**Table of Contents**

1 背景及び概観 5
1.1 物理的・化学的特性 5
1.2 原薬の製造プロセス 5
1.3 製剤開発 6
1.4 生物薬剤学試験 7
1.5 分析方法 8
1.5.1 血清中 luspatercept の分析法バリデーション 8
1.5.2 血清中 luspatercept に対する抗薬物抗体の分析法バリデーション 9
2 個々の試験結果の要約 14
2.1 骨髄異形成症候群患者を対象とした凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤の比較（A536-03 試験） 14
2.1.1 薬物動態 14
2.1.2 ヘモグロビンの曝露－反応 16
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 原薬の製造プロセス又は異なる製剤間の luspatercept 薬物動態の比較 17
3.1.1 ノンコンパートメント解析（ACE-536-MPK-004） 17
3.1.2 母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-002） 18
3.2 原薬の製造プロセス又は異なる製剤間の luspatercept の薬力学及び有効性の比較 19
3.2.1 薬力学（ヘモグロビン反応）（ACE-536-MPK-004） 19
3.2.2 有効性に関する曝露－反応（ACE-536-MPK-002） 20
3.3 原薬の製造プロセス又は異なる製剤間の安全性の比較 20
3.3.1 免疫原性（ACE-536-MPK-004） 20
3.3.2 治験薬の投与後に発現した有害事象（ACE-536-MPK-002） 21
4 付録 22



Approved v1.0

**List of Tables**

Table 1.2-1: 原薬の概要 ..... 6
Table 1.3-1: 製剤の概要 ..... 7
Table 1.5.1-1: luspatercept の分析法バリデーションパラメータ ..... 8
Table 1.5.2-1: 抗薬物抗体の分析法バリデーションパラメータ ..... 12
Table 1.5.2-2: 中和抗体の分析法バリデーションパラメータ ..... 12
Table 2.1.1-1: ノンコンパートメント解析により算出した骨髄異形成症候群患者における凍結液剤及び凍結乾燥粉末製剤間の初回投与後の luspatercept 曝露量パラメータの比較（A536-03 試験） ..... 15
Table 2.1.1-2: コンパートメント解析により算出した骨髄異形成症候群患者における凍結液剤及び凍結乾燥粉末製剤間の luspatercept 薬物動態パラメータの比較（A536-03 試験） ..... 15
Table 3.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者における初回投与サイクルの luspatercept 曝露量パラメータの製剤間比較 ..... 18
Table 3.1.2-1: 骨髄異形成症候群患者を対象とした反復投与における薬物動態パラメータのベイズ推定値の製剤間の比較 ..... 18
Table 3.3.1-1: 骨髄異形成症候群患者における製剤別抗薬物抗体発現割合 ..... 21
Table 4-1: 臨床試験で用いた luspatercept 分析法 ..... 22
Table 4-2: 臨床試験で用いた luspatercept に対する抗薬物抗体分析法 ..... 23
Table 4-3: 臨床試験で用いた luspatercept に対する中和抗体分析法 ..... 24
Table 4-4: 臨床試験で用いたヒトアクチビン受容体 IIB に対する中和抗体分析法 ..... 25

**List of Figures**

Figure 1.5.2-1: 免疫原性試験の手順 ..... 11

Figure 2.1.2-1: 骨髄異形成症候群患者における凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤との luspatercept 血清中曝露量に関連するヘモグロビン反応の比較（A536-03 試験） ..... 16

Figure 3.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者における初回投与サイクルの血清中 luspatercept 濃度の製剤間の比較 ..... 17

Figure 3.2.1-1: 骨髄異形成症候群患者におけるヘモグロビン反応の製剤間の比較（Week 1～Week 15） ..... 20



Approved v1.0

## 用語及び略号一覧

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ActRIIB | Activin receptor type IIB | ヒトアクチビン受容体 IIB 型 |
| ADA | Anti-drug antibodies | 抗薬物抗体 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| AUC0-21d | AUC from time zero to 21 days after the first dose | 時間 0 から投与 21 日後までの AUC |
| AUCss | AUC at steady state | 定常状態における AUC |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cmax | Maximal concentration | 最高濃度 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| ECD | Extracellular domain | 細胞外ドメイン |
| ELISA | Enzyme linked immunosorbent assay | 酵素免疫定量法 |
| E-R | Exposure-response | 曝露－反応 |
| Fc | Fragment crystallizable | 結晶化フラグメント |
| GDF11 | Growth and differentiation factor 11 | － |
| Hgb | Hemoglobin | ヘモグロビン |
| IgG1 Fc | Immunoglobulin G1 fragment crystallizable | 免疫グロブリン G1 結晶化フラグメント |
| MDS | Myelodysplastic syndromes | 骨髄異形成症候群 |
| NAb | Neutralizing antibodies | 中和抗体 |
| PD | Pharmacodynamic(s) | 薬力学 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| RBC | Red blood cell | 赤血球 |
| t1/2 | Elimination half-life | 消失半減期 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| TEADA | Treatment-emergent ADA | 治験薬の投与後に発現した ADA |



Approved v1.0

# 1 背景及び概観

## 1.1 物理的・化学的特性

luspatercept は、ヒトアクチビン受容体 IIB 型（ActRIIB）の細胞外ドメイン（ECD）とヒト免疫グロブリン G1 結晶化フラグメント（IgG1 Fc）ドメインとを結合した組換えホモ二量体融合タンパクである。ECD は一部修飾されており、単一のアミノ酸の変異（L79D）及びタンパクの両末端の切除が施されている。luspatercept はジスルフィド結合した 2 つのポリペプチド鎖からなり、結晶化フラグメント（Fc）領域を介して二量体化している。この分子の両方の領域（ECD 及び Fc）には N 結合型オリゴ糖が含まれる。DNA 配列及び N 末端配列から算出したアミノ酸配列に基づく分子量は約 76 kDa である。

## 1.2 原薬の製造プロセス

luspatercept の原薬の 4 つの製造プロセスを Table 1.2-1 に要約する。初期の原薬製造スケールは[redacted] L（プロセス I）であった。原薬の初期組成は、[redacted] の[redacted] mM[redacted]（[redacted]）の中に 50 mg/mL の luspatercept、[redacted] mM[redacted]及び[redacted] mM[redacted]を含有している。プロセス I の原薬は、毒性試験、第 1 相臨床試験（A536-02）及び一部の第 2 相臨床試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の初期に使用した。

その後製造プロセスを改良し、プロセス II とした。プロセス II により製した luspatercept 原薬には以下の 2 つの処方がある。

- 50 mg/mL luspatercept、[redacted] mM[redacted]、[redacted]（[redacted]、[redacted]）
- 75 mg/mL luspatercept、[redacted]mM[redacted]、[redacted]（[redacted]、[redacted]）

プロセス I 原薬とプロセス II 原薬の分析的同等性／同質性が確認されている（モジュール 2.3.S.2)。プロセス II で製した原薬は、一部の第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の後半で使用した。

第 3 相臨床試験等に用いる治験薬製造にあたり原薬の製造所を[redacted]し、[redacted]を[redacted] L[redacted] L[redacted]した。それに伴い、製造工程に軽微な変更が加えられた。プロセス III で製した luspatercept 原薬の組成は、プロセス II（75 mg/mL luspatercept、[redacted] mM[redacted]、[redacted]）で製した原薬の組成と同一である。プロセス II 及びプロセス III 原薬の同等性／同質性は、広範囲な分析による特性解析により確認されている（モジュール 2.3.S.2）。プロセス III の原薬は ACE-536-MDS-001 試験（MDS-001 試験）、ACE-536-MDS-002 試験（MDS-002 試験）及び ACE-536-MDS-003 試験（MDS-003 試験）で使用されている。

臨床試験及び商業用の需要を満たすため、原薬製造工程を[redacted]し、[redacted] L[redacted]した（プロセス IV）。プロセス III 及びプロセス IV の製造工程に大きな変更はなく、



Approved v1.0

[redacted]及び[redacted]に合わせた変更を行った。プロセス III とプロセス IV 原薬との同等性／同質性は、広範囲な分析による特性解析により確認されている（モジュール 2.3.S.2）。

今回の申請に関連する臨床試験ではプロセス IV 原薬ロットを使用しなかった。本邦の luspatercept の市販用原薬の製造にはプロセス IV を使用する（Table 1.2-1）。

**Table 1.2-1: 原薬の概要**

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

[redacted]
Source: モジュール 2.3.S.2

## 1.3 製剤開発

臨床試験では 4 種類の製剤が開発されている（Table 1.3-1）。初期の臨床試験に用いた製剤は凍結液剤（25 mg／バイアル）であり、[redacted] mM [redacted]中に 50 mg/mL の luspatercept を含有する。処方の組成は原薬と同一であった。luspatercept 原薬 0.5 mL をバイアルに無菌充填し、凍結保存して製剤化した。凍結液剤は第 1 相試験（A536-02 試験）及び初期の第 2 相臨床試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）で使用されている。

開発期間中に、プロセス II 原薬を用いた注射用凍結乾燥粉末製剤を開発した（製剤プロセス II）。凍結乾燥粉末製剤は、クエン酸塩ベースの緩衝液に溶解した luspatercept 50 mg をバイアルに充填したものである。注射用水 1 mL で溶解した場合、[redacted] mM [redacted]（[redacted]、[redacted]%[redacted]、[redacted]%[redacted]）中に 50 mg/mL の濃度で luspatercept を含有する溶液となる。製造プロセス II 製剤は、一部の第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の後半で使用されている。

様々な臨床用量に対応するために、プロセス III の原薬を用いた注射用 luspatercept の 2 つの製剤（25 mg／バイアル及び 75 mg／バイアル）が開発された（製剤プロセス III）。製造プロセス III 製剤は、MDS-001 試験及び MDS-002 試験で使用されている。



Approved v1.0

広範囲な分析による特性解析により、luspatercept 凍結液剤 25 mg／バイアル、luspatercept 凍結乾燥粉末剤 50 mg／バイアル及び luspatercept 凍結乾燥粉末製剤 25 又は 75 mg／バイアル間の同等性／同質性が示された（モジュール 2.3.P.2）。

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

製剤の工程性能、出荷試験、安定性試験及び分析特性解析試験により、製剤プロセス III 及び製剤プロセス IV を用いて製造した製剤の高い類似性が確認されている（モジュール 2.3.P.2）。製剤プロセス IV 製剤は、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で使用されている。また、本邦での市販製剤は製剤プロセス IV を用いて製造する。

**Table 1.3-1: 製剤の概要**

| **Drug Product** | **Luspatercept Injection (Frozen Liquid)** | **Luspatercept for Injection (Lyophilized Powder)** | | |
|---|---|---|---|---|
| Drug product process | I | II | III | IV |
| Presentation | 25 mg/vial | 50 mg/vial | 25 mg/vial & 75 mg/vial | 25 mg/vial & 75 mg/vial |
| Drug substance process | I or II (scale: [redacted] L) | II (scale: [redacted] L) | III (scale: [redacted] L) | III (scale: [redacted] L) & IV (scale [redacted] L) |
| Formulation | 50 mg/mL luspatercept; [redacted] mM [redacted], [redacted] | 50 mg/mL luspatercept, [redacted] mM [redacted], [redacted] % [redacted] % (v/v) [redacted] | 50 mg/mL luspatercept, [redacted] mM [redacted], [redacted], [redacted] % [redacted], [redacted] % (w/v) [redacted] | 50 mg/mL luspatercept, [redacted] mM [redacted], [redacted], [redacted] % [redacted], [redacted] % (w/v) [redacted] |
| Storage | < - 65 °C | 2-8 °C | 2-8 °C | 2-8 °C |
| Use in clinical studies | A536-02, A536-03, A536-05 | A536-03, A536-05 | ACE-536-MDS-001, ACE-536-MDS-002 | ACE-536-MDS-002, ACE-536-MDS-003 |
| Planned commercial use | No | No | No | Yes |

[redacted] mM [redacted] mM [redacted] mM [redacted]

Source: モジュール 2.3.P.2.

## 1.4 生物薬剤学試験

luspatercept 製剤間の同等性／同質性については、原薬の各製造プロセス及び各製剤間の薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性の比較を目的とした臨床試験は実施していないが、原薬及び製剤段階での広範な特性解析を実施し、製剤ごとの品質特性を分析している。しかしながら、原薬の



Approved v1.0

製造プロセス又は製剤の変更が luspatercept の PK、PD、免疫原性及び曝露－反応（E-R）に及ぼす影響を、骨髄異形成症候群（MDS）患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験のデータを用いて評価した。

第 2 相試験（A536-03 試験）では、製造プロセスが同様（プロセス I 又は II）であった凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤間で、開始用量 1 mg/kg で投与したときの luspatercept の血清中曝露量パラメータはおおむね同程度であることが示された。母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-002）の結果、原薬の製造プロセス及び製剤の違いは、luspatercept の消失動態及び血清中曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。また試験間比較解析（ACE-536-MPK-004）の結果、初回投与サイクルの血清中曝露量及び開始用量 1 mg/kg で反復投与したときの定常状態時における血清中曝露量は、製剤が同一（凍結乾燥粉末製剤）であればプロセス II 及びプロセス III の原薬間で同程度であり、また異なるプロセス／製剤間（プロセス I／II／凍結液剤 vs.プロセス III／凍結乾燥粉末）でも同程度であることが示された。同じ試験間比較解析において、原薬の製造プロセス及び製剤の違いは、luspatercept によるヘモグロビン（Hgb）の増加又は抗薬物抗体（ADA）の誘導に有意な影響を及ぼさなかった。

## 1.5 分析方法

### 1.5.1 血清中 luspatercept の分析法バリデーション

血清中 luspatercept 濃度の測定には、バリデートされた酵素免疫定量法（ELISA）を用いた（モジュール 5.3.1.4.1、5.3.1.4.2 及び 5.3.1.4.3）。この分析法は血清中総 luspatercept の測定用に設計されており、捕捉抗体に抗 luspatercept ヤギポリクローナル抗体（ヒト ActRIIB の修飾型 ECD 認識抗体）が用いられた。本分析法は、十分な特異性、真度、精度、頑健性及び再現性を有していることが確認された（Table 1.5.1-1）。

**Table 1.5.1-1: luspatercept の分析法バリデーションパラメータ**

| Type of assay | Enzyme linked immunosorbent assay |
|---|---|
| Capture reagent | Goat polyclonal anti-luspatercept antibody |
| Detection reagent | Sheep polyclonal anti-human IgG1 HRP and TMB peroxidase substrate |
| QC sample concentration | 50, 150, 250, 450, and 600 ng/mL[a], 100, 150, 250, 450, and 600 ng/mL[b] in 100% serum |
| Calibration range | 50 to 600 ng/mL[a], 100 to 600 ng/mL[b] in 100% serum |
| Minimum dilution ratio | 1:20 |
| Dilution integrity | 16000-fold dilution from 1 mg/mL |
| Matrix effect | 9/10 normal lots met criteria; 9/10 disease (MDS) lots met criteria |
| Precision | Inter-assay ≤ 12.0% CV[a], ≤ 7.36% CV[b]<br>Intra-assay ≤ 8.08% CV[a] |
| Accuracy | Inter-assay -2.33 to 7.60% RE[a], -0.889 to 13.0% RE[b]<br>Intra-assay -2.35 to 7.62 % RE[a] |



Approved v1.0

**Table 1.5.1-1: luspatercept の分析法バリデーションパラメータ**

| Type of assay | Enzyme linked immunosorbent assay | |
|---|---|---|
| Stability (in serum) | Ambient temperature | Stable for at least 20.25 hours |
| | Freeze/thaw at -70°C | Stable for at least 4 freeze/thaw cycles |
| | Long-term at -20°C | Stable for at least 386 days |
| | Long-term at -70°C | Stable for at least 1492 days |

%CV = % coefficient of variation; % RE = % relative error; HRP = horseradish peroxidase; MDS = myelodysplastic syndromes; TMB = tetramethylbenzidine; QC = quality control.
Note: All 42 cross-validation samples met the criteria at Addendum 2 (188684) to 176680.
[a] Value derived from Report 176680
[b] Value derived from Report 188684
Source: モジュール 5.3.1.4.1、5.3.1.4.2 及び 5.3.1.4.3

本分析法のバリデーション及び試料分析は、実施当時の規制に準拠して適切に実施された。また実施したいずれの臨床試験においても、実試料を用いた分析結果の再現性が示された。各臨床試験の luspatercept 分析法のパラメータを Table 4-1 に要約する。

### 1.5.2 血清中 luspatercept に対する抗薬物抗体の分析法バリデーション

luspatercept に対する ADA 産生について、実施した全ての臨床試験で多段階アプローチ（Figure 1.5.2-1）により評価した。

まずバリデートされた電気化学発光免疫測定法により、血清中の結合 ADA の有無をスクリーニングした。本分析法のバリデーションパラメータを Table 1.5.2-1 に示す。ADA の検出には、当該抗体の二価性の性質を利用した。ADA が存在する場合、プレート上にコーティングした luspatercept と添加したビオチン化 luspatercept との間に架橋が形成される。そこにビオチンドメインに結合するストレプトアビジン - スルホタグを添加し、ビオチン化 luspatercept を検出した。陽性対照に抗ヒト ActRIIB ヤギポリクローナル抗体（ヒト ActRIIB の ECD 認識抗体）を用いた。測定対象への干渉を最小限にするために、酸による前処理を実施した。スクリーニングアッセイで陽性の可能性があると判定された試料に対して 25 µg/mL の luspatercept を用いて免疫競合を行い、luspatercept に対する結合特異性を確認した。確認アッセイで陽性となった試料の ADA レベルを半定量し、抗体価とした。スクリーニングアッセイでのカットポイントは偽陽性率 5%となるように設定し、luspatercept 特異性の確認アッセイのカットポイント（%阻害）は信頼度 99.9%となるように統計学的に設定した（モジュール 5.3.1.4.4 及び 5.3.1.4.6）。

続いて、陽性が確認された試料を 25 µg/mL の ACE-536[redacted]（ヒト ActRIIB の[redacted]の修飾 ECD）を用いた免疫競合により評価し、luspatercept のリガンド結合領域に対する ADA 結合の特異性を評価した。本評価での特異性カットポイントは、信頼度 99.9%となるように設定した。また、ADA 陽性血清試料が内因性ヒト ActRIIB の ECD との交差反応性を有するかどうかを評価するた



Approved v1.0

め、25 µg/mL のヒト ActRIIB の非修飾 ECD を用いた免疫競合により特異性を評価した（モジュール 5.3.1.4.4 及び 5.3.1.4.6)。

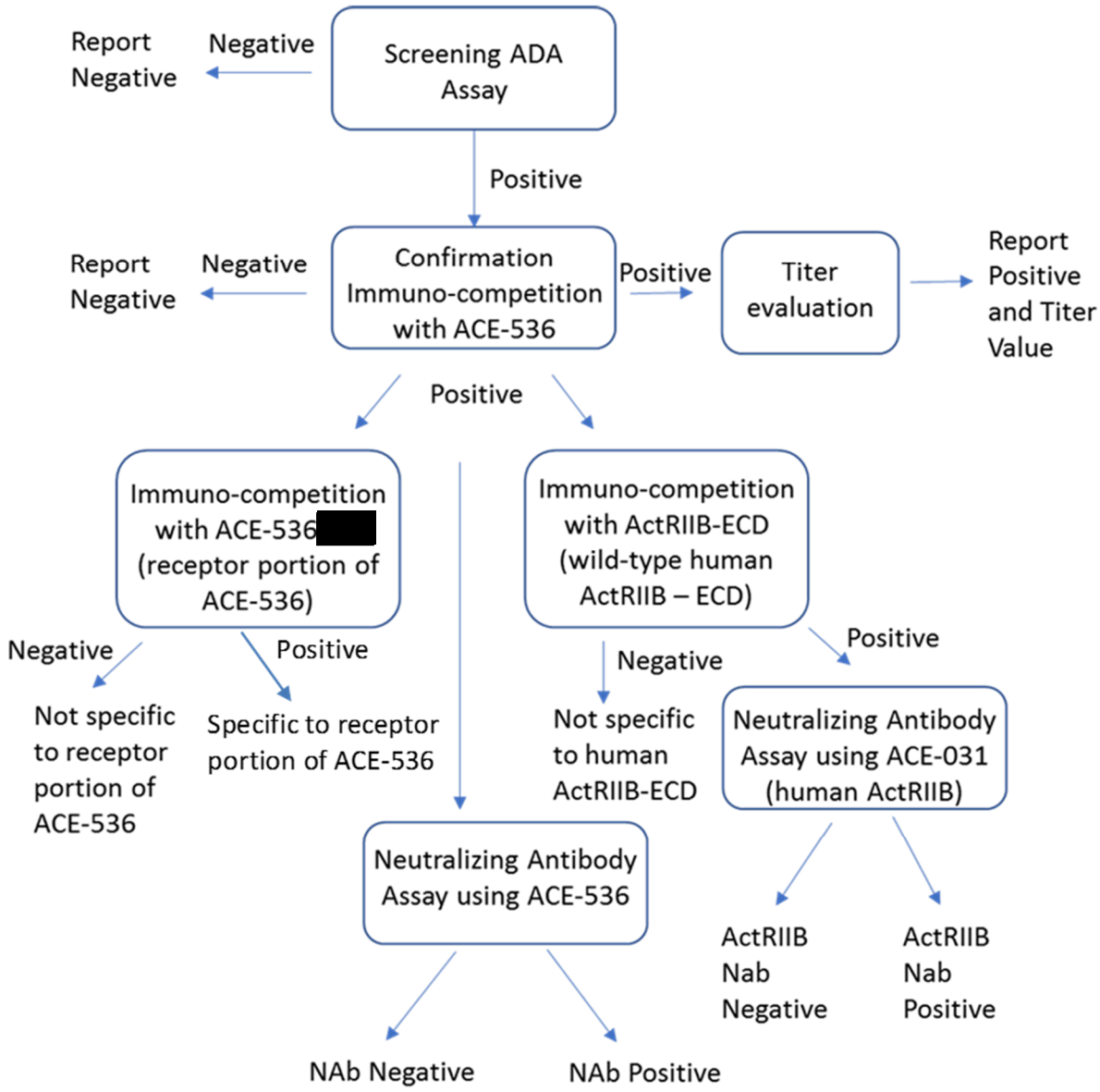
陽性が確認された試料をさらに中和抗体（NAb）アッセイで評価し、ADA 陽性血清試料が luspatercept とリガンドの結合を阻害する可能性について、バリデートされた ELISA 法により評価した。この分析法は、固相化した luspatercept に結合することで[redacted]の luspatercept への結合を阻害する NAb を検出するようにデザインされたものである。本アッセイでは、陽性対照として抗 luspatercept ニワトリポリクローナル抗体（ヒト ActRIIB の修飾型 ECD 認識抗体）を用いた（モジュール 5.3.1.4.9）。特異性評価においてヒト ActRIIB の非修飾 ECD に対する交差反応性が陽性であることが確認された試料については、バリデートされた ELISA 法をベースとした 2 つ目の NAb 分析法でも評価した。2 つ目の NAb 分析法は、固相化したヒト ActRIIB-ECD-Fc 融合タンパク（ACE-031）に結合し、ActRIIB-ECD-Fc タンパクの非修飾 ECD に対する[redacted]の結合を阻害する NAb を検出するようにデザインされたものであり、陽性対照として抗 ActRIIB マウスモノクローナル抗体（ヒト ActRIIB の ECD 認識抗体）を用いた（モジュール 5.3.1.4.10）。これらの NAb アッセイでは、NAb 検出のカットポイントを偽陽性率 5%となるように設定した。ADA 及び NAb アッセイの分析法バリデーションのパフォーマンスパラメータの要約を Table 1.5.2-1 及び Table 1.5.2-2 にそれぞれ示す。

ADA 分析法のバリデーション及び試料分析は、科学的なガイドライン及び実施当時の適切な規制を遵守して実施した。関連する臨床試験に用いた ADA 及び NAb アッセイのパラメータについて、それぞれ Table 4-2、Table 4-3 及び Table 4-4 に要約する。



Approved v1.0

**Figure 1.5.2-1:** 免疫原性試験の手順




ACE-031 = a fusion protein joining the ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G (ActRIIB-ECD-Fc); ACE-536 = luspatercept; ACE-536[redacted] = [redacted] modified ECD of human ActRIIB; ActRIIB = activin receptor type IIB; ActRIIB-ECD = natural ECD of human ActRIIB; ADA = anti-drug antibodies;
ECD = extracellular domain; Nab = neutralizing antibodies.



Approved v1.0

**Table 1.5.2-1: 抗薬物抗体の分析法バリデーションパラメータ**

| **Type of Assay** | **Electrochemiluminescent Immunoassay** | |
|---|---|---|
| Positive control (PC) | Goat polyclonal anti-human ActRIIB antibody | |
| Specificity test | Luspatercept | |
| | Modified ECD of human ActRIIB (receptor portion of luspatercept) | |
| | Natural ECD of human ActRIIB (cross reactivity) | |
| Minimum dilution ratio | 1:11.5 (including acidification step) | |
| QC sample concentration | 0.5 and 16 µg/mL, in 100% serum | |
| Cut point | Screening | 1.40 (multiplicative cut point factor) |
| | Confirmation with luspatercept [a] | 36.9% inhibition |
| | Specificity with ACE-536[redacted] [a] | 32.3% inhibition |
| | Specificity with ActRIIB-ECD [b] | 26.8% inhibition |
| Sensitivity | 6.50 to 167 ng/mL PC, in 100% serum [c] | |
| Precision | Inter-assay ≤ 26.9% CV. Intra-assay ≤ 5.95% CV. | |
| Free drug interference | At 0.5 µg/mL PC | > 0.1 to > 1 µg/mL [d] |
| | At 16 µg/mL PC | > 10 to > 50 µg/mL [e] |

ACE-536[redacted] = [redacted] modified ECD of human ActRIIB; ActRIIB = activin receptor type IIB; ActRIIB-ECD = natural ECD of human ActRIIB; % CV = % coefficient of variation; ECD = extracellular domain; PC = positive control; QC = quality control.

[a] Value derived from original report. Subsequent values from addendums differ but all values meet acceptance criteria.
[b] Value derived from Report 177374.
[c] 26.1 to 41.7 ng/mL in addendums 2 and 3 with multiple reagent lot changes, which have been used for all Phase 2 and Phase 3 studies.
[d] > 1 µg/mL in addendums 2 and 3 with multiple reagent lot changes, which have been used for all phase 2 and 3 studies.
[e] > 25 to 50 µg/mL in addendums 2 and 3 with multiple reagent lot changes, which have been used for all phase 2 and 3 studies.

Source: モジュール 5.3.1.4.4、5.3.1.4.5、5.3.1.4.6、5.3.1.4.7 及び 5.3.1.4.8

**Table 1.5.2-2: 中和抗体の分析法バリデーションパラメータ**

| **Validation report** | **176678** | **207-1001** |
|---|---|---|
| Type of assay | ELISA | ELISA |
| Analyte | Neutralizing luspatercept antibodies | Neutralizing AcRIIB-ECD-Fc antibodies (cross reactivity) |
| Positive control (PC) | Chicken polyclonal anti-luspatercept antibody | Mouse monoclonal anti-human ActRIIB antibody |
| Coated reagent | Luspatercept | ActRIIB-ECD-Fc fusion protein |
| Binding ligand | [redacted] | [redacted] |



Approved v1.0

**Table 1.5.2-2: 中和抗体の分析法バリデーションパラメータ**

| Validation report | 176678 | 207-1001 |
|---|---|---|
| Minimum dilution ratio | 1:10 | 1:10 |
| QC sample concentration | 15 and 100 µg/mL, in 100% serum<br>15, 40 and 100 µg/mL, in 100% serum [d] | 2.5, 6.25, 10, and 20 µg/mL in 100% serum |
| Cut point | 0.952 (multiplicative cut point factor) | 14.77 % inhibition |
| Sensitivity | 912 ng/mL PC, in 100% serum<br>1584 ng/mL PC, in 100% serum [d] | 3681 ng/mL PC, in 100% serum |
| Precision | Inter-assay: ≤ 27.1% CV, ≤ 35.2% CV [d]<br>Intra-assay: ≤ 9.29% CV, ≤ 6.95% CV [d] | Inter-assay: ≤ 13.8 % CV[a]<br>Intra-assay: ≤ 16.3 % CV[a] |
| Free drug interference | At 15 µg/mL PC:<br>≥ 100 µg/mL ACE536 [b]<br>At 100 µg/mL PC:<br>≥ 100 µg/mL ACE536 [b] | At 6.25 µg/mL PC: ≥ 50 µg/mL[c] |

ActRIIB = activin receptor type IIB; ActRIIB-ECD-Fc = a fusion protein joining the natural ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G; % CV = % coefficient of variation; ECD = extracellular domain; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; [redacted]; PC= positive control; QC = quality control.

[a] Results from positive control 2.5 µg/mg are excluded because it fails to meet the inter-assay precision %CV acceptance criteria of ≤ 30%.

[b] Presence of luspatercept as low as 0.01 µg/mL were found to interfere with the assay (reducing positivity signal). However, the overall response remains positive for the positive controls even in the presence of 100 µg/mL of luspatercept.

[c] Free drug interference for ACE-536 was done in Study ACE-536-B-Thal-001 (Report 155-1809).

[d] Value derived from Addendum 2 to Report 176678

Source: モジュール 5.3.1.4.9 及び 5.3.1.4.10



Approved v1.0

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 骨髄異形成症候群患者を対象とした凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤の比較（A536-03 試験）

本試験は、MDS 患者を対象とした第 2 相、オープンラベル、用量漸増反復投与試験である。本試験では貧血治療を目的とした拡大コホートが設けられた。本試験の全患者を対象に、Day 1（投与前）、8、11、15、22、29、64、85、92、99、113、141 及び 169 に経時的に検体を採取し、血清中 luspatercept 濃度を測定した。投与期間中、Hgb を週に 1 回モニタリングした。

本試験の拡大コホートでは、各患者に luspatercept を 3 週間間隔で最大 5 サイクルまで皮下投与した。拡大コホートでの開始用量は 1 mg/kg とし、各患者 2 回までの段階的増量（1.33 及び 1.75 mg/kg）を許容した。拡大コホート 1（31 例）ではプロセス I 及び II の原薬を使用した凍結液剤を用い、拡大コホート 2（49 例）ではプロセス II の原薬を使用した凍結乾燥粉末製剤を用いた。液剤の単回使用バイアルは、0.5 mL の [redacted] の中に luspatercept 25 mg を含有（50 mg/mL）した製剤であった。凍結乾燥粉末製剤の単回使用バイアルは、注射用水 1 mL で溶解した場合、クエン酸緩衝液中に 50 mg/mL の濃度で luspatercept を含有する溶液となる製剤であった。

用法・用量はこれらの 2 つの拡大コホートで同一であったため、2 つのコホートから得たデータを用いて、luspatercept の PK 及び PD に対する製剤の違いの影響を評価した。

### 2.1.1 薬物動態

初回投与後の 1 投与サイクル（Day 22 まで）において採取した 1 mg/kg 投与時の濃度データを用いて、ノンコンパートメント解析を実施した。その結果、最高血清中濃度（Cmax）及び時間 0 から投与 21 日後までの AUC（AUC0-21d、すなわち初回投与サイクルにおける AUC）の幾何平均値は凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤で同程度であった（Table 2.1.1-1）。

試験期間全体（Day 169 まで）を通じて得た実際の用法・用量で投与したときの全濃度データを用いたコンパートメント解析の結果、Cmax の幾何平均値は両製剤間で同程度であり、定常状態における AUC（AUCss）の平均値は、開始用量（1 mg/kg）では凍結液剤と比較して凍結乾燥粉末製剤で約 15%高かった。試験対象集団全体での AUCss の被験者間幾何変動係数（CV%）が 37%であったこと（A536-03 CSR）及び luspatercept の安全域が広いこと（1.75 mg/kg においても最大耐量に到達せず）を考慮すると、AUCss の製剤間の差は臨床的に重要ではないと考えられる。コンパートメント解析（1-コンパートメントモデル）により算出したその他の PK パラメータの推定値は、両製剤間で同程度であった（Table 2.1.1-2）。



Approved v1.0

**Table 2.1.1-1:** ノンコンパートメント解析により算出した骨髄異形成症候群患者における凍結液剤及び凍結乾燥粉末製剤間の初回投与後の **luspatercept** 曝露量パラメータの比較（**A536-03** 試験）

| **Parameter** [a,b] | **Frozen Liquid (25 mg/vial) (N = 31)** | **Lyophilized Powder (50 mg/vial) (N = 49)** |
|---|---|---|
| Tmax (day) | 7.00 (5.00 – 10.00) | 7.00 (6.00 – 21.00) |
| Cmax (μg/mL) | 5.80 (26.2) | 5.86 (24.8) |
| AUC0-21d (day•μg/mL) | 78.8 (25.8) | 83.5 (27.1) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUC0-21d = AUC from time zero to 21 days after the first dose; Cmax = maximum serum concentration for the first dose; N = sample size; Tmax = time to reach Cmax.

[a] All parameters were estimated using noncompartmental method using concentration data collected during the first dosing interval.

[b] Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax and geometric mean (geometric CV%) data are presented for other PK parameters.

Source: A536-03 Interim CSR, Table 30.

**Table 2.1.1-2:** コンパートメント解析により算出した骨髄異形成症候群患者における凍結液剤及び凍結乾燥粉末製剤間の **luspatercept** 薬物動態パラメータの比較（**A536-03** 試験）

| **Parameter** [a,b] | **Frozen Liquid (25 mg/vial) (N = 31)** | **Lyophilized Powder (50 mg/vial) (N = 49)** |
|---|---|---|
| Ka (1/day) | 0.49 (121) | 0.57 (125) |
| Tmax (day) | 6.29 (1.60 – 9.63) | 5.30 (1.67 – 10.52) |
| Cmax (μg/mL) | 6.24 (27.6) | 6.38 (27.8) |
| AUCss (day•μg/mL) | 148.8 (30.6) | 171.3 (40.0) |
| t1/2 (day) | 11.5 (40.1) | 13.5 (45.2) |
| CL/F (mL/day) | 508.6 (31.6) | 449.1 (43.5) |
| V1/F (L) | 8.44 (35.9) | 8.77 (26.9) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at the steady state for the starting dose; Cmax = maximum concentration for the first dose; CL/F = apparent clearance; Ka = absorption rate constant; t1/2 = elimination half-life; N = sample size; Tmax = time to reach Cmax; V1/F = apparent volume of distribution of the central compartment.

[a] All parameters were estimated from a one-compartment model using multiple-dosing concentration data.

[b] Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax and geometric mean (geometric CV%) data are presented for other PK parameters.

Source: A536-03 Interim CSR, Table 31.

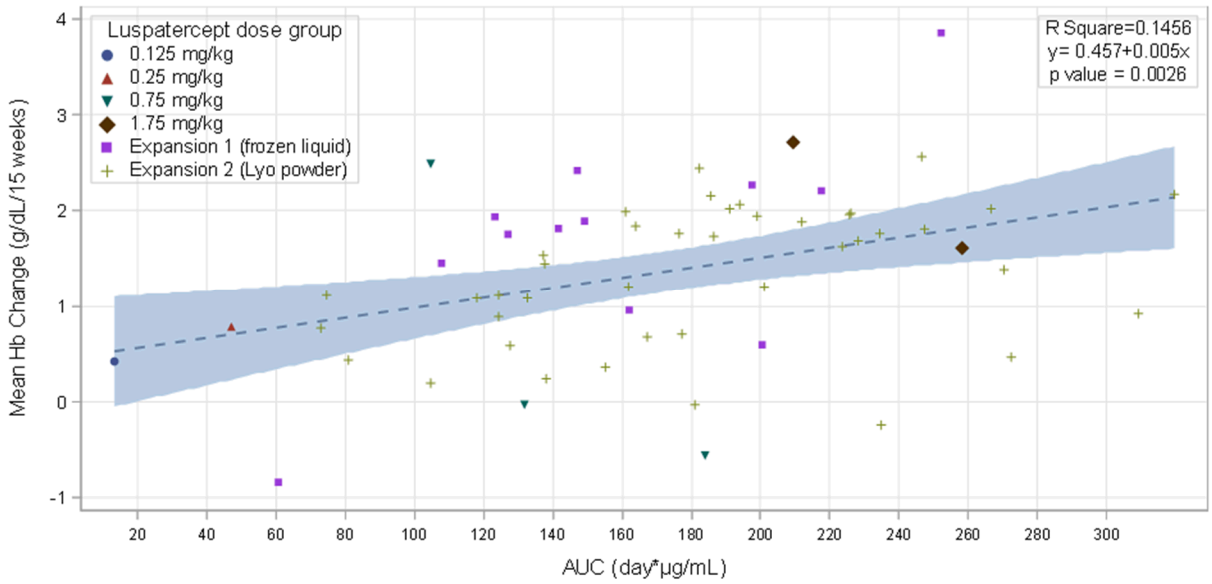


Approved v1.0

### 2.1.2 ヘモグロビンの曝露－反応

低輸血量患者［ベースライン時の 8 週あたりの赤血球（RBC）輸血量 4 単位未満］を対象として、Hgb のベースラインからの変化量と luspatercept の AUC（開始用量で予測した定常状態における AUC）との関係を評価した結果、これらの 2 つの製剤間で明らかな差は認められなかった（Figure 2.1.2-1）。

**Figure 2.1.2-1:** **骨髄異形成症候群患者における凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤との luspatercept 血清中曝露量に関連するヘモグロビン反応の比較（A536-03 試験）**




AUC = area under the concentration-time curve at steady state for the starting dose; Hb = hemoglobin; Lyo = lyophilized.
Note: The symbols indicate mean of change from baseline in hemoglobin (average of weekly measures from Day 7 to 105) for each subject. Hemoglobin values within 7 days of red blood cell transfusion were excluded. The dash line (shaded band) indicates predicted mean (95% confidence interval) by linear regression.
Source: A536-03 Interim CSR, Figure 7.



Approved v1.0

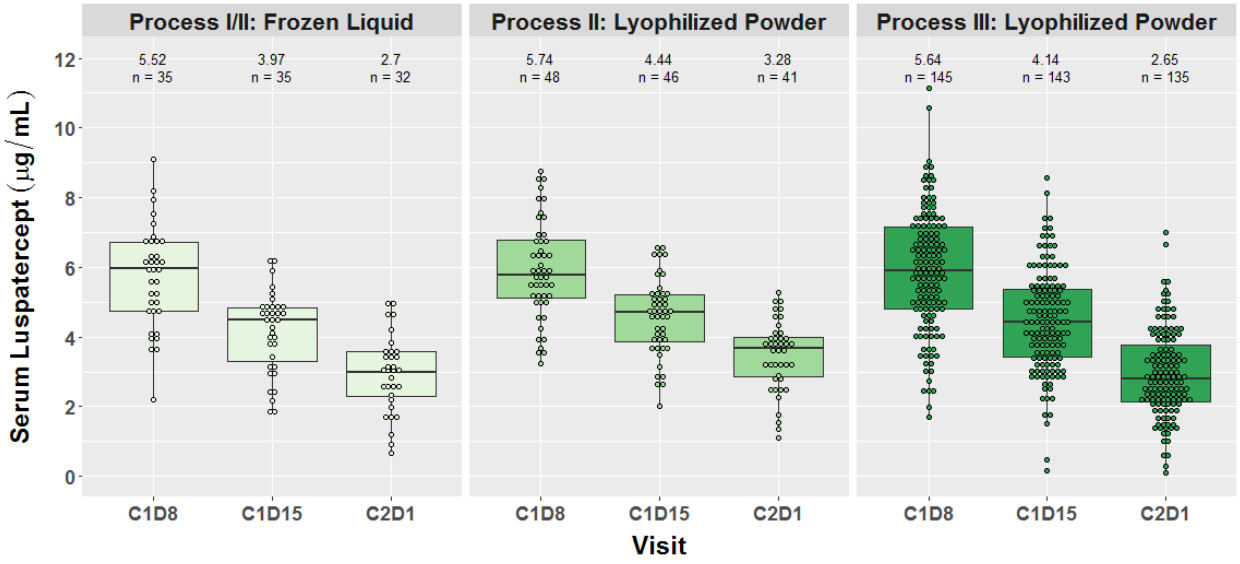
# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 原薬の製造プロセス又は異なる製剤間の luspatercept 薬物動態の比較

### 3.1.1 ノンコンパートメント解析（ACE-536-MPK-004）

MDS 患者を対象とした臨床試験から得た初回投与サイクルの濃度データを用いて、luspatercept の血清中曝露量を製剤間で直接比較した。開始用量 1 mg/kg で luspatercept が投与された MDS 患者計 237 例から評価可能な濃度データが得られた。初回投与後の各患者の血清中 luspatercept 濃度の分布は、Cycle 1 の Day 8（Cmax 付近）、Cycle 1 の Day 15 及び Cycle 1 の投与サイクル終了時（Cycle 2 の Day 1）のいずれにおいても製剤間で同程度であった（Figure 3.1.1-1）。これらの患者のうち、初回投与サイクルにおける全 3 回の来院（Cycle 1 の Day 8、Cycle 1 の Day 15 及び Cycle 2 の Day 1）を通じて評価可能な濃度データが得られている計 192 例の患者の濃度データをノンコンパートメント解析の対象とし、Cmax、AUC0-t（時間 0 から最終測定可能時点までの AUC）及び AUC0-21d を算出した。

**Figure 3.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者における初回投与サイクルの血清中 luspatercept 濃度の製剤間の比較**




C = cycle; D = day; n = number of subjects.
Note: The height of the box corresponds to the interval between the first and the third quartiles. The bar on either side of the box expands the interval to 1.5 times the interquartile range. The middle line in the box indicates the median value, and the circles are the observed individual values. The values on top of the panels show corresponding geometric mean and sample size of luspatercept concentrations.
Source: ACE-536-MPK-004, Figure 2.

また、プロセス II 及びプロセス III の原薬（凍結乾燥粉末製剤）の幾何平均値比の 90%信頼区間（CI）は、Cmax 及び AUC について実測値で生物学的同等性の許容範囲である 80%～125%の範囲内であった。また、プロセス I/II の凍結液剤とプロセス III の凍結乾燥粉末製剤の幾何平均値の比の 90% CI は、Cmax 及び AUC について 80%～125%の生物学的同等性の範囲内であった（Table 3.1.1-1）。



Approved v1.0

**Table 3.1.1-1:** **骨髄異形成症候群患者における初回投与サイクルの luspatercept 曝露量パラメータの製剤間比較**

| Parameter [a] | Geometric Mean | | | B/C Ratio (90% CI) of Geometric Means | A/C Ratio (90% CI) of Geometric Means |
|---|---|---|---|---|---|
| | [A] Process I/II Frozen Liquid (25 mg/vial) (N = 32) | [B] Process II Lyophilized Powder (50 mg/vial) (N = 38) | [C] Process III Lyophilized Powder (25/75 mg/vial) (N = 122) | | |
| Cmax (µg/mL) | 5.47 | 5.94 | 5.62 | 105.7 (96.7, 115.4) | 97.3 (88.5, 106.9) |
| AUC0-21d (day•µg/mL) | 76.2 | 84.9 | 78.4 | 108.3 (99.2, 118.2) | 97.3 (88.6, 106.8) |
| AUC0-t (day•µg/mL) | 75.8 | 84.2 | 78.2 | 107.7 (98.7, 117.4) | 96.9 (88.3, 106.3) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUC0-t = AUC from time zero to the last observed time point during the first dosing interval; AUC0-21d = AUC from time zero to 21 days after the first dose; Cmax = maximum observed concentration after the first dose; CI = confidence interval; N = number of subjects.
Note: Only subjects with a starting dose of 1 mg/kg are included.
Source: ACE-536-MPK-004, Table 18.

### 3.1.2 母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-002）

MDS 患者を対象とした母集団薬物動態解析により、反復投与時の luspatercept の PK プロファイルに対する原薬の製造プロセス又は製剤の違いの影響を、最長 784 日までに得られたすべての濃度データを用いて評価した。その結果、原薬の製造プロセス・製剤の違いは luspatercept の消失動態及び血清中曝露量に対する統計学的に有意な共変量ではないことが明らかとなった。開始用量である 1 mg/kg を投与したときの定常状態における曝露量パラメータ（Cmax.ss 及び AUCss）について、原薬の製造プロセス・製剤間で有意な差は認められなかった（Table 3.1.2-1）。また、消失に関連する PK パラメータ［見かけのクリアランス（CL/F）及び消失半減期（t1/2）］についても原薬の製造プロセス・製剤間で明らかな差は認められなかった。

**Table 3.1.2-1:** **骨髄異形成症候群患者を対象とした反復投与における薬物動態パラメータのベイズ推定値の製剤間の比較**

| Parameter [a] | Process I/II Frozen Liquid (25 mg/vial) (N = 34) | Process II Lyophilized Powder (50 mg/vial) (N = 49) | Process III Lyophilized Powder (25/75 mg/vial) (N = 153) |
|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.542 (33.0) | 0.469 (39.9) | 0.516 (41.2) |
| V1/F (L) | 10.1 (27.5) | 9.79 (20.5) | 9.68 (26.5) |
| Tmax (day) | 5.34 (4.44 – 6.24) | 5.55 (3.96 – 6.29) | 5.40 (3.12 – 6.69) |
| t1/2 (day) | 12.9 (24.2) | 14.5 (28.7) | 13.0 (31.6) |



Approved v1.0

**Table 3.1.2-1: 骨髄異形成症候群患者を対象とした反復投与における薬物動態パラメータのベイズ推定値の製剤間の比較**

| Parameter [a] | Process I/II Frozen Liquid (25 mg/vial) (N = 34) | Process II Lyophilized Powder (50 mg/vial) (N = 49) | Process III Lyophilized Powder (25/75 mg/vial) (N = 153) |
|---|---|---|---|
| Cmax (µg/mL) | 5.67 (21.3) | 6.00 (17.6) | 5.77 (20.5) |
| Cmax.ss (µg/mL) | 8.91 (26.1) | 10.1 (29.2) | 9.17 (29.9) |
| AUCss (day•µg/mL) | 141 (30.7) | 164 (36.5) | 145 (38.3) |

AUCss = area under the concentration-time curve at the steady state for the starting dose; Cmax = maximum concentration for the starting dose; Cmax.ss = maximum concentration at the steady state for the starting dose; CL/F = apparent clearance; CV% = % coefficient of variation; N = number of subjects; t1/2 = elimination half-life; Tmax = time to reach Cmax; V1/F = apparent volume of distribution of the central compartment.

[a] Median (minimum - maximum) data are presented for Tmax and geometric mean (geometric CV%) data are presented for other parameters.

Note: Only subjects with a starting dose of 1 mg/kg are included.

Source: ACE-536-MPK-002, Table 9.

## 3.2 原薬の製造プロセス又は異なる製剤間の luspatercept の薬力学及び有効性の比較

### 3.2.1 薬力学（ヘモグロビン反応）（ACE-536-MPK-004）

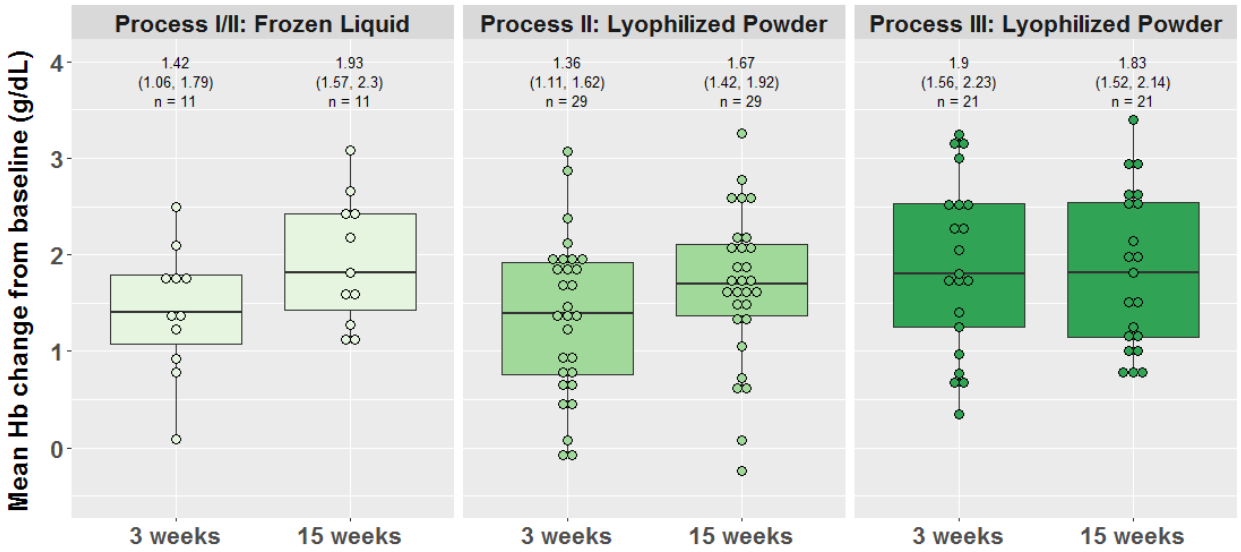
開始用量である 1 mg/kg が投与され、投与開始から 15 週間 RBC 輸血が行われていない MDS 患者 61 例から得た Hgb データを用いて、原薬の製造プロセス又は製剤の違いが luspatercept の Hgb 上昇効果に及ぼす影響を評価した。初期の Hgb 反応について、用量調節の影響がない初回投与サイクルでの Hgb 値のベースラインからの平均変化量（Day 7～Day 21 の週ごとの測定値の平均値とベースラインの差）を算出した。全体的な Hgb 反応については、最初の 15 週間における Hgb 値のベースラインからの平均変化量（Day 7～Day 105 の測定値の平均値とベースラインの差）を算出した。

解析の結果、初期及び全体の Hgb 反応は製剤間で同程度であった（Figure 3.2.1-1）。試験期間中の用量調節は可能であったが、Week 1～Week 15 の用量の中央値は 3 つの製剤群のいずれにおいても約 1 mg/kg/3 週間であったことから、用量調節がこのような全体的な Hgb 反応に及ぼす影響は限定的であったと考えられた。



Approved v1.0

**Figure 3.2.1-1:** **骨髄異形成症候群患者におけるヘモグロビン反応の製剤間の比較（Week 1～Week 15）**




Hb = hemoglobin; CI = confidence interval; n = number of subjects.
Note: The height of the box corresponds to the interval between the first and the third quartiles. The bar on either side of the box expands the interval to 1.5 times the interquartile range. The middle line in the box is the median value, and the circles are the observed individual values. The values on top of the panels show corresponding mean (90% CI) and sample size of Hb changes.
Source: ACE-536-MPK-004, Figure 3.

### 3.2.2 有効性に関する曝露－反応（ACE-536-MPK-002）

原薬の製造プロセス又は製剤の違いが luspatercept の有効性に及ぼす影響について、有効性の E-R 解析で検討した。その結果、曝露量の影響及びベースラインのリスク要因を考慮した場合、原薬の製造プロセス及び製剤の違いは MDS 患者における RBC 輸血への非依存又は赤血球系改善を達成する割合との統計学的な関連性を示す因子ではないことが明らかとなった。

## 3.3 原薬の製造プロセス又は異なる製剤間の安全性の比較

### 3.3.1 免疫原性（ACE-536-MPK-004）

luspatercept の投与を受けた全 MDS 患者から得た ADA のデータを用いて、原薬の製造プロセス又は製剤の違いが ADA の発現に及ぼす影響を評価した。計 260 例の患者のデータを本解析の対象とした。

同じ凍結乾燥粉末製剤間では、治験薬の投与後に発現した ADA（TEADA）の発現割合は、製造プロセス II 及び III との間で明らかな差はなかった（Table 3.3.1-1）。投与前の ADA 及び TEADA の発現割合は、凍結乾燥粉末製剤と比較して凍結液剤の投与を受けた患者の方が高かった。しかしながら luspatercept 投与前の ADA の発現割合において差がみられていることから、製剤の違いに起因するものではないと考えられた。中和活性のある TEADA の発現割合は、製剤間で同程度であった。



Approved v1.0

**Table 3.3.1-1: 骨髄異形成症候群患者における製剤別抗薬物抗体発現割合**

| | Process I/II Frozen Liquid (25 mg/vial) (N = 58) | Process II Lyophilized Powder (50 mg/vial) (N = 49) | Process III Lyophilized Powder (25/75 mg/vial) (N = 153) |
|---|---|---|---|
| Negative, n (%) | 42 (72.4) | 45 (91.8) | 135 (88.2) |
| Preexisting ADA, n (%) | 7 (12.1) | 1 (2.04) | 7 (4.58) |
| Treatment-emergent ADA, n (%) | 9 (15.5) | 3 (6.12) | 11 (7.19) |
| Treatment-emergent NAb, n (%) | 3 (5.17) | 1 (2.04) | 5 (3.27) |

ADA = anti-drug antibodies; n = number of subjects for each ADA category; N = total number of subjects; NAb = neutralizing antibodies.
Source: ACE-536-MPK-004, Table 20.

### 3.3.2 治験薬の投与後に発現した有害事象（ACE-536-MPK-002）

MDS 患者を対象とした安全性の E-R 解析の結果、曝露量の影響及びベースラインのリスク要因を考慮すると、原薬の製造プロセス又は製剤の違いは、治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象の発現割合に対する有意な共変量ではないことが明らかとなった。安全性プロファイルは、プロセス I/II の原薬を使用した第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）とプロセス III の原薬を使用した第 3 相試験（ACE-536-MDS-001 試験）との間でおおむね一致していた。



Approved v1.0

# 4 付録

**Table 4-1: 臨床試験で用いた luspatercept 分析法**

| Clinical Study Number | Bioanalytical report | Validation report | Assay Performance [a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Analyte (Method) | Calibration Range (ng/mL) | Quality Control | |
| | | | | | Precision (%CV) | Accuracy (%RE) |
| A536-02 | 177654 | 176680 & addendum 1 | Luspatercept (ELISA) | 50 to 600 | ≤ 5.68 | -3.33 to 1.33 |
| A536-03 | 179513 | 176680 & addendum 1 | Luspatercept (ELISA) | 50 to 600 | ≤ 6.78 | -1.56 to 2.67 |
| A536-05 | 182793 | 176680 & addendum 1 | Luspatercept (ELISA) | 50 to 600 | ≤ 7.02 | -2.67 to 2.67 |
| ACE-536-MDS-001 | 184069 | 176680 & addendum 1 | Luspatercept (ELISA) | 50 to 600 | ≤ 9.36 | -3.56 to 5.33 |
| ACE-536-MDS-002 | 187401 | 176680 & addendum 1 & 2 | Luspatercept (ELISA) | 100 to 600 | ≤ 5.20 | 0.00 to 6.00 |
| ACE-536-MDS-003 | 188478 | 176680 & addendum 1 & 2 | Luspatercept (ELISA) | 100 to 600 | ≤ 4.04 | 0.444 to 7.33 |

CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; RE = relative error.

[a] The assay performance data are from the bioanalytical report.

Source: モジュール 5.3.1.4.1、5.3.1.4.2、5.3.1.4.3、5.3.3.1.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.3



Approved v1.0

**Table 4-2:** **臨床試験で用いた luspatercept に対する抗薬物抗体分析法**

| Clinical Study Number | Bioanalytical report | Validation report | Analyte (Method) | Assay Performance [a] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Assay cut point factor | Precision (%CV) |
| A536-02 | 177655 | 174275 & addendum 1 | Anti-luspatercept (ECLA) | 1.26 | ≤ 19.7 |
| A536-03 | 179514-183972 | 174275 & addendums 2 & 3 | Anti-luspatercept (ECLA) | 1.23/1.07 | ≤ 14.5 |
| A536-05 | 182795-185823 | 174275 & addendums 2 & 3 | Anti-luspatercept (ECLA) | 1.23/1.07 | ≤ 18.0 |
| ACE-536-MDS-001 | 184070 | 174275 & addendum 3 | Anti-luspatercept (ECLA) | 1.26 | ≤ 15.2 |
| ACE-536-MDS-002 | 187403 | 174275 & addendum 3 | Anti-luspatercept (ECLA) | 1.07 | ≤ 17.7 |
| ACE-536-MDS-003 | 188480 | 174275 & addendum 3 | Anti-luspatercept (ECLA) | 1.07 | ≤ 10.6 |

CV = coefficient of variation; ECLA = electrochemiluminescent assay; HPC = high positive control; LPC = low positive control; PNC = pooled negative control.

[a] The assay performance data are from the bioanalytical report.

Source: モジュール 5.3.3.1.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.1.4.4、5.3.1.4.5、5.3.1.4.6、5.3.1.4.7 及び 5.3.1.4.8



Approved v1.0

**Table 4-3: 臨床試験で用いた luspatercept に対する中和抗体分析法**

| Clinical Study Number | Bioanalytical report | Validation report | Analyte (Method) | Assay Performance [a] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Assay cut point factor | Precision (%CV) |
| A536-02 | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable |
| A536-03 | 179514-183972 | 176678 | NAb to luspatercept (ELISA) | 0.952 | ≤ 23.7 |
| A536-05 | 182795-185823 | 176678 | NAb to luspatercept (ELISA) | 0.952 | ≤ 4.95 |
| ACE-536-MDS-001 | 185984 | 176678 | NAb to luspatercept (ELISA) | 0.952 | ≤ 13.8 |
| ACE-536-MDS-002 | 187405 | 176678 & addeundum 2 | NAb to luspatercept (ELISA) | 0.952 | ≤ 11.8 |

CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HPC = high positive control; LPC = low positive control; NAb = neutralizing antibodies;
PNC = pooled negative control.

[a] The assay performance data are from the bioanalytical report.

Source: モジュール 5.3.1.4.9、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.3



Approved v1.0

**Table 4-4:** **臨床試験で用いたヒトアクチビン受容体 IIB に対する中和抗体分析法**

| Clinical Study Number | Bioanalytical report | Validation report | Analyte (Method) | Assay Performance | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Assay cut point factor | Precision (%CV) |
| A536-02 | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable |
| A536-03 | 207-1601 | 207-1001 | NAb to AcRIIB-ECD-Fc (ELISA) | Fixed Cut Point 14.770% | ≤ 1.8% (%Inh) |
| A536-05 | 207-1701 | 207-1001 | NAb to AcRIIB-ECD-Fc (ELISA) | Fixed Cut Point 14.770% | ≤ 1.8% (%Inh) |
| ACE-536-MDS-001 | 155-1810 | 207-1001 | NAb to AcRIIB-ECD-Fc (ELISA) | Fixed Cut Point 14.770% | ≤ 6.9% (OD) |
| ACE-536-MDS-002 | 20-2209 | 207-1001 | NAb to AcRIIB-ECD-Fc (ELISA) | Fixed Cut point 14.770% | ≤ 6.1 (%Inh) |

ActRIIB-ECD-Fc = a fusion protein joining the natural ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G; CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HPC = high positive control; %Inh = The difference between the max signal and signal obtained in the presence of bound neutralizing antibody; LPC = low positive control; MPC = mid positive control; NAb = neutralizing antibodies; OD = optical density; PNC = pooled negative control.

[a] The assay performance data are from the bioanalytical report.

Source: モジュール 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 及び 5.3.1.4.10



Approved v1.0

**Table of Contents**

用語及び略号一覧 ..... 14
1 背景及び概観 ..... 17
1.1 ヒト生体試料試験の概要 ..... 17
1.2 臨床薬理試験の概要 ..... 17
2 個々の試験結果の要約 ..... 22
2.1 健康被験者を対象とした第 1 相試験（A536-02 試験） ..... 22
2.1.1 薬物動態 ..... 22
2.1.1.1 単回投与時の薬物動態 ..... 22
2.1.1.2 反復投与時の薬物動態 ..... 23
2.1.2 薬力学 ..... 23
2.1.2.1 ヘモグロビン ..... 23
2.1.2.2 エリスロポエチン ..... 23
2.1.3 要約及び結論 ..... 24
2.2 Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした第 2 相用量設定・拡大試験（A536-03 試験） ..... 24
2.2.1 薬物動態 ..... 24
2.2.1.1 単回投与時の薬物動態 ..... 24
2.2.1.2 反復投与時の薬物動態 ..... 25
2.2.2 薬力学 ..... 27
2.2.2.1 赤血球系改善 ..... 27
2.2.2.2 赤血球輸血非依存達成率 ..... 28
2.2.2.3 TGF-β スーパーファミリーに関連する探索的バイオマーカー ..... 29
2.2.3 薬物動態と薬力学の関連 ..... 29
2.2.4 要約及び結論 ..... 31
2.3 Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とする第 2 相継続投与試験（A536-05 試験） ..... 32
2.3.1 薬物動態 ..... 32
2.3.2 薬力学 ..... 32
2.3.3 要約及び結論 ..... 34
2.4 Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とするピボタル第 3 相試験（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 34
2.4.1 薬物動態 ..... 34
2.4.2 薬力学 ..... 36
2.4.3 有効性に関する曝露-反応 ..... 37
2.4.3.1 有効性に関する用量評価 ..... 37
2.4.3.2 用量漸増の状況別の血清中 luspatercept 曝露量と赤血球系改善との関係 ..... 42
2.4.3.3 赤血球輸血非依存の曝露-反応 ..... 44



Approved v1.0

2.4.3.4 国際ワーキンググループ基準改変版の血液学的改善-赤血球反応の曝露-反応（Week 1～Week 24） ..... 49
2.4.4 安全性に関する曝露-反応 ..... 51
2.4.4.1 安全性に関連する用量調節 ..... 51
2.4.4.2 治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象 ..... 52
2.4.4.3 初期及び中間期でのヘモグロビン変化量 ..... 53
2.4.5 要約及び結論 ..... 53
2.5 骨髄異形成症候群患者における luspatercept の母集団薬物動態（ACE-536-MPK-002） ..... 54
2.5.1 解析対象集団 ..... 54
2.5.2 母集団薬物動態最終モデル ..... 57
2.5.3 見かけのクリアランスに及ぼす内因性要因の影響 ..... 58
2.5.4 見かけの分布容積に対する内因性要因の影響 ..... 59
2.5.5 皮下注射部位の影響 ..... 59
2.5.6 抗薬物抗体の影響 ..... 59
2.5.7 製剤の影響 ..... 60
2.5.8 鉄キレート療法併用の影響 ..... 60
2.5.9 要約及び結論 ..... 60
2.6 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と有効性の関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-002） ..... 60
2.6.1 解析対象集団 ..... 61
2.6.2 用量漸増の状況別の血清中 luspatercept 曝露量と赤血球系改善との関係 ..... 61
2.6.3 赤血球輸血非依存の曝露-反応 ..... 62
2.6.4 血液学的改善-赤血球様反応の曝露-反応 ..... 64
2.6.5 赤血球輸血単位の推移（Week 1～Week 15） ..... 66
2.6.6 要約及び結論 ..... 67
2.7 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と安全性との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-002） ..... 67
2.7.1 解析対象集団 ..... 68
2.7.2 治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象 ..... 68
2.7.3 グレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛 ..... 71
2.7.4 その他のグレード 1 以上の注目すべき有害事象 ..... 72
2.7.5 要約及び結論 ..... 72
2.8 luspatercept 濃度と QTc 間隔との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-003） ..... 72
2.8.1 解析対象集団 ..... 73
2.8.2 濃度-QTc 最終モデル ..... 74
2.8.3 luspatercept 最大治療濃度でのモデルに基づくプラセボ補正、ベースライン補正 QTcF の予測 ..... 76
2.8.4 カテゴリカル解析 ..... 76



Approved v1.0

2.8.5 要約及び結論 77
2.9 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がなく赤血球輸血を必要とする Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とするピボタル第3相試験（ACE-536-MDS-002 試験） 77
2.9.1 薬物動態 77
2.9.2 有効性に関する曝露-反応 80
2.9.3 安全性に関する曝露-反応 80
2.9.4 免疫原性 81
2.10 赤血球輸血を必要としない貧血を有する Very Low、Low 又は Intermediate リスクの日本人骨髄異形成症候群患者を対象とした第2相試験（ACE-536-MDS-003 試験） 81
2.10.1 薬物動態 82
2.10.2 免疫原性 83
2.11 骨髄異形成症候群患者における母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-008） 83
2.11.1 解析対象集団と解析方法 83
2.11.2 解析結果 84
2.11.3 赤血球造血刺激因子製剤未治療及び輸血依存の骨髄異形成症候群患者における薬物動態パラメータの概要（ACE-536-MDS-002 試験） 86
2.11.4 赤血球造血刺激因子製剤未治療の骨髄異形成症候群患者とそれ以外の骨髄異形成症候群患者の薬物動態の比較 87
2.12 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と有効性との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-008） 88
2.12.1 Week 1～Week 24 でのベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存の達成（ACE-536-MDS-002 試験主要評価項目） 88
2.12.1.1 全被験者 89
2.12.1.2 用量漸増を行わなかった被験者のみ 90
2.12.2 Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成（ACE-536-MDS-002 試験副次的評価項目） 92
2.12.2.1 全被験者 92
2.12.2.2 用量漸増を行わなかった被験者のみ 93
2.12.3 初回投与から初回赤血球輸血までの期間（Week 1～データカットオフ日） 95
2.12.4 有効性に関連する用量の評価 97
2.13 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と安全性との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-008） 102
2.13.1 治験薬投与後に発現したグレード3以上の有害事象 102
2.13.2 治験薬投与後に発現し用量調節に至った有害事象 105
2.13.3 疲労様事象（全グレード） 106
2.13.4 高血圧（全グレード） 106



Approved v1.0

2.13.5 治験薬投与後に発現したその他の有害事象 107
3 全試験を通しての結果の比較と解析 107
3.1 薬物動態 107
3.1.1 吸収 107
3.1.2 分布 108
3.1.3 代謝、排泄及び消失 108
3.1.4 内因性要因の影響 108
3.1.4.1 体重 108
3.1.4.2 腎機能 110
3.1.4.3 肝機能 113
3.1.4.4 年齢 115
3.1.4.5 人種・民族 115
3.1.4.6 性別 116
3.1.4.7 アルブミン 117
3.1.4.8 疾患特性 117
3.1.4.9 抗薬物抗体 117
3.1.5 薬物相互作用 118
3.2 薬力学 118
3.2.1 ヘモグロビン反応 118
3.2.2 心臓電気生理学 118
3.3 曝露-反応関係 118
3.3.1 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応・不耐容又は不適格又は治療歴を問わない骨髄異形成症候群（ACE-536-MPK-002） 118
3.3.1.1 有効性及び安全性 118
3.3.1.2 腎機能 120
3.3.1.3 肝機能 120
3.3.1.4 年齢 121
3.3.2 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のない骨髄異形成症候群患者（ACE-536-MPK-008） 122
3.3.2.1 有効性 122
3.3.2.2 安全性 123
4 特別な試験 123
4.1 免疫原性 123
4.1.1 抗薬物抗体アッセイの特異度と感度 124
4.1.2 抗薬物抗体アッセイの薬剤耐性 124
4.2 臨床評価計画 125
4.2.1 血清中抗薬物抗体の検体採取 125
4.2.2 抗薬物抗体の判定 127
4.3 免疫原性の評価結果：A536-03 試験・A536-05 試験・ACE-536-MDS-001 試験 128



Approved v1.0

4.3.1 投与後に発現した抗 luspatercept 抗体 128
4.3.1.1 投与後に発現した抗薬物抗体の発現割合 128
4.3.1.2 投与後に発現した抗薬物抗体の抗体価及び時間プロファイル 128
4.3.1.3 投与後に発現した抗薬物抗体の結合エピトープ 129
4.3.1.4 投与後に発現した抗薬物抗体の交差反応性 129
4.3.1.5 投与後に増強した抗薬物抗体 129
4.3.2 luspatercept に対する投与前の抗薬物抗体 129
4.3.3 luspatercept の薬物動態に対する抗薬物抗体の影響 130
4.3.4 有効性に対する抗薬物抗体の影響 130
4.3.5 安全性に対する免疫原性の影響 131
4.3.6 投与前の抗薬物抗体の影響 132
4.4 免疫原性の評価結果：ACE-536-MDS-002 試験 132
4.4.1 抗薬物抗体の発現割合 132
4.4.2 ACE-536-MDS-002 試験と ACE-536-MDS-001 試験との比較 133
4.4.3 luspatercept の薬物動態に対する抗薬物抗体の影響 133
4.4.4 安全性に対する抗薬物抗体の影響 133
4.4.5 有効性に対する抗薬物抗体の影響 135
4.5 免疫原性の評価結果：ACE-536-MDS-003 試験 136
4.6 要約及び結論 136
4.6.1 A536-03 試験・A536-05 試験・ACE-536-MDS-001 試験 136
4.6.2 ACE-536-MDS-002 試験 136
4.6.3 ACE-536-MDS-003 試験 136



Approved v1.0

**List of Tables**

Table 1.2-1: 臨床薬理を評価した試験の概要 ..... 19

Table 2.1.1.1-1: 閉経後の健康女性に luspatercept を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（A536-02 試験） ..... 22

Table 2.1.1.2-1: 閉経後の健康女性に luspatercept を 2 回投与したときの薬物動態パラメータの要約（A536-02 試験） ..... 23

Table 2.2.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者に luspatercept を初回投与したときのノンコンパートメント薬物動態パラメータの要約（A536-03 試験） ..... 25

Table 2.2.1.2-1: 骨髄異形成症候群患者に luspatercept を反復投与したときのコンパートメント薬物動態パラメータの要約（A536-03 試験） ..... 26

Table 2.2.2.1-1: 骨髄異形成症候群患者の投与群別の連続 8 週間における赤血球系改善（A536-03 試験） ..... 28

Table 2.2.2.2-1: 赤血球輸血を必要とする骨髄異形成症候群患者における投与群別の連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存達成率（A536-03 試験） ..... 28

Table 2.3.2-1: 骨髄異形成症候群患者における赤血球系改善の要約（A536-05 試験） ..... 33

Table 2.4.1-1: 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 薬物動態パラメータ推定値の要約（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 35

Table 2.4.1-2: レスポンダーでの最大用量レベル別薬物動態パラメータ推定値の要約（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 36

Table 2.4.3.1-1: 骨髄異形成症候群患者における投与期間全体での初回の用量増量までの時間（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 38

Table 2.4.3.1-2: luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の最高用量別の要約（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 39

Table 2.4.3.1-3: 最高用量及び評価期間別のレスポンダー数（%）（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 40

Table 2.4.3.1-4: 投与期間全体の用量レベル及び赤血球輸血非依存エピソード回数別のレスポンダー数（%）（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 41

Table 2.4.3.2-1: 曝露量四分位別のベースライン時の赤血球輸血量の分布（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 44

Table 2.4.3.3-1: luspatercept 投与群における 8 週以上連続の赤血球輸血非依存に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験） ..... 48



Approved v1.0

Table 2.4.3.3-2: luspatercept 投与群における 12 週以上連続の赤血球輸血非依存に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験） ..... 48

Table 2.4.3.4-1: Luspatercept 投与患者における国際ワーキンググループ基準改変版の血液学的改善-赤血球反応（Week 1～Week 24）の最終多変量モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 51

Table 2.4.4.1-1: luspatercept 投与患者における投与延期及び減量（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 52

Table 2.5.1-1: 薬物動態解析対象集団の特性-カテゴリカルデータ（ACE-536-MPK-002） ..... 55

Table 2.5.1-2: 薬物動態解析対象集団のベースライン特性–連続データ（ACE-536-MPK-002） ..... 56

Table 2.5.2-1: luspatercept の母集団薬物動態パラメータ推定値（ACE-536-MPK-002） ..... 58

Table 2.6.3-1: 連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002） ..... 64

Table 2.6.4-1: 血液学的改善 - 赤血球様反応の達成に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002） ..... 66

Table 2.6.5-1: 曝露量四分位別の赤血球輸血単位のベースラインからの平均（95%CI）変化量（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002） ..... 67

Table 2.7.2-1: luspatercept 投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002） ..... 69

Table 2.7.2-2: luspatercept 投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象の発現に関する最終 Cox モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002） ..... 70

Table 2.7.3-1: luspatercept 投与患者におけるグレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛の最終 Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002） ..... 72

Table 2.8.1-1: 濃度-QTc 解析対象集団のベースライン特性の要約（ACE-536-MPK-003） ..... 74

Table 2.8.2-1: luspatercept 最終濃度-QTc モデルのパラメータ推定値（主要解析）（ACE-536-MPK-003） ..... 75

Table 2.8.3-1: luspatercept 最大治療濃度でのプラセボ補正、ベースライン補正 QTcF の平均予測値（ACE-536-MPK-003） ..... 76



Approved v1.0

Table 2.8.4-1: 骨髄異形成症候群患者において閾値を超えた QTcF の最大値（ACE-536-MPK-003） ..... 76
Table 2.8.4-2: 骨髄異形成症候群患者において閾値を超えた QTcF 最大値のベースラインからの変化量の最大値（ACE-536-MPK-003） ..... 77
Table 2.9.4-1: 抗薬物抗体の発現割合（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 81
Table 2.10.1-1: コンパートメント解析による luspatercept の薬物動態パラメータ（ACE-536-MDS-003 試験） ..... 83
Table 2.11.1-1: 母集団薬物動態解析で評価した共変量と薬物動態パラメータの関係 ..... 84
Table 2.11.2-1: 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値 ..... 85
Table 2.11.3-1: 骨髄異形成症候群患者における薬物動態パラメータ推定値（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 87
Table 2.11.4-1: 骨髄異形成症候群患者における赤血球造血刺激因子製剤による治療歴別の薬物動態及び曝露量パラメータ推定値 ..... 87
Table 2.12.1.1-1: 全被験者での Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値 ..... 90
Table 2.12.1.2-1: 用量漸増を行わなかった被験者での Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値 ..... 91
Table 2.12.2.1-1: 全被験者での Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値 ..... 93
Table 2.12.2.2-1: 用量漸増を行わなかった被験者での Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値 ..... 94
Table 2.12.3-1: 初回赤血球輸血までの期間に関する最終 Cox モデルのパラメータ推定値 ..... 96
Table 2.12.4-1: 用量の定義 ..... 97
Table 2.12.4-2: 有効性評価項目及び用量別のレスポンダー例数 ..... 98
Table 2.12.4-3: Week 1～Week 12 の用量漸増状況別 luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の要約（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 99
Table 2.12.4-4: Week 1～Week 24 の用量漸増状況別 luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の要約（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 101



Approved v1.0

Table 2.13.1-1: Week 1～Week 48 のグレード 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象に関する最終モデルパラメータ推定値 ..... 104
Table 3.1.4.2-1: 骨髄異形成症候群患者における腎機能障害カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値 ..... 112
Table 3.1.4.3-1: 骨髄異形成症候群患者における肝機能障害カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値 ..... 114
Table 3.1.4.4-1: 骨髄異形成症候群患者における年齢カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値 ..... 115
Table 3.1.4.5-1: 骨髄異形成症候群患者における人種・民族別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値 ..... 115
Table 3.1.4.5-2: 骨髄異形成症候群患者における luspatercept のノンコンパートメント薬物動態パラメータの要約（A536-03 試験及び ACE-536-MDS-003 試験） ..... 116
Table 3.1.4.6-1: 骨髄異形成症候群患者における性別ごとの薬物動態及び曝露パラメータ推定値 ..... 117
Table 3.3.1.2-1: 骨髄異形成症候群患者における腎機能カテゴリー別の luspatercept の有効性の要約 ..... 120
Table 3.3.1.3-1: 骨髄異形成症候群患者における NCI-ODWG による肝機能分類別（ベースラインの総ビリルビン）の luspatercept の有効性の要約 ..... 121
Table 4.1.1-1: 抗薬物抗体アッセイの特異性と感度 ..... 124
Table 4.1.2-1: 抗薬物抗体アッセイの薬剤耐性 ..... 125
Table 4.2.1-1: 各臨床試験の luspatercept 濃度及び抗薬物抗体評価のための検体採取スケジュール ..... 125
Table 4.2.1-2: 骨髄異形成症候群患者の抗薬物抗体検査来院時の血清中 luspatercept 濃度中央値（最小値-最大値） ..... 127
Table 4.2.1-3: ベースライン後に抗薬物抗体陽性と判定された骨髄異形成症候群患者の検体の割合（検体中の luspatercept 濃度範囲別） ..... 127
Table 4.3.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の発現割合 ..... 128
Table 4.3.2-1: 骨髄異形成症候群患者における投与前の抗薬物抗体の発現割合 ..... 129
Table 4.3.3-1: 骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の有無別の用量補正後の血清中 luspatercept 濃度の要約 ..... 130



Approved v1.0

Table 4.3.4-1: luspatercept の投与を受けた骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の状態別の有効性評価項目の要約 ..... 131

Table 4.3.5-1: 骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の有無別の免疫原性様反応の発現割合 ..... 131

Table 4.4.1-1: 抗薬物抗体の発現割合（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 132

Table 4.4.2-1: 投与後に発現した抗薬物抗体（ACE-536-MDS-002 試験及び ACE-536-MDS-001 試験） ..... 133

Table 4.4.4-1: 抗薬物抗体陽性被験者ごとの投与後に発現した有害事象（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 134

Table 4.4.5-1: 投与後に発現した抗薬物抗体陽性被験者ごとの有効性（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 135



Approved v1.0

**List of Figures**

Figure 2.2.2.1-1: 低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（A536-03 試験）..... 27

Figure 2.2.3-1: 低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者における血清中 luspatercept 曝露量と初期のヘモグロビン増加率との関係（A536-03 試験）..... 30

Figure 2.2.3-2: 低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者における血清中 luspatercept 曝露量と Week1～Week 15 までの平均ヘモグロビン変化量との関係（A536-03 試験）..... 30

Figure 2.2.3-3: 高輸血負荷の骨髄異形成症候群における血清中 luspatercept 曝露量と Week 1～Week 15 までの赤血球輸血量の変化との関係（A536-03 試験）..... 31

Figure 2.3.2-1: 低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者におけるヘモグロビンのベースラインからの平均（±標準誤差）変化量（A536-05 試験）..... 33

Figure 2.4.1-1: 骨髄異形成症候群患者における平均（±標準偏差）トラフ濃度の経時変化（ACE-536-MDS-001 試験）..... 35

Figure 2.4.2-1: 骨髄異形成症候群患者における Week 48 までのヘモグロビン濃度推移（平均値±標準誤差）（ACE-536-MDS-001 試験）..... 37

Figure 2.4.3.1-1: 骨髄異形成症候群患者におけるレスポンダー及びノンレスポンダーの用量分布の経時的変化（ACE-536-MDS-001 試験）..... 38

Figure 2.4.3.1-2: レスポンダーにおける輸血非依存初回達成の用量別の累積割合の経時変化（ACE-536-MDS-001 試験）..... 40

Figure 2.4.3.1-3: Week 1～Week 48 に 8 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者における全投与期間での用量増量に関連する赤血球輸血非依存エピソードのスイマープロット（ACE-536-MDS-001 試験）..... 42

Figure 2.4.3.2-1: 血清中 luspatercept 曝露量と用量増量状況で層別化した赤血球系改善を達成した患者の割合との関係（ACE-536-MDS-001 試験）..... 43

Figure 2.4.3.3-1: 血清中 luspatercept 曝露量と 8 週間以上連続の赤血球輸血非依存の達成割合との関係（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）..... 46

Figure 2.4.3.3-2: 血清中 luspatercept 曝露量と 12 週間以上連続の赤血球輸血非依存の達成割合との関係（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）..... 47

Figure 2.4.3.3-3: 早期レスポンダーにおける luspatercept 曝露量別の輸血非依存最長持続期間の Kaplan-Meier 曲線（ACE-536-MDS-001 試験）..... 49



Approved v1.0

Figure 2.4.3.4-1: 血清中 luspatercept 曝露量と国際ワーキンググループ基準改変版の血液学的改善-赤血球反応との関係（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験） ..... 50

Figure 2.4.4.3-1: ヘモグロビンの平均（±標準偏差）中間変化率及び投与前のヘモグロビンの影響（ACE-536-MDS-001 試験） ..... 53

Figure 2.6.2-1: 用量漸増の状況別の血清中 luspatercept 曝露量と赤血球系改善を達成した患者の割合の関係（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002） ..... 62

Figure 2.6.3-1: 血清中 luspatercept 曝露量と 8 週間以上連続して赤血球輸血非依存を達成する割合との関係（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002） ..... 63

Figure 2.6.4-1: 血清中 luspatercept 曝露量と血液学的改善-赤血球様反応の関係（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002） ..... 65

Figure 2.7.2-1: 血清中 luspatercept 曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象の発現割合との関連（ACE-536-MPK-002） ..... 69

Figure 2.7.2-2: 治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象が最初に発現するまでの時間に関する luspatercept 曝露別の Kaplan-Meier 曲線（ACE-536-MPK-002） ..... 70

Figure 2.7.3-1: luspatercept 曝露量別のグレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ACE-536-MPK-002） ..... 71

Figure 2.8.2-1: QTcF のベースラインからの変化量に及ぼす血清中 luspatercept 濃度の影響の実測値及び予測値（ACE-536-MPK-003） ..... 75

Figure 2.9.1-1: 用量調節カテゴリー別の luspatercept のトラフ濃度平均値（±標準偏差）推移（ACE-536-MDS-002 試験） ..... 79

Figure 2.10.1-1: 初回投与後の luspatercept のトラフ濃度平均値（±標準偏差）推移（ACE-536-MDS-003 試験） ..... 82

Figure 2.11.2-1: 共変量とパラメータの関係：フルモデル ..... 86

Figure 2.12.1.1-1: Luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成する割合との関係（単変量解析） ..... 89

Figure 2.12.1.2-1: 用量漸増を行わなかった被験者での luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成する割合との関係（単変量解析） ..... 91

Figure 2.12.2.1-1: 全被験者での luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成割合との関係（単変量解析） ..... 92



Approved v1.0

Figure 2.12.2.2-1: 用量漸増を行わなかった被験者での luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成割合との関係（単変量解析）..... 94

Figure 2.12.3-1: 初回投与から初回赤血球輸血までの期間の Kaplan-Meier 曲線..... 96

Figure 2.12.4-1: 初回赤血球輸血非依存達成までの期間の用量別の累積達成割合の経時変化..... 98

Figure 2.13.1-1: Week 1～Week 6 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積とグレード 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象発現割合との関連性（単変量解析）..... 103

Figure 2.13.1-2: Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積とグレード 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象発現割合との関連性（単変量解析）..... 104

Figure 2.13.2-1: Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積と用量調節に至った治験薬投与後に発現した有害事象発現割合との関連性（単変量解析）..... 105

Figure 2.13.3-1: Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積と疲労様事象（全グレード）発現割合との関連性（単変量解析）..... 106

Figure 2.13.4-1: Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積と高血圧（全グレード）発現割合との関連性（単変量解析）..... 107

Figure 3.1.4.1-1: 骨髄異形成症候群患者における血清中 luspatercept 曝露量のシミュレーション..... 109

Figure 3.1.4.1-2: 体重とクリアランスとの関係..... 110

Figure 3.3.1.1-1: ベースライン時に赤血球輸血を必要とした骨髄異形成症候群患者における用量漸増投与レジメンでの luspatercept 治療域の実測値及び予測値..... 119



Approved v1.0

## 用語及び略号一覧

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ACE-536 | Luspatercept | luspatercept |
| ActRIIB | Activin receptor type IIB | ヒトアクチビン受容体 IIB 型 |
| ADA | Anti-drug antibodies | 抗薬物抗体 |
| AE | Adverse event | 有害事象 |
| ALT | Alanine transaminase | アラニントランスアミナーゼ |
| AST | Aspartate transaminase | アスパラギン酸トランスアミナーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| AUC0-14d | Area under the concentration-time curve over a 14-day dosing interval | 投与間隔 14 日間での AUC |
| AUC0-21d | Area under the concentration-time curve over a 21-day | 投与 0 時間から投与 21 日後までの AUC |
| AUCAE | Area under the concentration-time curve at the time of the AE | 有害事象発現時の AUC |
| AUCavg | Average area under the concentration-time curve | 時間平均 AUC |
| AUCavg15 | Average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 15 | Week 1～Week 15 までの時間平均 AUC |
| AUCavg24 | Average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24 | Week 1～Week 24 までの時間平均 AUC |
| AUCavg48 | Average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 48 | Week 1～Week 48 までの時間平均 AUC |
| AUCss | Area under the concentration-time curve at steady state | 定常状態の AUC |
| AUC0-∞ | AUC from time zero extrapolated to infinity | 投与 0 時間から無限時間までの血清中濃度時間曲線下面積 |
| AUROC | Area under the receiver operating characteristic curves | 受信者動作特性曲線下面積 |
| BLQ | Below the limit of quantification | 定量限界未満 |
| BW | Body weight | 体重 |
| Cavg | Average concentration | 平均血清中濃度 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cmax | Maximum serum concentration | 最高血清中濃度 |
| Cmax.ss | Maximum concentration at steady state | 定常状態の Cmax |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| ECD | Extracellular domain | 細胞外ドメイン |



Approved v1.0

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過量 |
| EPO | Erythropoietin | エリスロポエチン |
| E-R | Exposure-response | 曝露-反応 |
| ESA | Erythropoiesis stimulating agent | 赤血球造血刺激因子製剤 |
| ETA | Random inter-subject effect (η) | 被験者間の変量効果（η） |
| Hgb | Hemoglobin | ヘモグロビン |
| HI-E | Hematologic improvement – erythroid | 赤血球系改善 |
| HR | Hazards ratio | ハザード比 |
| HTB | High transfusion burden | 高輸血負荷 |
| IIV | Interindividual variability | 個体間変動 |
| IPSS-R | International Prognostic Scoring System-Revised | 国際予後判定システム改訂版 |
| IWG | International Working Group | 国際ワーキンググループ |
| Ka | Absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| LTB | Low transfusion burden | 低輸血負荷 |
| MDS | Myelodysplastic syndromes | 骨髄異形成症候群 |
| mHI-E | modified HI-E | 改訂版 HI-E |
| N | Number of subjects | 被験者数 |
| NAb | Neutralizing anti-drug antibody | 中和抗体 |
| NCI-ODWG | National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group | 米国国立がん研究所臓器機能不全ワーキンググループ |
| NTD | Non-transfusion dependent | 輸血非依存 |
| OR | Odds ratio | オッズ比 |
| PD | Pharmacodynamic(s) | 薬力学的作用 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| Q3W | Once every three weeks | 3 週間に 1 回 |
| QTc | Corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| QTcF | Corrected QT interval using Fridericia’s equation | Fridericia の式で補正した QT 間隔 |
| ΔQTcF | Baseline-adjusted QTcF | ベースライン値で調整した QTcF |
| ΔΔQTcF | Placebo-corrected baseline-adjusted QTcF | ベースライン値で調整した QTcF のプラセボ群との差 |
| RBC | Red blood cell | 赤血球 |
| RBC-T | Red blood cell transfusion | 赤血球輸血 |



Approved v1.0

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| RBC-TI | Red blood cell transfusion independence | 赤血球輸血非依存 |
| RV | Residual variability | 残差変動 |
| SC | Subcutaneous | 皮下 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| TD | Transfusion dependent | 輸血依存 |
| TEADA | Treatment-emergent anti-drug antibodies | 治験薬投与後に発現した ADA |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event | 治験薬投与後に発現した有害事象 |
| T-HALF | Terminal half-life (noncompartmental analysis) or elimination half-life (compartmental analysis) | 終末相半減期（ノンコンパートメント解析）又は消失半減期（コンパートメント解析） |
| Tmax | Time to reach Cmax | 最高血清中濃度到達時間 |
| ULN | Upper limit of normal | 基準値上限 |
| V1/F | Apparent volume of distribution of the central compartment | 中央コンパートメントの見かけの分布容積 |



Approved v1.0

# 1 背景及び概観

本項では、luspatercept の薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）、曝露-反応（E-R）関係、免疫原性及び用量設定に関するデータについて要約する。推奨される luspatercept 開始用量は 1 mg/kg であり、3 週間に 1 回（Q3W）皮下（SC）投与する。投与期間中、患者の反応に応じて 1.33～1.75 mg/kg まで段階的に増量するか、投与を延期する。

## 1.1 ヒト生体試料試験の概要

luspatercept は天然に存在するアミノ酸から成る高分子量（約 76 kDa）のタンパク製剤であり、ヒトでの消失は通常のタンパク質分解経路を介して行われると考えられる。そのため、ヒト生体試料を用いた luspatercept の代謝に関する in vitro 試験は実施していない。

## 1.2 臨床薬理試験の概要

ヒトでの luspatercept の PK 及び PD は、はじめに閉経後の健康女性を対象に低用量（0.0625～0.25 mg/kg）を単回投与又は 2 週間間隔で 2 回投与した第 1 相試験（A536-02 試験）において評価した。続いて、骨髄異形成症候群（MDS）患者を対象とした第 2 相用量設定／拡大試験（A536-03 試験）において、より広い用量範囲（0.125～1.75 mg/kg、Q3W、最大 5 回投与）で luspatercept を反復投与したときの PK、PD、E-R 関係及び免疫原性を評価した。A536-03 試験に登録された被験者の継続投与試験（A536-05 試験）では、血清中 luspatercept 濃度を長期モニタリングした。さらに、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに分類され、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療に不応、不耐容又は不適格の MDS 患者を対象としたピボタル試験である第 3 相試験（ACE-536-MDS-001 試験、以下、MDS-001 試験）を実施し、漸増用量（1～1.75 mg/kg）で約 1 年間反復投与したときの PK を評価した。

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

さらに、ESA による治療経験がなく、ベースラインの血清エリスロポエチン（EPO）値が 500 U/L 未満で、ベースラインの赤血球輸血量が 8 週間あたり 2～6 単位の IPSS-R Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS による貧血患者［ESA 未治療の輸血依存（TD）患者］を対象に、luspatercept の PK、PD、E-R 関係及び免疫原性を評価した。これらの患者は第 2 相非盲検単群試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）及び第 3 相非盲検実薬対照試験（ACE-536-MDS-002 試験、以下、MDS-002 試験）の 3 試験に組み入れられた。MDS-002 試験の用量は、A536-03 試験の用量漸増コホート及び拡大コホート並びに A536-05 試験から得られたデータに基づき選択した。



Approved v1.0

ESA 未治療の TD 患者における luspatercept の PK は、まず A536-03 試験で広範囲用量（0.125～1.75 mg/kg Q3W、最大 5 回投与）を用いて評価した。その後 A536-05 試験において、luspatercept の PK を長期にわたり評価した。さらに MDS-002 試験で反復投与時の luspatercept の PK を評価した。A536-03 試験及び MDS-001 試験の MDS 患者（ほとんどが ESA による前治療に抵抗性を示し、輸血を必要とした患者）の PK データから構築した PPK モデル（ACE-536-MPK-002）に、ESA 未治療の TD 患者のデータを含めてモデルを更新した（ACE-536-MPK-008）。また、日本人 MDS 患者を対象とした ACE-536-MDS-003 試験（MDS-003 試験）の PK データについても PPK 解析に含め、人種及び民族の影響を評価した。A536-05 試験の PK データは A536-03 試験から移行した同一被験者のものであるため、最新の PPK 解析には含めなかった。さらに、MDS-002 試験を対象とした有効性及び安全性に関する E-R 解析を実施した（ACE-536-MPK-008）。

本申請資料に含める臨床薬理評価に用いた臨床試験を Table 1.2-1 に要約する。



Approved v1.0

**Table 1.2-1:** 臨床薬理を評価した試験の概要

| Protocol #: Title (Data Cutoff Date) | Treatment | Total Subjects with Efficacy/Safety/PK Information | Assessments: PK Sampling Schedule | Study Population | Integrated Analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| **A536-02:** 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 | Dose = 0.0625 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, and 0.75 mg/kg, or placebo<br><br>SC injections on Day 1 and Day 15 | Safety: 32<br>Luspatercept: 24<br>Placebo: 8<br>PK: 24 | predose, and at 3 and 6 hours postdose on Days 1 and 15, and on Days 3, 5, 8, 22, 29, 43, 57, and 71 | Healthy postmenopausal women | |
| **A536-03:** 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)<br><br>([redacted] 20[redacted]) | Dose escalation cohorts: 0.125, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, and 1.75 mg/kg, SC, Q3W.<br><br>Dose expansion cohorts 1 & 2: 1 mg/kg, SC, Q3W, with intra-subject dose escalation to 1.33 and 1.75 mg/kg allowed. | Efficacy: 116<br>Safety: 116<br>PK: 116 | C1D1, C1D8, C1D11, C1D15, C2D1, C2D8, C4D1, C5D1, C5D8, C5D15, EOT, Follow-up, and EOS | TD and NTD<br>ESA-refractory and ESA-naive | PPK<br>E-R (efficacy)<br>E-R (safety) |
| **A536-05:** An open-label extension study to evaluate the long-term effects of<br>ACE-536 for the treatment of anemia in patients with low or<br>intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) previously<br>enrolled in study A536-03 | Subjects without interruption: starting dose with luspatercept at the same dose level administered at their last dose in study A536-03, with intra-subject dose escalation or reduction from 0.125 to 1.75 mg/kg allowed<br>Subjects with interruption: starting dose with 1.0 mg/kg, SC, Q3W, with intra-subject dose escalation or reduction from 0.125 to 1.75 mg/kg allowed | Efficacy: 75<br>Safety: 75<br>PK: 73 | Once every 4 cycles (C1D1, C5D1, C9D1, C13D1, C17D1, etc.) EOT and EOS. | TD and NTD<br>ESA-refractory and ESA-naive | E-R (safety) |



Approved v1.0

**Table 1.2-1:** 臨床薬理を評価した試験の概要

| Protocol #: Title (Data Cutoff Date) | Treatment | Total Subjects with Efficacy/Safety/PK Information | Assessments: PK Sampling Schedule | Study Population | Integrated Analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| **ACE-536-MDS-001:** 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<br><br>(08 May 2018) | Starting dose = 1 mg/kg, SC, Q3W, with intra-subject dose escalation to 1.33 and 1.75 mg/kg allowed. | Intent-to-treat: 299<br>Luspatercept:153<br>Placebo: 76<br>Safety: 299<br>Luspatercept: 153<br>Placebo: 76<br>PK: 153 | Primary treatment phase: C1D1, C1D8, C1D15, C2D1, C4D1, C5D8, C6D1, C8D1, and Week 25<br><br>Extension treatment phase: Once every 4 cycles<br><br>Post-treatment follow-up if treatment < 1 year: EOT and then once every 12 weeks<br><br>Maximum 1 year of sampling | ESA refractory, intolerant, or ineligible, TD | PPK<br>E-R (efficacy)<br>E-R (safety) |
| **ACE-536-MDS-002:** A phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes (MDS) in ESA-naïve subjects who require red blood cell transfusions<br><br>(31 Aug 2022) | Starting dose = 1 mg/kg, SC, Q3W, with intra-subject dose escalation to 1.33 and 1.75 mg/kg allowed. | Intent-to-treat: 356<br>Luspatercept:178<br>Epoetin Alfa: 178<br>Safety: 354<br>Luspatercept: 178<br>Epoetin Alfa: 176<br>PK: 164 | W1D1, W2D1, W3D1, W4D1, W10D1, W16D1, W22D1, Week 24 and then every 12 weeks<br><br>Maximum 1 year of sampling | ESA-naïve TD | PPK<br>E-R (efficacy)<br>E-R (safety) |



Approved v1.0

**Table 1.2-1:** **臨床薬理を評価した試験の概要**

| Protocol #: Title (Data Cutoff Date) | Treatment | Total Subjects with Efficacy/Safety/PK Information | Assessments: PK Sampling Schedule | Study Population | Integrated Analyses |
|---|---|---|---|---|---|
| **ACE-536-MDS-003:**<br>A phase 2, multicenter, single-arm study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of luspatercept (ACE-536) for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes (MDS) in Japanese subjects who are not requiring red blood cell transfusion<br><br>(01 Jul 2022) | Starting dose = 1 mg/kg, SC, Q3W, with intra-subject dose escalation to 1.33 and 1.75 mg/kg allowed. | Efficacy: 19<br>Safety: 21<br>PK: 19 | Dense (first n=10): W1D1, W1D3, W2D1, W2D3, W3D1, W4D1, W10D1, W13D1, W16D1, W17D1, W18D1, W19D1, W22D1, Week 24 and then every 12 weeks<br><br>Sparse (other n=10): W1D1, W2D1, W3D1, W4D1, W10D1, W16D1, W22D1, Week 24 and then every 12 weeks<br><br>Maximum 1 year of sampling. | NTD<br>ESA-naive or non-ESA-naive (previously used ESAs but not administered ESAs within 8 weeks prior to W1D1) | PPK |

Source: A536-02 CSR, A536-05 Final CSR, Report ACE-536-MPK-002, Table 2 and Report ACE-536-MPK-008, Table 3.1-1



Approved v1.0

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 健康被験者を対象とした第 1 相試験（A536-02 試験）

本試験は海外で実施した、閉経後の健康女性を対象に luspatercept の安全性、忍容性、PK 及び PD を検討した第 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。各群に被験者 8 例をランダム化し、luspatercept（6 例）又はプラセボ（2 例）を Day 1 及び Day 15 に 0.0625、0.125 又は 0.25 mg/kg の用量で SC 投与した。本試験では、プロセス I の原薬を使った凍結液剤（25 mg／バイアル）を用いた。初回投与後 70 日まで経時的に採血を行い、血清中 luspatercept 濃度を測定した（検体採取スケジュールの詳細は Table 4.2.1-1 を参照）。

合計 32 例が登録され、その内訳は luspatercept 群 24 例、プラセボ群 8 例であった。luspatercept 群 24 例のうち 12 例は 2 回目の投与を受けなかった。その理由の内訳は米国食品医薬品局による試験差し止め（6 例、0.125 mg/kg）、1 g/dL 以上のヘモグロビン（Hgb）増加（4 例、0.25 mg/kg）、血圧の基準範囲からの逸脱（1 例、0.125 mg/kg）及び軽度の皮膚障害（1 例、0.25 mg/kg）であった。

### 2.1.1 薬物動態

#### 2.1.1.1 単回投与時の薬物動態

単回投与時の luspatercept の PK を、2 回目の投与が行われなかった 0.125 mg/kg 又は 0.25 mg/kg 投与被験者を対象に評価した（Table 2.1.1.1-1）。最高血清中濃度（Cmax）は投与 7～14 日後に認められ、消失半減期（T-HALF）の平均値は約 15～16 日であった。luspatercept の投与 0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積（AUC0-∞）の平均値は、用量に比例して増加した。

**Table 2.1.1.1-1: 閉経後の健康女性に luspatercept を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（A536-02 試験）**

| Parameter | 0.125 mg/kg (N = 7) | 0.25 mg/kg (N = 5) |
|---|---|---|
| Tmax (day) | 14 (7-21) | 7 (4-14) |
| Cmax (µg/mL) | 0.59 (0.27) | 1.79 (0.28) |
| AUC0-∞ (day•µg/mL) | 23.8 (10.5) | 55.0 (5.6) |
| CL/F (mL/day/kg) | 6.42 (3.36) | 4.58 (0.52) |
| Vz/F (L/kg) | 0.142 (0.061) | 0.099 (0.017) |
| T-HALF (day) | 16.2 (2.2) | 14.9 (1.6) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUC0-∞ = AUC from time zero extrapolated to time infinity; CL/F = apparent clearance; Cmax = maximum concentration observed; T-HALF = terminal half-life; N = number of subjects; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution based on terminal phase.
Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax and arithmetic mean (standard deviation) data are presented for other parameters.
Cmax and Tmax were summarized based on noncompartmental analysis output in post-hoc analysis.
Source: A536-02 CSR, Appendix 16.4.1, Table 4.



Approved v1.0

#### 2.1.1.2 反復投与時の薬物動態

反復投与時の luspatercept の PK を、0.0625 又は 0.125 mg/kg の用量で 2 回投与した被験者を対象に（0.25 mg/kg 群は症例数が 1 例のみのため含めず）評価した（Table 2.1.1.2-1）。初回投与時の Cmax 及び最高血清中濃度到達時間（Tmax）については、多くの被験者で Cmax が観察されたのが 2 回目の投与前付近であったため、ノンコンパートメント法によるパラメータの算出は行わなかった。2 回目投与の Cmax は主に投与 7 日後にみられた。投与間隔 14 日間での AUC（AUC0-14d）の平均値は、0.0625～0.125 mg/kg の範囲で用量増加に伴って増加した。AUC0-14d に基づく初回投与に対する 2 回目投与時の累積係数の平均値は、0.0625 mg/kg 群では 1.6、0.125 mg/kg 群では 2.2 であった。

**Table 2.1.1.2-1: 閉経後の健康女性に luspatercept を 2 回投与したときの薬物動態パラメータの要約（A536-02 試験）**

| | First Dose (mg/kg), Day 1 | | Second Dose (mg/kg), Day 15 | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameters** | **0.0625 (N = 6)** | **0.125 (N = 5)** | **0.0625 (N = 6)** | **0.125 (N = 5)** |
| Cmax (µg/mL) | NC | NC | 0.61 (0.17) | 1.0 (0.2) |
| AUC0-14d (day•µg/mL) | 4.67 (1.09) | 6.09 (2.28) | 7.38 (2.00) | 12.0 (2.13) |
| AR | NA | NA | 1.6 (0.2) | 2.2 (0.7) |

AR = AUC0-14d accumulation ratio between First Dose and Second Dose; AUC = area under the concentration-time curve; AUC0-14d = AUC over a 14-day dosing interval; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; NA = not applicable; NC = not computed; Tmax = time to reach Cmax.
Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax and arithmetic mean (standard deviation) data are presented for other parameters.
Source: A536-02 CSR, Appendix 16.4.1, Table 5.

### 2.1.2 薬力学

#### 2.1.2.1 ヘモグロビン

Day 1（投与前）、Day 3、Day 5、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、Day 43、Day 57、Day 71 及び Day 127 に Hgb を測定した。0.25 mg/kg 群（6 例中 5 例は luspatercept の投与が 1 回のみ）では、プラセボ群と比較して Hgb 値の持続的な増加が認められた。Hgb の平均値は Day 8～Day 57 にかけてベースラインから 0.6 g/dL 増加し、おおむね Day 8 に最高レベルに達した。Hgb のベースラインからの最大増加量の平均値は、1.3 g/dL（対プラセボ p 値＜0.01）であった。この用量群の 4 例の被験者は、Day 15 の前に Hgb 値の増加が 1 g/dL を超えたため、2 回目の投与を行わなかった。

赤血球数及びヘマトクリットのベースラインからの増加についても同様の傾向が認められた。

#### 2.1.2.2 エリスロポエチン

血清中 EPO 濃度を Day 1（投与前）、Day 29 及び Day 57 に測定した。ベースラインからの EPO 濃度の変化量は、プラセボ群と比較して luspatercept 投与群でわずかな増加が認められた。2 つの用量レベル（0.125 mg/kg 2 回投与群及び 0.25 mg/kg 群）で Day 29 にベースラインからの平均増加量の最大



Approved v1.0

値が認められ、それぞれ 5.8 U/L 及び 4.2 U/L であった。しかし、luspatercept の投与を受けた被験者の EPO 値はいずれも基準値の範囲内であった。

また、ベースラインからの網状赤血球の変化量は、プラセボ群と比較してすべての luspatercept 群ではわずかに増加がみられた。ベースラインからの平均変化量の最大値は Day 22 に認められ、最高用量レベル（0.25 mg/kg）では 0.28 ポイント増加（0.94%から 1.22%へ増加）した。

### 2.1.3 要約及び結論

- luspatercept は緩徐に吸収され、Tmax の中央値は SC 投与の 7 日後に多く認められた。試験全体の血清中曝露量（AUC0-∞）の平均値は、0.125～0.25 mg/kg の用量（単回投与時の用量）でほぼ比例して増加した。
- luspatercept の T-HALF は約 15～16 日であり、Tmax は 7 日であったことから、以降の臨床試験における投与間隔を 21 日とすることが支持された。
- luspatercept を 0.25 mg/kg で単回投与したとき、Hgb 値は平均で 0.6 g/dL 以上の増加が認められ、その作用は Day 8 に最大に達し、Day 57 まで持続した。

## 2.2 Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした第 2 相用量設定・拡大試験（A536-03 試験）

本試験は、Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS による貧血を有する患者を対象とした第 2 相、非盲検、用量漸増試験であった。本試験は用量漸増コホートと拡大コホートで構成された。用量漸増コホートでは、各コホートに 3 例以上が登録され、luspatercept を最大 5 サイクルまで Q3W で SC 投与した。検討した用量レベルは 0.125～1.75 mg/kg の範囲であった。拡大コホートでは開始用量を 1 mg/kg とし、luspatercept を最大 5 サイクルまで Q3W で SC 投与した。拡大コホートのすべての患者は、赤血球輸血を受けた場合又は同じ用量レベルで直近 2 サイクルの間に望ましい Hgb 反応が得られなかった場合に、最高用量 1.75 mg/kg まで増量することを許容した（1.33 mg/kg への増量後、1.75 mg/kg に増量する 2 段階の増量）。初回投与～最長 168 日後までの血液検体を採取し、血清中 luspatercept 濃度を測定した（検体採取スケジュールの詳細は Table 4.2.1-1 を参照）。

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 ではプロセス I 又は II の原薬に由来する凍結液剤（25 mg／バイアル）を用い、拡大コホート 2 ではプロセス II の原薬に由来する凍結乾燥粉末製剤（50 mg／バイアル）を使用した。

### 2.2.1 薬物動態

#### 2.2.1.1 単回投与時の薬物動態

初回投与後 21 日間の濃度データを用い、luspatercept 初回投与後の PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した（Table 2.2.1.1-1）。Cmax 及び投与 0 時間から投与 21 日後までの AUC（AUC0-21d）の幾何平均値は、0.125～1.75 mg/kg までの用量増加にほぼ比例して増加し、Cmax は



Approved v1.0

主に投与の約 7 日後に認められた。Cmax 及び AUC0-21d の幾何平均値は、凍結液剤（拡大コホート 1）と凍結乾燥粉末製剤（拡大コホート 2）で同程度であった。

**Table 2.2.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者に luspatercept を初回投与したときのノンコンパートメント薬物動態パラメータの要約（A536-03 試験）**

| Starting Dose (mg/kg) | N | Cmax (µg/mL) | Tmax (day) | AUC0-21d (day•µg/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 0.125 | 3 | 0.64 (34.9) | 10 (7-14) | 9.29 (32.2) |
| 0.25 | 3 | 0.96 (93.0) | 7 (6-9) | 12.6 (95.0) |
| 0.5 | 3 | 2.33 (27.2) | 10 (7-15) | 36.9 (4.2) |
| 0.75 | 6 | 3.76 (42.3) | 7 (7-8) | 51.8 (35.9) |
| 1.0 | 3 | 4.35 (12.9) | 7 (6-9) | 62.5 (25.2) |
| 1.33 | 6 | 7.46 (14.6) | 8 (6-14) | 113 (17.0) |
| 1.75 | 3 | 9.66 (7.52) | 7 (6-7) | 138 (1.1) |
| Expansion 1 [a] | 31 | 5.80 (26.2) | 7 (5-10) | 78.8 (25.8) |
| Expansion 2 [a] | 49 | 5.86 (24.8) | 7 (6-21) | 83.5 (27.1) |
| Expansion 3 [a] | 9 | 4.85 (37.1) | 7 (7-11) | 67.8 (33.8) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUC0-21d = AUC from time zero to 21 days; Cmax = maximum concentration observed in first treatment cycle; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; Tmax = time to reach Cmax.
a Starting dose = 1 mg/kg: frozen liquid formulation for expansion 1 and lyophilized powder formulation for expansion 2 and 3.
Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax and geometric mean (geometric CV%) data are presented for other parameters.
Source: A536-03 Final CSR, Table 36.

### 2.2.1.2 反復投与時の薬物動態

1 回目投与～4 回目投与までの、用量で補正した luspatercept トラフ濃度平均値の 1 回目投与に対する 4 回目投与の比は約 1.47（60.7 vs. 41.3 ng/mL/mg）であり、Q3W 投与スケジュールでの蓄積は限定的であることが示唆された。3 回目投与と 4 回目投与のトラフ濃度が同程度（57.9 vs. 60.7 ng/mL/mg）であったことから、血清中 luspatercept 濃度は 3 回目投与後に定常状態に到達したと考えられた。

試験期間全体（Day 169 まで）を通して得られた濃度データを用いて、コンパートメントモデルにより反復投与時の PK プロファイルを評価した（Table 2.2.1.2-1）。検討した全用量レベルにおいて、一次吸収及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより反復投与時の個々の血清中 luspatercept 濃度-時間プロファイルが適切に記述され、PK は線形であることが示唆された。Tmax のモデル予測値の中央値は、いずれの用量においても 2～9 日であった。吸収速度定数（Ka）の推定値の個体間変動（IIV）は大きかったが（最大 266%）、これは主に吸収相での PK サンプリング時点数が限られることによるものと考えられた。T-HALF の幾何平均値は、用量にかかわらず約 9～15 日で



Approved v1.0

あった。見かけのクリアランス（CL/F）及び中央コンパートメントの見かけの分布容積（V1/F）の幾何平均値は、いずれの用量でもおおむね同程度であった。

定常状態の AUC（AUCss）及び Cmax は、0.125～1.75 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。拡大コホート（N = 89）では AUCss の IIV は約 38%であった。AUCss の幾何平均値は、凍結乾燥粉末製剤が凍結液剤をわずかに（約 15%）上回ったが、その差は大きくなかった。Cmax の幾何平均値は両製剤間で同程度であった。

**Table 2.2.1.2-1:** **骨髄異形成症候群患者に luspatercept を反復投与したときのコンパートメント薬物動態パラメータの要約（A536-03 試験）**

| Starting Dose (mg/kg) | N | Ka (1/day) | Cmax (µg/mL) | Tmax (day) | AUCss (day•µ g/mL) | T-HALF (day) | CL/F (L/day) | V1/F (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.125 | 3 | 0.16 (93.7) | 0.66 (30.0) | 9 (8-15) | 24.8 (60.9) | 14.6 (48.5) | 0.340 (46.5) | 7.1 (36.8) |
| 0.25 | 3 | 0.40 (126) | 0.94 (74.3) | 6 (3-7) | 26.1 (57.5) | 12.2 (113) | 0.744 (82.7) | 13.1 (189) |
| 0.5 | 3 | 0.50 (250) | 2.51 (31.1) | 6 (2-10) | 72.8 (39.8) | 14.0 (44.2) | 0.455 (48.2) | 9.2 (38.5) |
| 0.75 | 6 | 1.09 (117) | 4.67 (49.4) | 2 (1-8) | 117 (37.2) | 14.7 (32.5) | 0.485 (36.3) | 10.3 (21.8) |
| 1.0 | 3 | 0.46 (266) | 4.80 (15.9) | 5 (2-9) | 103 (29.2) | 8.96 (48.4) | 0.822 (30.9) | 10.6 (50.7) |
| 1.33 | 6 | 0.36 (59.8) | 8.42 (20.5) | 5 (4-12) | 240 (43.1) | 14.2 (38.5) | 0.430 (41.2) | 8.8 (24.0) |
| 1.75 | 3 | 0.41 (251) | 10.4 (18.6) | 6 (2-10) | 236 (10.8) | 9.74 (26.4) | 0.594 (9.9) | 8.4 (16.2) |
| Expansion 1 [a] | 31 | 0.49 (121) | 6.24 (27.6) | 6 (2-10) | 149 (30.6) | 11.5 (40.1) | 0.509 (31.6) | 8.4 (35.9) |
| Expansion 2 [a] | 49 | 0.57 (125) | 6.38 (27.8) | 5 (2-11) | 171 (40.0) | 13.5 (45.2) | 0.449 (43.5) | 8.8 (26.9) |
| Expansion 3 [a] | 9 | 0.73 (149) | 5.80 (42.9) | 2 (2-11) | 142 (39.1) | 12.8 (60.6) | 0.526 (38.2) | 9.7 (50.1) |

AUCss = area under the concentration-time curve at steady state for the starting dose; Cmax = maximum concentration for the starting dose; CL/F = apparent clearance; CV = coefficient of variation; Ka = absorption rate constant; N = number of subjects; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to reach Cmax; V1/F = apparent volume of distribution of the central compartment.
a Starting dose = 1 mg/kg: frozen liquid formulation for expansion 1 and lyophilized powder formulation for expansion 2 and 3.
Median (minimum - maximum) data are presented for Tmax and geometric mean (geometric CV%) data are presented for other parameters.
Source: A536-03 Final CSR, Table 37.



Approved v1.0

## 2.2.2 薬力学

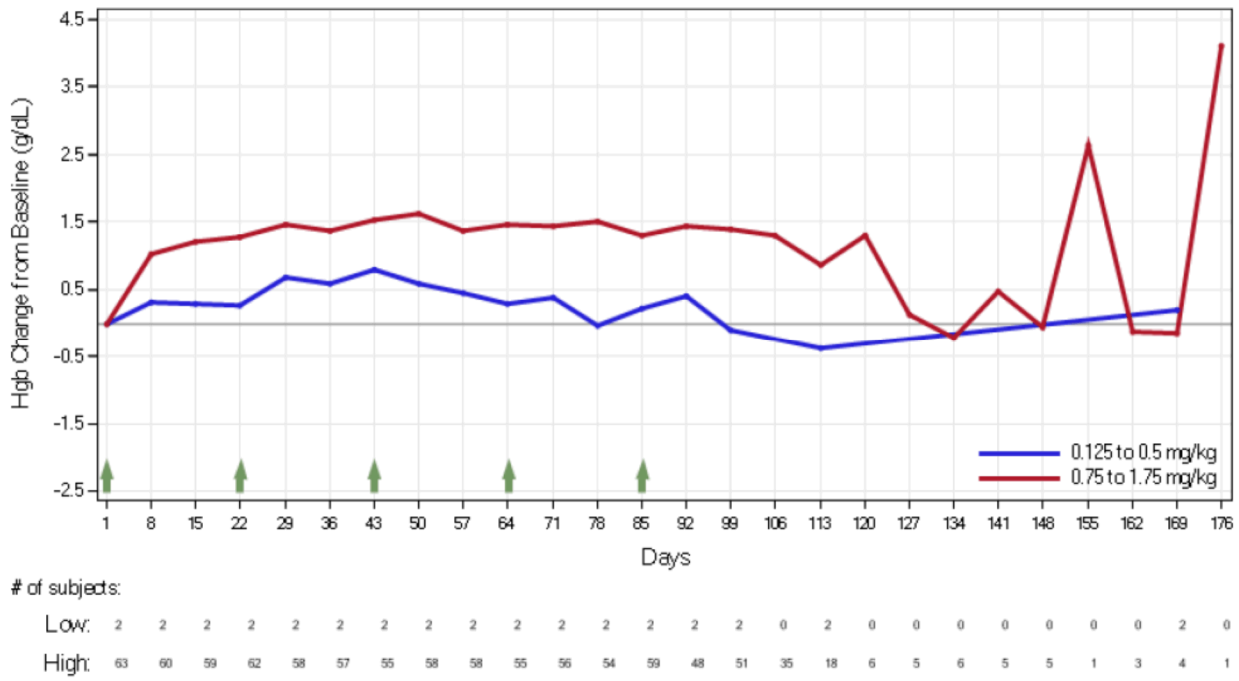
### 2.2.2.1 赤血球系改善

低輸血負荷患者

ベースライン時の赤血球輸血が 8 週間あたり 4 単位未満の患者を低輸血負荷（LTB）患者と定義した。LTB 患者の Hgb 値のベースラインからの変化量に用量依存的な増加が認められたが、低用量群の患者は少数（2 例）であった。Hgb 値の推移を視覚的に評価したところ、用量 0.75～1.75 mg/kg 投与群の Hgb 値の増加量は投与開始から 7 日以内にピーク付近に達しており、luspatercept の Cmax 到達時間と時間的な関連がみられた（Figure 2.2.2.1-1）。増加した Hgb 値は、Q3W 投与スケジュールの投与終了時まで持続した。初回投与時の平均 Hgb 値の増加が最も顕著であったが（約 1.2 g/dL/3 週間）、それ以降の投与でみられた Hgb 値の増加は、用量漸増投与時であっても限定的であった（おおむね 0.5 g/dL/3 週間未満）。Hgb 値の平均値の増加は、最終投与から約 6 週間でベースライン値付近に戻った。

ベースライン値に対する Hgb 値の増加が 8 週間連続で 1.5 g/dL 以上であった LTB 患者の割合は、0.125～0.75 mg/kg の用量レベルよりも 1～1.75 mg/kg の用量レベルで高かった（Table 2.2.2.1-1）。

**Figure 2.2.2.1-1: 低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（A536-03 試験）**




Hgb = hemoglobin
Note: The number of subjects is equal to the number of observations at each time point in each dose group (low or high). Subject calculated study days (± 3 days of a scheduled
study day) are windowed to that study day. The upward pointing arrows represent days in which study drug was administered.



Approved v1.0

Baseline values are the mean of 2 or more pre-treatment Hgb values between Study Day -28 and Study Day 1, excluding Hgb values < 7 days following a transfusion. Postbaseline
values are the mean change from baseline in Hgb values excluding Hgb values < 7 days following a transfusion.
Source: A536-03 Final CSR, Figure 2.

高輸血負荷患者

ベースライン時の赤血球輸血が 8 週間あたり 4 単位以上の患者を高輸血負荷（HTB）患者と定義した。HTB 患者では輸血前の Hgb 値の平均値はいずれの用量群でも大きな違いはなかった。赤血球輸血が 8 週間あたり 4 単位以上減少した HTB 患者（HTB レスポンダー）の割合は、0.125～0.75 mg/kg の用量レベルよりも 1～1.75 mg/kg の用量レベルで高かった（Table 2.2.2.1-1）。

**Table 2.2.2.1-1: 骨髄異形成症候群患者の投与群別の連続 8 週間における赤血球系改善（A536-03 試験）**

| Baseline RBC-T Burden | | 0.125 to 0.75 mg/kg | 1 to 1.75 mg/kg |
|---|---|---|---|
| < 4 units/8 weeks | N | 5 | 60 |
| | Mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL, n (%) | 1 (20.0) | 34 (56.7) |
| ≥ 4 units/8 weeks | N | 10 | 41 |
| | RBC-T reduction ≥ 4 units, n (%) | 3 (30.0) | 21 (51.2) |

Hgb = hemoglobin; RBC-T = red blood cell transfusion; N = number of subjects per treatment group; n = number of responders.
Source: A536-03 Final CSR, Table 17 and Table 18

### 2.2.2.2 赤血球輸血非依存達成率

赤血球輸血非依存（RBC-TI）の連続 8 週間以上達成に対する用量依存的傾向は明らかではなかった（Table 2.2.2.2-1）。しかしながら、ベースライン時の赤血球輸血量が 8 週間あたり 2 単位以上であった患者では、RBC-TI を 8 週間以上達成した患者の割合は、0.125～0.75 mg/kg の用量レベルよりも 1～1.75 mg/kg の用量レベルで高い傾向がみられた。ベースライン時の赤血球輸血量が 8 週間あたり 4 単位以上（HTB）の患者においては、赤血球輸血量が 8 週間あたり 2 単位以上であった患者よりも RBC-TI を 8 週間以上達成した患者の割合はより低かったが、0.125～0.75 mg/kg の用量レベルよりも 1～1.75 mg/kg の用量レベルの方が高い傾向は同様であった。

**Table 2.2.2.2-1: 赤血球輸血を必要とする骨髄異形成症候群患者における投与群別の連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存達成率（A536-03 試験）**

| Baseline RBC-T Burden | | 0.125 to 0.75 mg/kg | 1 to 1.75 mg/kg |
|---|---|---|---|
| ≥ 2 units/8 weeks | N | 13 | 67 |
| | RBC-TI ≥ 8 weeks, n (%) | 5 (38.5) | 28 (41.2) |
| ≥ 4 units/8 weeks | N | 10 | 41 |
| | RBC-TI ≥ 8 weeks, n (%) | 2 (20.0) | 11 (26.8) |

RBC-TI = red blood cell transfusion independence; N = number of subjects per treatment group; n = number of responders.
Source: A536-03 Final CSR, Table 18 and Table 23



Approved v1.0

#### 2.2.2.3 TGF-β スーパーファミリーに関連する探索的バイオマーカー

探索的バイオマーカーである GDF8、GDF11 及び GDF15 の血清中濃度はばらつきが大きく、解釈は困難であった（A536-03 試験報告書、Listing 16.2.8.5）。

### 2.2.3 薬物動態と薬力学の関連

曝露量の評価項目は開始用量での AUCss とした。赤血球系改善の評価項目は、試験対象集団に応じて以下のとおりとした。

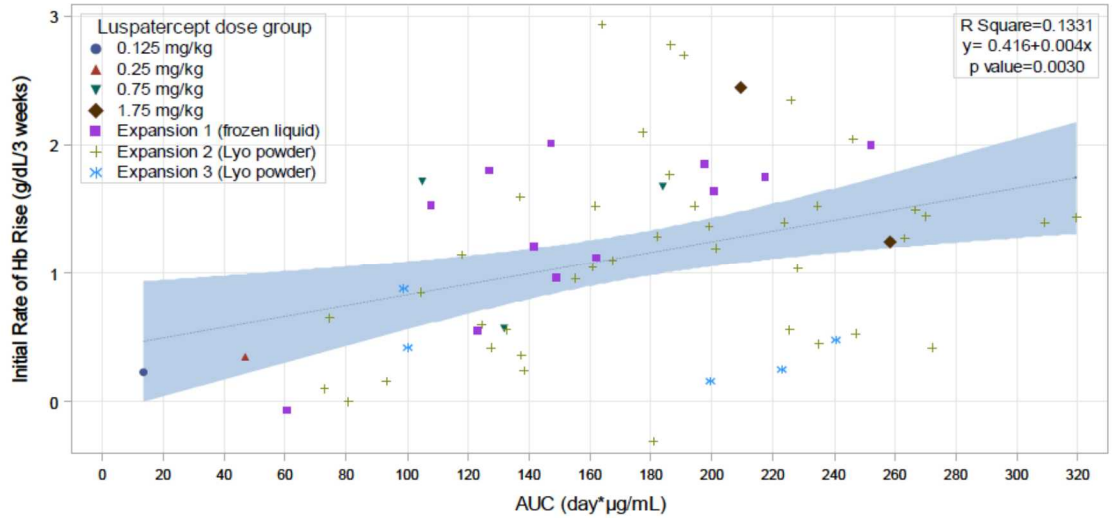
- LTB 患者：
  - Week 1～Week 3 までの Hgb 値（赤血球輸血に影響されない）のベースライン（初回投与前 28 日以内の平均 Hgb 値）からの平均変化量（Day 7～Day 21 までの週ごとの平均 Hgb 値）。この評価項目は初期の Hgb 増加率を示す。luspatercept の投与を 1 回以上受けた患者を対象とした。
  - Week 1～Week 15 までの Hgb 値（赤血球輸血に影響されない）のベースラインからの平均変化量（Day 7～Day 105 までの週ごとの平均 Hgb 値）。luspatercept の投与を 1 回以上受けた患者を対象とした。
- HTB 患者：Week 1～Week 15 までの赤血球輸血単位数のベースラインからの変化量（15 週間を通して輸血された総赤血球輸血単位数とベースライン時の過去 15 週間の総赤血球輸血単位数との比較による）。投与が 8 週間に達しなかった患者は除外した。

luspatercept 曝露量の増加に伴い、LTB 患者での Hgb は増加し（Figure 2.2.3-1 及び Figure 2.2.3-2）、HTB 患者での赤血球輸血単位数は減少した（Figure 2.2.3-3）。しかしながら、個々の赤血球系改善には大きなばらつきが認められ、これは残存する赤血球輸血の影響、疾患の重症度の差及び治療に対する用量調節による影響が可能性として考えられた。



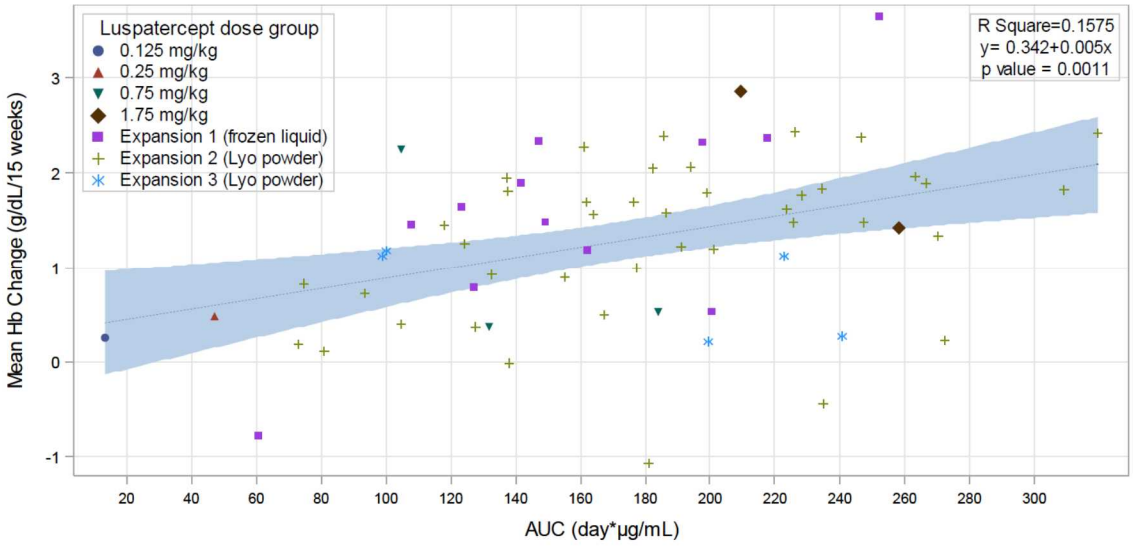
Approved v1.0

**Figure 2.2.3-1:** **低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者における血清中 luspatercept 曝露量と初期のヘモグロビン増加率との関係（A536-03 試験）**




AUC = area under the concentration-time curve at steady state for starting dose; Hb = hemoglobin; Lyo = lyophilized; R = correlation coefficient.
The symbols represent observed data, the dash lines represent the mean value predicted by linear regression, and the shaded area represents 95% confidence interval for predicted mean value. Hemoglobin values within 7 days of a transfusion are excluded.
Source:A536-03 Final CSR, Figure 8

**Figure 2.2.3-2:** **低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者における血清中 luspatercept 曝露量と Week1～Week 15 までの平均ヘモグロビン変化量との関係（A536-03 試験）**

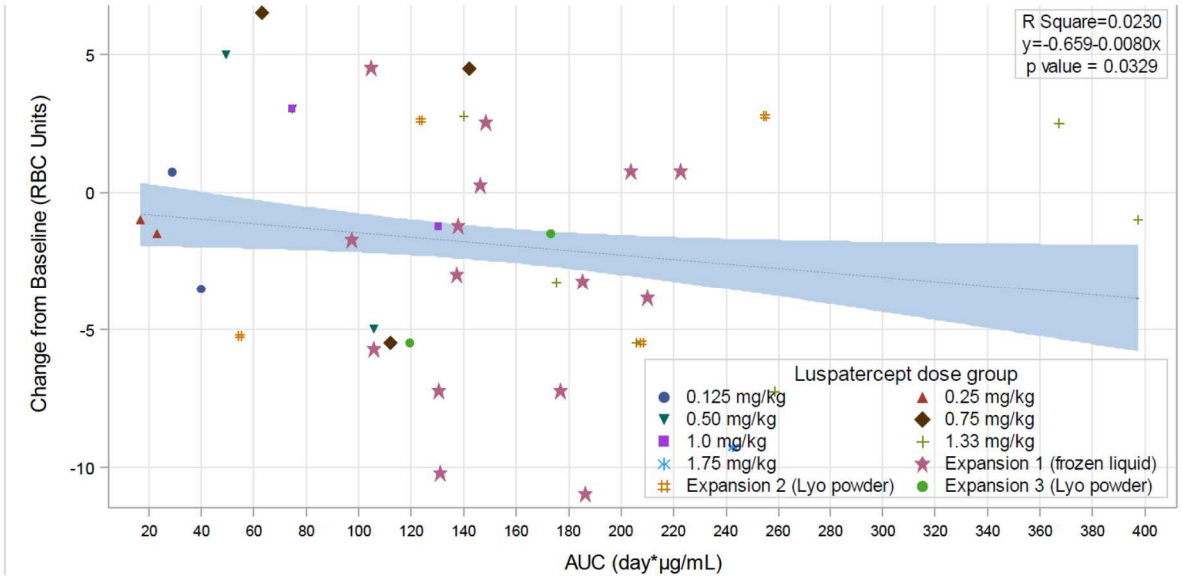



AUC = area under the concentration-time curve at steady state for starting dose; Hb = hemoglobin; Lyo = lyophilized; R = correlation coefficient.
The symbols represent observed data, the dash lines represent the mean value predicted by linear regression, and the shaded area represents 95% confidence interval for predicted mean value. Hemoglobin values within 7 days of a transfusion are excluded.
Source:A536-03 Final CSR, Figure 9



Approved v1.0

**Figure 2.2.3-3:** **高輸血負荷の骨髄異形成症候群における血清中 luspatercept 曝露量と Week 1～Week 15 までの赤血球輸血量の変化との関係（A536-03 試験）**




AUC = area under the concentration-time curve at steady state for starting dose; Lyo = lyophilized; R = correlation coefficient; RBC = red blood cell.
The symbols represent observed data, the dash lines represent the mean value predicted by linear regression, and the shaded area represents 95% confidence interval for predicted mean value.
Source:A536-03 Final CSR, Figure 10

### 2.2.4 要約及び結論

- 血清中 luspatercept 曝露量（AUCss 及び Cmax）は、0.125～1.75 mg/kg の用量範囲において、SC 投与量の増加に伴いほぼ用量比例的に増加した。T-HALF の幾何平均値はいずれの用量でも約 9～15 日の範囲であり、Q3W 投与時の血清中の薬物の蓄積は限定的であった（4 回目投与後 +47%）。血清中 luspatercept 濃度は 3 回目投与後に定常状態に達したと考えられた。AUCss の IIV は 38%であった。
- luspatercept による Hgb 値の増加は投与開始から 7 日以内にピークに達し、luspatercept の Cmax 到達時間と時間的に相関していた。平均 Hgb 値の増加は初回投与時に最も顕著であり、その後の投与での増加は限定的であった。このような動態は、後期赤血球前駆細胞の成熟を促進し、初期赤血球前駆細胞の増殖には直接作用しないという、骨髄における luspatercept の作用モデルと一致していた。
- 赤血球系改善を達成した患者の割合は、0.125～0.75 mg/kg の用量レベルと比較して 1～1.75 mg/kg の用量レベルで数値的に高かったが、低用量群の患者数は少なかった。全体として、RBC-TI を 8 週間以上達成した患者の 85%が 1～1.75 mg/kg の用量で投与を受けていた。
- 血清中 luspatercept 曝露量が高いほど Hgb 値の増加又は赤血球輸血量の低下の程度が大きかったが、IIV は大きかった。



Approved v1.0

## 2.3 Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とする第 2 相継続投与試験（A536-05 試験）

本試験は、A536-03 試験に登録された Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者を対象に、luspatercept による貧血治療の長期効果（最長 60 ヵ月まで）を評価する非盲検継続投与試験である。A536-03 試験の最終投与後 28±7 日に A536-05 試験の 1 回目投与を受けた患者を「中断なしの患者」とした。A536-03 試験の最終投与後 84±7 日以降に A536-05 試験の 1 回目投与受けた患者を「中断ありの患者」とした（ベースライン時のパラメータを再評価した）。中断ありの患者の開始用量は 1 mg/kg Q3W SC 投与であったが、中断なしの患者は A536-03 試験の最終投与と同じ用量レベルで継続した。同じ用量レベルで直近の 2 サイクルの間に赤血球輸血を受けた又は望ましい Hgb 反応が得られていない場合、いずれの患者も最大用量 1.75 mg/kg まで増量可能とした（1.33 mg/kg への増量後、1.75 mg/kg に増量する 2 段階の増量）。本試験では、プロセス I 又は II の原薬由来の凍結液剤（25 mg／バイアル）及びプロセス II の原薬由来の凍結乾燥粉末製剤（50 mg／バイアル）を用いた。血清中 luspatercept 濃度を測定するため、評価したすべての患者において定期的に血液検体を採取した（採血スケジュールの詳細は Table 4.2.1-1 を参照）。

### 2.3.1 薬物動態

本試験に組み入れられた患者の 61.3%（46/75 例）が 17 サイクル以上の luspatercept 投与を受けていた。試験期間中、患者の 81.3%（61/75 例）が 1 回以上の用量漸増を行い、17.3%（13/75 例）及び 65.3%（49/75 例）が最高用量としてそれぞれ 1.33 及び 1.75 mg/kg の投与を受けた。

血清中 luspatercept 濃度の平均値は、「中断なしの患者」及び「中断ありの患者」のいずれもサイクル 9 から投与終了まで安定していた。全体として、血清中 luspatercept 濃度の平均値は、サイクル 9 以降において、「中断なしの患者」と「中断ありの患者」との間で大きな差はなかった。

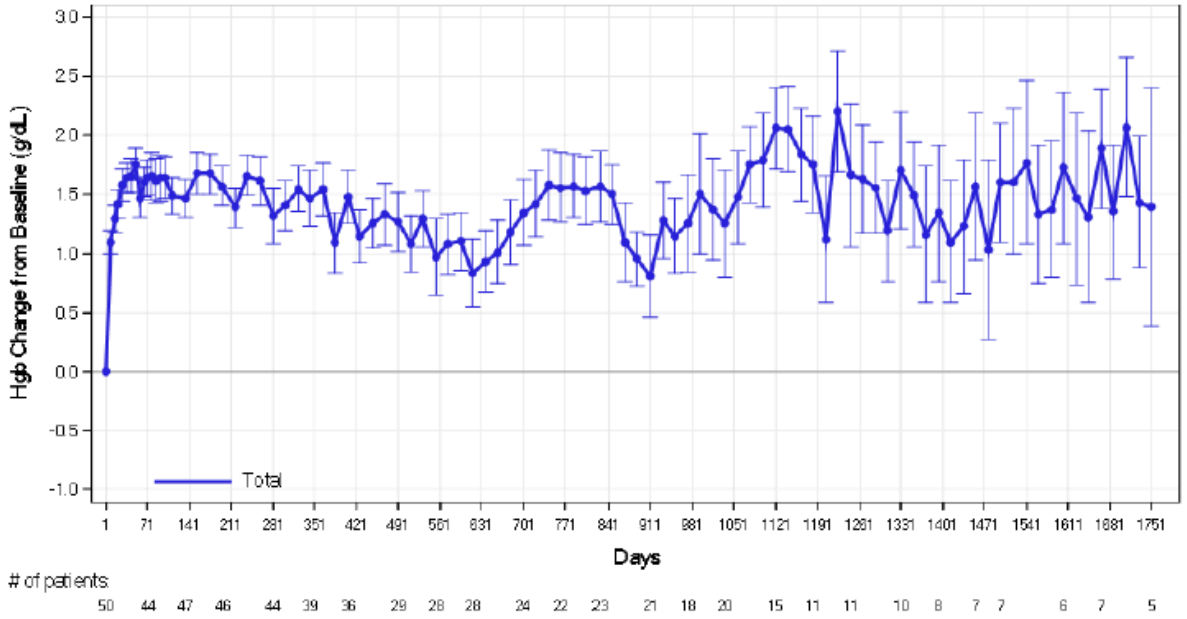
### 2.3.2 薬力学

LTB 患者では、観察期間を通じて Hgb の増加が良好に維持された（Figure 2.3.2-1）。また、LTB 患者の 80.0%（40/50 例）及び HTB 患者の 80.0%（20/25 例）で国際ワーキンググループ（IWG）基準の血液学的改善-赤血球反応（HI-E）が認められた（Table 2.3.2-1）。最初の改善がみられるまでの時間の平均値［標準偏差（SD）］は、LTB 患者では 15（22.7）日、HTB 患者では 13（22.6）日間であった。



Approved v1.0

**Figure 2.3.2-1:** 低輸血負荷の骨髄異形成症候群患者におけるヘモグロビンのベースラインからの平均（±標準誤差）変化量（A536-05 試験）




Hgb = hemoglobin
Note: Baseline is defined as mean of pretreatment Hgb values between Day -28 and Day 1. Hemoglobin values within 7 days of a transfusion are excluded from the summary.
Source: A536-05 Final CSR, Figure 2

**Table 2.3.2-1:** 骨髄異形成症候群患者における赤血球系改善の要約（A536-05 試験）

| Parameter | LTB (N=50) n (%) | HTB (N=25) n (%) | Total (N=75) n (%) |
|---|---|---|---|
| Modified HI-E [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) |
| HI-E (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; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement-erythroid response; 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 subjects for whom the mean of all Hgb values from baseline during any rolling 8-week period increased ≥ 1.5 g/dL in the absence of transfusion for LTB subjects, or a reduction by ≥ 4 units or ≥ 50% of units of RBCs transfused over any rolling 8-week interval for HTB subjects.
b 95% CI is the exact 95% confidence interval based on the binomial distribution.
c Defined as the proportion of subjects for whom the mean of all Hgb values from baseline during any rolling 8 week period increased ≥ 1.5 g/dL in the absence of transfusion for LTB subjects, or a reduction by ≥ 4 units of RBCs transfused over any rolling 8-week interval for HTB subjects.
Source: ACE536-05 Final CSR, Table 13



Approved v1.0

### 2.3.3 要約及び結論

個々の体重（BW）及び反応に基づく Q3W 投与レジメンでは、安定した血清中 luspatercept トラフ濃度に加え、Hgb 値増加又は赤血球輸血量低下の赤血球系改善の持続が認められた。

## 2.4 Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とするピボタル第 3 相試験（ACE-536-MDS-001 試験）

本試験は、環状鉄芽球を有し IPSS-R の Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する患者を対象に、海外で実施した luspatercept の有効性及び安全性を検討する第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。開始用量は 1 mg/kg（Q3W での SC 投与）であった。最大用量 1.75 mg/kg までの増量（1.33 mg/kg への増量後、1.75 mg/kg に増量する 2 段階の増量）を、同一用量レベルで直近 2 回の投与サイクルのうち 1 回以上赤血球輸血が行われた場合に許容した。また、過度の Hgb 上昇を抑制し、安全性を管理するため、減量及び休薬の規定を設けた（Table 2.4.4.1-1）。投与開始～24 週間を主要投与期間とした。病勢進行が認められず臨床的ベネフィットを示した患者は、投与中止基準のいずれかに該当するまで 24 週を超えて投与を継続することを可能とした。本試験で使用した製剤はプロセス III 原薬由来の凍結乾燥粉末製剤（25 mg／バイアル又は 75 mg／バイアル）であった。

試験期間中、登録されたすべての患者から最長 1 年間定期的に血液検体の採取を行い、血清中 luspatercept 濃度を測定した（採血スケジュールの詳細は Table 4.2.1-1 を参照）。luspatercept 群の全患者（N = 153）から評価可能な PK 濃度データが得られた。本試験で収集した luspatercept 濃度データを A536-03 試験で収集した濃度データと併合し、PPK 解析を実施した。PPK 解析の最終モデルから得られた luspatercept の血清中曝露量指標を用いて、有効性及び安全性評価項目の E-R 解析を実施した。PPK 解析及び E-R 解析について、それぞれ 2.5、2.6 及び 2.7 に要約した（詳細は ACE-536-MPK-002 解析報告書）。

MDS-001 試験で実施した PK 及び E-R 解析では、特に明記しない限り、Week 1～Week 48 の期間中に連続 8 週間以上 RBC-TI を達成した被験者をレスポンダーと定義した。

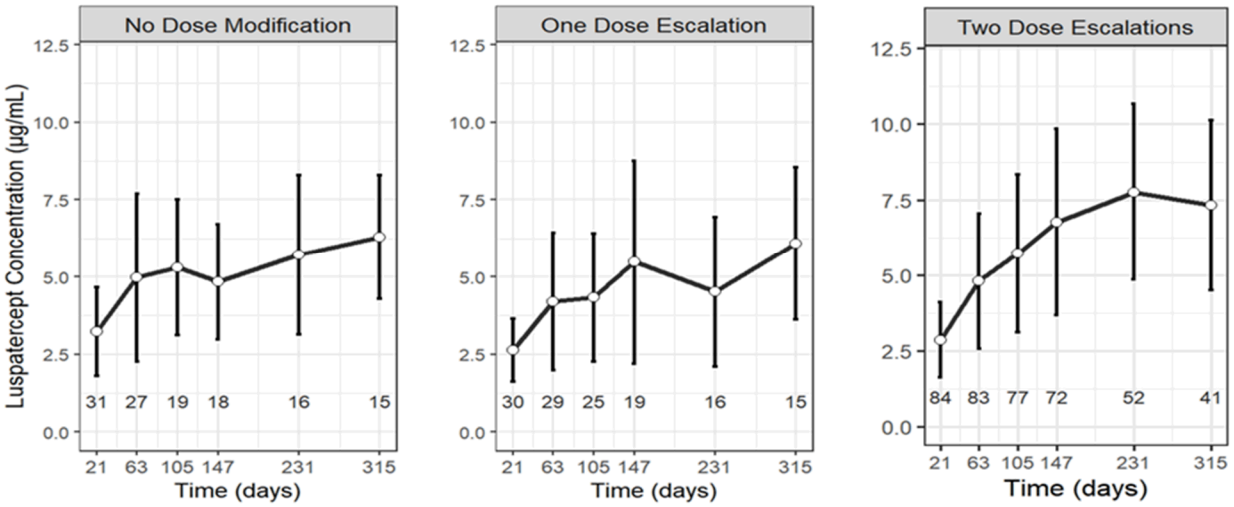
### 2.4.1 薬物動態

用量調整を行っていない患者（1 mg/kg 投与、No Dose Modification）では、luspatercept トラフ濃度の平均値は Day 63～初回投与 300 日以降までおおむね一定であった。1.75 mg/kg まで 2 回の増量を行った患者（Two Dose Escalations）では、トラフ濃度の平均値は経時的に増加した。トラフ濃度の平均値は、ほとんどの評価時点において、用量調整を行っていない患者と 1.33 mg/kg に漸増した患者（One Dose Escalation）で大きな違いはみられなかった（Figure 2.4.1-1）。



Approved v1.0

**Figure 2.4.1-1:** **骨髄異形成症候群患者における平均（±標準偏差）トラフ濃度の経時変化（ACE-536-MDS-001 試験）**




Numbers at the bottom of each panel indicate the number of subjects at each time point.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 36.

最終モデルの PPK パラメータ推定値から予測した Tmax の中央値は約 5 日、T-HALF の幾何平均値は 13 日であった。AUCss の IIV は 38%であった。これらの値は、A536-03 試験で認められた値と同様であった。レスポンダーとノンレスポンダーとの間で、luspatercept の PK パラメータに大きな差はみられなかった（Table 2.4.1-1）。レスポンダーにおける開始用量での AUCss の幾何平均値は 158 day•µg/mL であった。またレスポンダーでは、PK パラメータと用量の増量の有無との間に明らかな傾向は認められなかった（Table 2.4.1-2）。

**Table 2.4.1-1:** **骨髄異形成症候群患者における luspatercept 薬物動態パラメータ推定値の要約（ACE-536-MDS-001 試験）**

| Parameter | Responders (N = 69) [a] | Non-Responders (N = 84) | Total (N = 153) |
|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.469 (37.1) | 0.559 (42.7) | 0.516 (41.2) |
| V1/F (L) | 9.11 (25.0) | 10.2 (26.6) | 9.68 (26.5) |
| T-HALF (day) | 13.5 (28.1) | 12.6 (34.2) | 13.0 (31.6) |
| Tmax (day) | 5.51 (3.88-6.69) | 5.37 (3.12-6.55) | 5.40 (3.12-6.69) |
| Cmax (µg/mL) | 6.12 (17.1) | 5.50 (21.8) | 5.77 (20.5) |
| Cmax.ss (µg/mL) | 9.88 (26.6) | 8.62 (31.1) | 9.17 (29.9) |
| AUCss (day•µg/mL) | 158 (33.5) | 135 (40.6) | 145 (38.3) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state for the starting dose; Cmax = maximum concentration for the first dose; Cmax.ss = Cmax at steady state for the starting dose; CL/F = apparent clearance; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to reach Cmax; V1/F = apparent volume of distribution of the central compartment.
a Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 consecutive weeks during the first 48-week treatment period.



Approved v1.0

Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax; geometric mean (geometric CV%) data are presented for other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 17.

**Table 2.4.1-2: レスポンダーでの最大用量レベル別薬物動態パラメータ推定値の要約（ACE-536-MDS-001 試験）**

| Parameter | Maximum Dose Level during Week 1 to Week 48 | | |
|---|---|---|---|
| | 1 mg/kg (N = 26) | 1.33 mg/kg (N = 17) | 1.75 mg/kg (N = 26) |
| CL/F (L/day) | 0.395 (27.8) | 0.559 (46.2) | 0.495 (32.2) |
| V1/F (L) | 8.35 (27.6) | 9.97 (24.3) | 9.36 (20.4) |
| Tmax (day) | 5.55 (4.60-6.12) | 5.26 (3.88-5.89) | 5.47 (4.15, 6.69) |
| T-HALF (day) | 14.6 (21.9) | 12.4 (29.8) | 13.1 (31.1) |
| Cmax (µg/mL) | 6.44 (16.6) | 5.82 (18.2) | 6.00 (16.1) |
| Cmax.ss (µg/mL) | 10.9 (22.6) | 8.99 (29.0) | 9.57 (26.5) |
| AUCss (day•µg/mL) | 177 (26.6) | 140 (38.3) | 151 (33.6) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state for the starting dose; Cmax = maximum concentration for the first dose; Cmax.ss = Cmax at steady state for the starting dose; CL/F = apparent clearance; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to reach Cmax; V1/F = apparent volume of distribution of the central compartment.
Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 consecutive weeks during the first 48-week treatment period.
Median (minimum – maximum) data are presented for Tmax; geometric mean (geometric CV%) data are presented for other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-002, ad-hoc analyses for luspatercept Module 2.7.2-MDS (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

Week 1～Week 15 までの時間平均 AUC（AUCavg15）、Week 1～Week 24 までの時間平均 AUC（AUCavg24）、Week 1～Week 48 までの時間平均 AUC（AUCavg48）及び特定の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のうち最初の事象発現前までの時間平均 AUC（AUCavg）は、開始用量での AUCss を患者別の累積投与量と投与期間で調整することにより算出し、それぞれの評価期間における曝露量の主要評価項目として E-R 解析に用いた。全体として、すべての時間平均 AUC パラメータ（AUCavg15、AUCavg24、AUCavg48 及び AUCavg）は高い相関を示し、相関係数 0.93 超であった。

## 2.4.2 薬力学

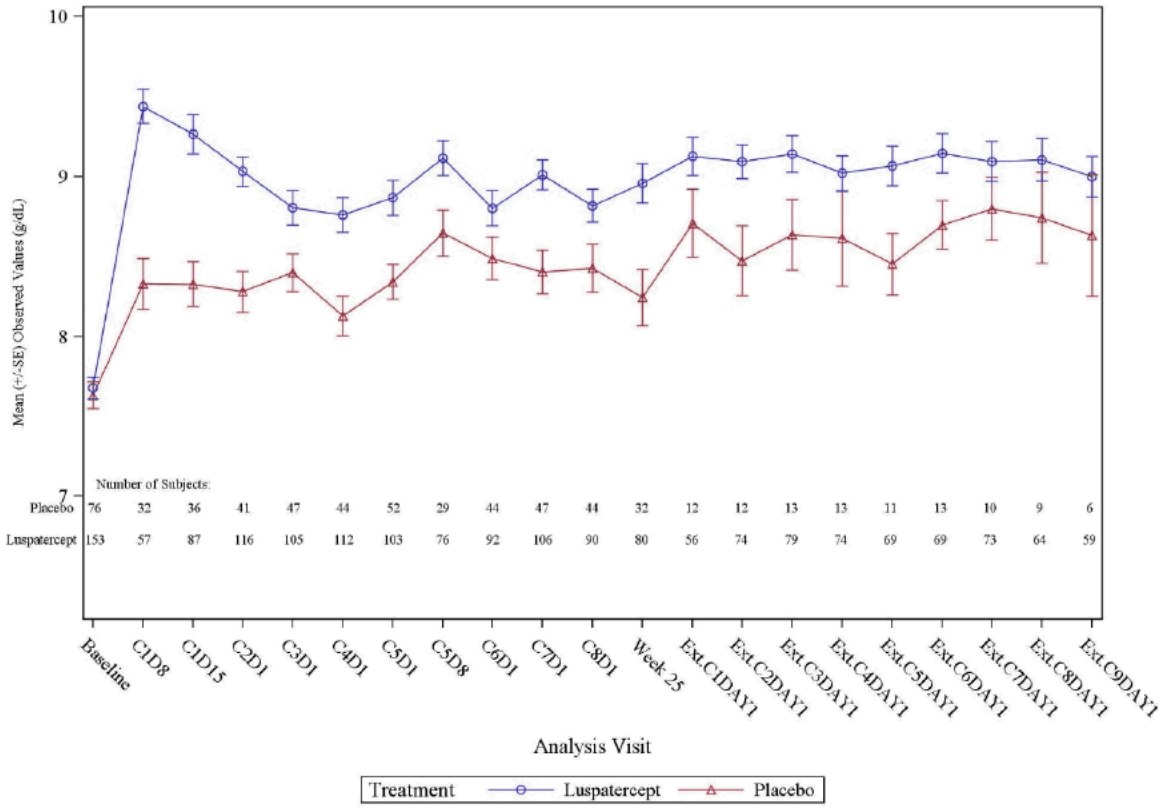
全体として、luspatercept 投与群ではプラセボ群と比較して平均 Hgb 値が初回投与から 7 日後に大幅に増加し、その増加は全投与期間を通して良好に維持された（Figure 2.4.2-1）。luspatercept 群における Hgb 値の増加は、主に RBC-TI を 8 週間以上達成したレスポンダーによるものであり、これらのレスポンダーにおける最大 Hgb 増加量の平均値は 2.1 g/dL（対してプラセボ群のレスポンダーでは



Approved v1.0

1.2 g/dL）であった（MDS-001 試験報告書、Table 14.2.4.2）。プラセボ群でみられたベースラインからの Hgb 濃度の増加は、主に定期的な輸血によるものと考えられた。

**Figure 2.4.2-1:** **骨髄異形成症候群患者における Week 48 までのヘモグロビン濃度推移（平均値±標準誤差）（ACE-536-MDS-001 試験）**




C = cycle; D = day; Ext = extension.
Note: Baseline is defined as the lowest values of hemoglobin records that are within 35 days on or prior to the first dose of the study drug. Hemoglobin values obtained within 14 days after a transfusion unless within 3 days prior to another transfusion are censored from the summary.
Source: MDS-001 Final CSR, Figure 6.

### 2.4.3 有効性に関する曝露-反応

#### 2.4.3.1 有効性に関する用量評価

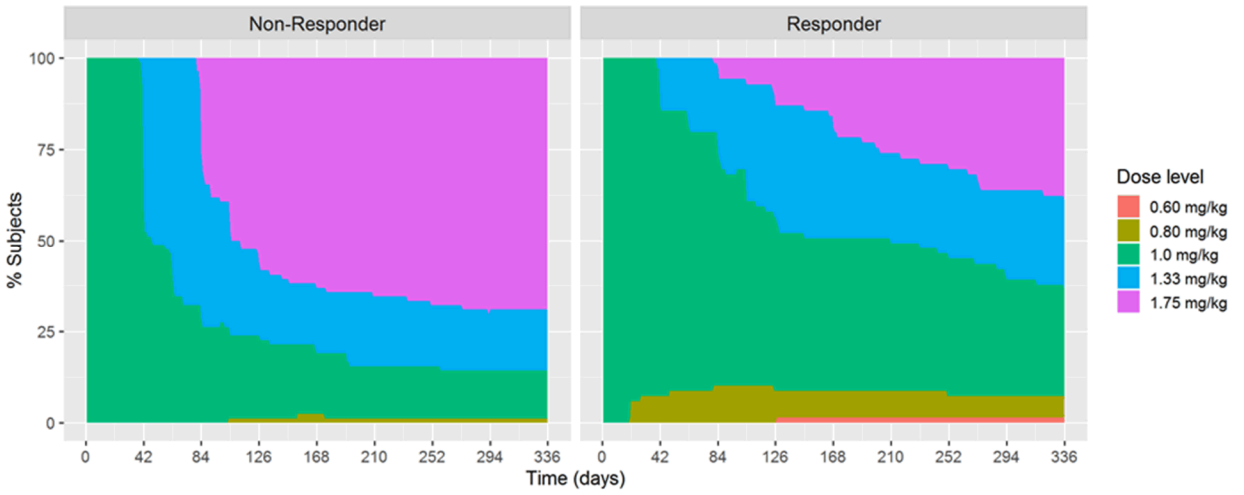
<u>luspatercept の投与を受けた全患者</u>

全体として、用量を増量した患者の割合は、レスポンダーよりもノンレスポンダーで高かった（Figure 2.4.3.1-1）。レスポンダーにおいて 1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に増量するまでの時間の中央値は、ノンレスポンダーの約 2 倍であった（Table 2.4.3.1-1）。用量を減量した患者は少数（9 例）であり、その大半（7/9 例）がレスポンダーであった。



Approved v1.0

**Figure 2.4.3.1-1:** **骨髄異形成症候群患者におけるレスポンダー及びノンレスポンダーの用量分布の経時的変化（ACE-536-MDS-001 試験）**




Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 consecutive weeks during the first 48-week treatment period.
Source: ACE-536-MPK-002, Figure 37.

**Table 2.4.3.1-1:** **骨髄異形成症候群患者における投与期間全体での初回の用量増量までの時間（ACE-536-MDS-001 試験）**

| | **Responder (N = 69)** | **Non-Responder (N = 84)** | **All Subjects (N = 153)** |
|---|---|---|---|
| No dose escalation, n (%) | 24 (34.8) | 11 (13.1) | 35 (22.9) |
| Days to dose escalation to 1.33 mg/kg | | | |
| n (%) | 45 (65.2) | 73 (86.9) | 118 (77.1) |
| Median (minimum-maximum) | 105 (40-419) | 43 (39-258) | 63 (39-419) |
| Days to dose escalation to 1.75 mg/kg | | | |
| n (%) | 29 (42.0) | 61 (72.6) | 90 (58.8) |
| Median (minimum-maximum) | 171 (81-359) | 91 (81-344) | 106 (81-359) |

N = number of subjects for each response group; n = number of subjects for each dose escalation category.
Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 consecutive weeks during the first 48-week treatment period. All available dose records as of the cutoff date are included.
Source: ACE-536-MPK-002, Table 18.

主要投与期間である Week 1～Week 24 での最高用量別 luspatercept 曝露量の分布及び有効性並びに用量増量に影響を与える可能性がある主な要因について検討した（Table 2.4.3.1-2）。開始用量（1 mg/kg）での AUCss は、用量を増量した患者と増量しなかった患者で同程度であったが、AUCavg24 は用量を増量した患者において高かった。用量を増量した患者、特に 1.75 mg/kg まで漸増



Approved v1.0

した患者では、ベースライン時の赤血球輸血量（RBC-T burden）が多く、ベースライン時の血清EPO値が高く、ベースライン時のIPSS-Rスコアが高かった。

**Table 2.4.3.1-2: luspatercept曝露量及び有効性に関連する重要な因子の最高用量別の要約（ACE-536-MDS-001試験）**

| | | Maximum Dose Level in Week 1 to Week 24 | | |
|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **Statistics** | **1 mg/kg (N = 51)** | **1.33 mg/kg (N = 40)** | **1.75 mg/kg (N = 62)** |
| AUCss at 1 mg/kg (day•µg/mL) | Median (90 PI) | 149 (86, 250) | 152 (99, 247) | 145 (76, 205) |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | Median (90 PI) | 137 (76, 246) | 173 (91, 266) | 195 (106, 293) |
| Baseline RBC-T burden (units/24 week) | Median (90 PI) | 15 (9, 36) | 17 (8, 32) | 18 (12, 34) |
| Baseline RBC-T burden ≥ 6 units/8 weeks | n (%) | 16 (31.4) | 17 (42.5) | 32 (51.6) |
| Baseline EPO (U/L) | Median (90 PI) | 99 (25, 800) | 131 (29, 487) | 151 (26, 717) |
| Baseline EPO 200-500 U/L | n (%) | 9 (17.6) | 10 (25.0) | 16 (25.8) |
| Baseline EPO > 500 U/L | n (%) | 5 (9.8) | 2 (5.0) | 8 (12.9) |
| Baseline IPSS-R: Intermediate/high | n (%) | 4 (7.8) | 12 (30.0) | 10 (16.1) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at steady state; AUCavg24 = average AUC from Week 1 to Week 24; EPO = erythropoietin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; N = number of subjects for each dose escalation status; n = number of subjects for each parameter; 90 PI = 90% percentile interval (5th to 95th percentiles); RBC-T = red blood cell transfusion.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 19.

luspatercept の投与を受けたレスポンダー

Week 1～Week 48 の期間内で 8 週間以上の RBC-TI の達成に関して、レスポンダーの約 68%（47/69 例）が 1 mg/kg からの増量を行うことなく RBC-TI を達成した。さらにレスポンダーのうち 1.33 mg/kg へ増量したのは 7%（5/69 例）、1.75 mg/kg へ増量したのは 10%（7/69 例）であった（Table 2.4.3.1-3 及び Figure 2.4.3.1-2）。投与期間全体では、1.75 mg/kg に増量したレスポンダーの割合は経時的に増加した。データカットオフ時点で、レスポンダーのうち 1.75 mg/kg に増量したのは 42%（29/69 例）、1 mg/kg 以下の開始用量を維持していたのは 35%（24/69 例）であった（Table 2.4.3.1-3）。

Week 1～Week 48 の期間内で 12 週間以上の RBC-TI の達成に関しては、レスポンダーの 65%（33/51 例）が 1 mg/kg からの増量を行うことなく RBC-TI を達成した。さらにレスポンダーのうち 1.33 mg/kg へ増量したのは 6%（3/51 例）、1.75 mg/kg への増量したのは 8%（4/51 例）であった（Figure 2.4.3.1-2）。



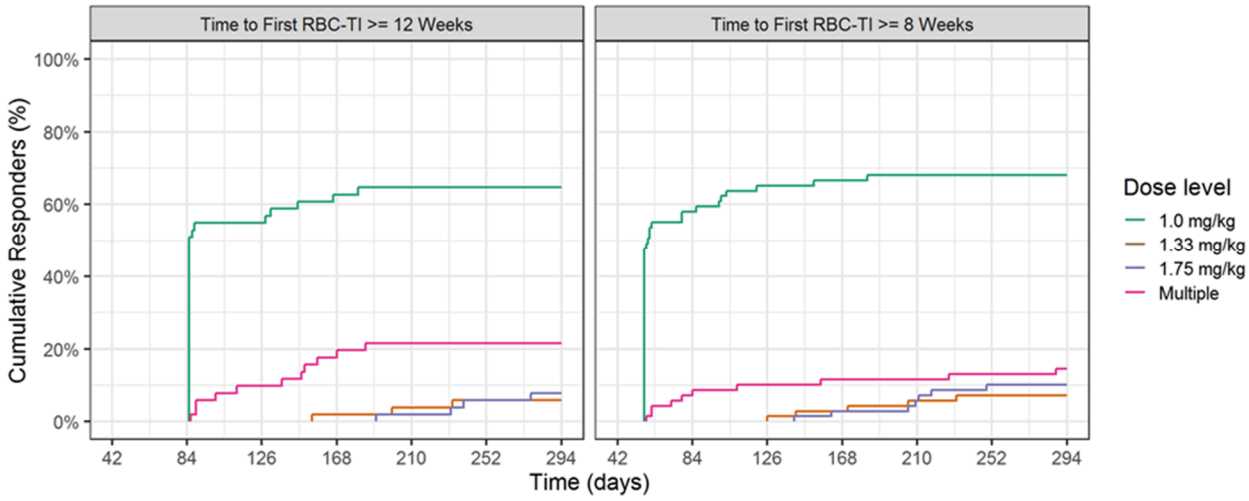
Approved v1.0

**Table 2.4.3.1-3:** 最高用量及び評価期間別のレスポンダー数（%）（ACE-536-MDS-001 試験）

| Evaluation Period for Dose Level | Maximum Dose Level in Responders (N = 69) [a] | | |
|---|---|---|---|
| | 1 mg/kg | 1.33 mg/kg | 1.75 mg/kg |
| First 8 weeks of the first response [b] | 47 (68.1) | 5 (7.2) | 7 (10.1) |
| Week 1 to Week 24 [c] | 34 (49.3) | 25 (36.2) | 10 (14.5) |
| Week 1 to Week 48 [d] | 26 (37.7) | 17 (24.6) | 26 (37.7) |
| Entire treatment phase [e] | 24 (34.8) | 16 (23.2) | 29 (42.0) |

N = number of subjects.
a Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 consecutive weeks during the first 48-week treatment period.
b Dose records during the first 56 days of the first response period are used to determine the maximum dose level. A limited number of responders who received a dose level < 1 mg/kg during the defined period are included in the 1 mg/kg group. Responders who received multiple dose levels during the defined period were not included.
c Dose records during the first 153 days were used to determine the maximum dose level.
d Dose records during the first 321 days were used to determine the maximum dose level.
e All available dose records as of the cutoff date are included.
Source: Report ACE-536-MPK-002, ad-hoc analyses for luspatercept Module 2.7.2-MDS (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

**Figure 2.4.3.1-2:** レスポンダーにおける輸血非依存初回達成の用量別の累積割合の経時変化（ACE-536-MDS-001 試験）




RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 or ≥ 12 consecutive weeks during the first 48-week treatment period.
Note: Evaluation period for dose levels is the first 56 days or 84 days of the first response period. A limited number of responders who received a dose level < 1 mg/kg during the defined period are included in the 1 mg/kg group; responders who received multiple dose levels ≥ 1 mg/kg during the defined period are included in the multiple group.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 38.



Approved v1.0

RBC-TI の持続が用量の増量によるものかどうかを明らかにするため、8 週間以上持続した RBC-TI（RBC-TIエピソード）が観察されたタイミングや回数と増量との関係を検討した（Table 2.4.3.1-4 及び Figure 2.4.3.1-3）。用量 1 mg/kg で RBC-TI を 8 週間以上達成した患者では、赤血球輸血の再開後及び次の RBC-TI エピソードに近い時点で用量が増量されることが多かった。複数の RBC-TI エピソードを経験した患者において、RBC-TI エピソードの回数が増えるほど、1.75 mg/kg まで増量した患者の割合は高くなった（3 回目及び 4 回目の RBC-TI エピソードを経験した患者では、1.75 mg/kg まで増量した患者の割合は、それぞれ 46%及び 86%であった）。これらの結果から、用量の増量が連続した 8 週間以上の RBC-TI 達成及び RBC-TI の持続に寄与したことが示唆される。

**Table 2.4.3.1-4: 投与期間全体の用量レベル及び赤血球輸血非依存エピソード回数別のレスポンダー数（%）（ACE-536-MDS-001 試験）**

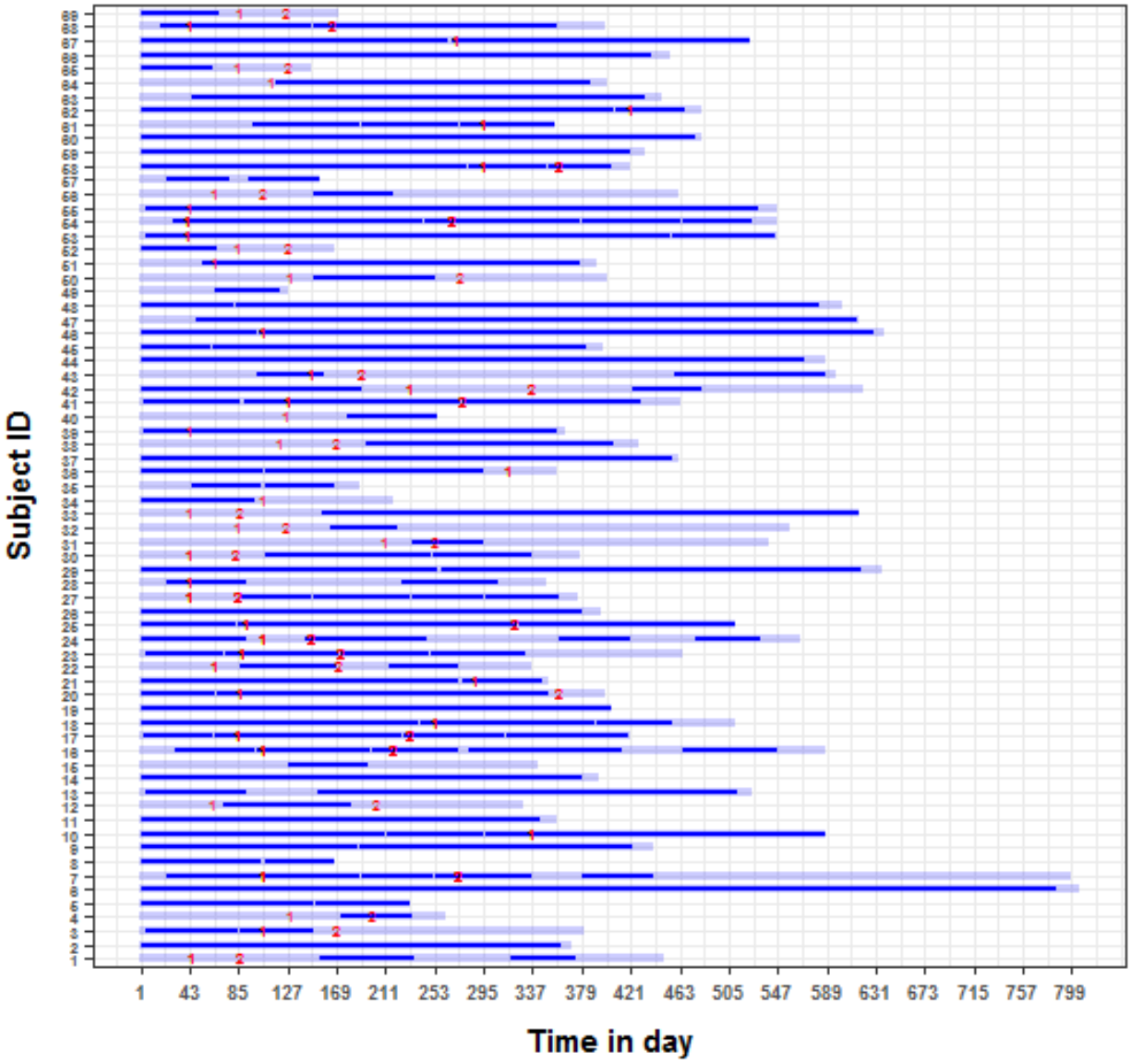
| RBC-TI ≥ 8 weeks Episode | Dose Level prior to the Starting Time of Response Episode | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0.8 mg/kg | 1.0 mg/kg | 1.33 mg/kg | 1.75 mg/kg |
| Episode 2 (N = 37) | 4 (10.8) | 22 (59.5) | 5 (13.5) | 6 (16.2) |
| Episode 3 (N = 13) | None | 2 (15.4) | 5 (38.5) | 6 (46.2) |
| Episode 4 (N = 7) | None | None | 1 (14.3) | 6 (85.7) |
| Episode 5 (N = 2) | None | None | None | 2 (100.0) |

N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 consecutive weeks during the first 48-week treatment period.All available records as of the cutoff date are included for responders.
Source: Report ACE-536-MPK-002, ad-hoc analyses for luspatercept Module 2.7.2-MDS (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).



Approved v1.0

**Figure 2.4.3.1-3:** **Week 1～Week 48 に 8 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者における全投与期間での用量増量に関連する赤血球輸血非依存エピソードのスイマープロット（ACE-536-MDS-001 試験）**




1 = first time for dose escalation to 1.33 mg/kg; 2 = first time for dose escalation to 1.75 mg/kg; ID = subject identifier.
All available records as of the cutoff date are included for responders.
Light blue bars represent the treatment duration and blue bars represent the duration of response episodes.
Source: Report ACE-536-MPK-002, ad-hoc analyses for luspatercept Module 2.7.2-MDS (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

### 2.4.3.2 用量漸増の状況別の血清中 luspatercept 曝露量と赤血球系改善との関係

Week 1～Week 24 までの増量の状況を層別因子として、赤血球系改善に関する E-R 関係を検討した（Figure 2.4.3.2-1）。増量が行われなかった患者での赤血球系改善状況は良好であった。多くの場合、

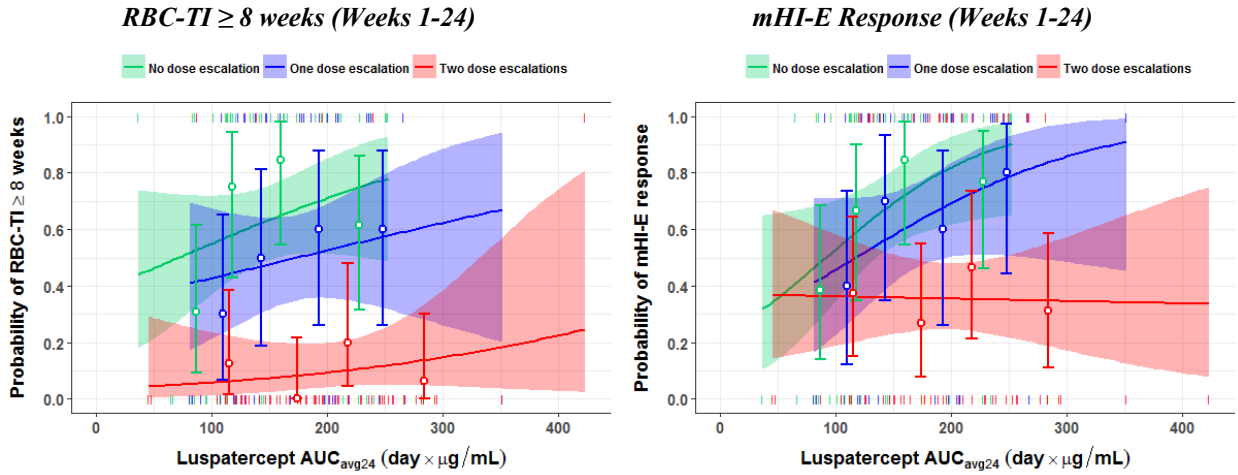


Approved v1.0

赤血球輸血量に改善が認められなかった患者は高用量まで増量し、改善が認められた患者は開始用量を維持することから、増量が行われなかった患者の方が赤血球改善状況が良好であるのは、luspatercept が患者の反応に応じて増量する方法で投与されることに起因すると考えられた。しかし層別データ（Figure 2.4.3.2-1 及び Table 2.4.3.2-1）から、患者の用量増量の有無にかかわらず AUCavg24 の第 1 又は第 2 四分位付近で赤血球系の改善がプラトーに達することが示唆されており、患者の多くが Week 1～Week 24 において、8 週間以上の RBC-TI の E-R 曲線及び IWG 基準の改訂版 HI-E（mHI-E）の平坦部に含まれた。

全患者を対象とした解析では、漸増投与レジメンが用いられた実際の E-R 関係が示され、これは有効性に対するリスク因子の特定には適していたが、「反応に応じた増量」による選択バイアスの存在により、曝露量と有効性との間に明確な関連性はみられなかった。このことから、luspatercept 投与の全患者（N = 153）を対象とした解析のほかに、用量漸増しなかった患者のみ（N = 51）を対象とした曝露-有効性解析を実施した。用量漸増が行われなかった患者を対象とした解析では、曝露量と有効性のとの間に関連性がみられたが、用量を漸増したノンレスポンダーが除外された結果として達成率の上昇が過度にみえ、有効性に対するリスク因子の特定には適さない可能性がある。いずれのアプローチにも制約があるが、これらを併用することで有効曝露量（用量）を合理的に評価することができたと考えられた。

**Figure 2.4.3.2-1:** **血清中 luspatercept 曝露量と用量増量状況で層別化した赤血球系改善を達成した患者の割合との関係（ACE-536-MDS-001 試験）**




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Observed proportion (circles) and 95% confidence intervals (vertical error bars) are represented, along with the predicted logistic regression fits (slanting lines) and 95% confidence interval (shaded area). Colored ticks are individual observations (responder = 1, non-response = 0).
Source: Report ACE-536-MPK-002, adapted from Figure 42 and Figure 50 (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).



Approved v1.0

**Table 2.4.3.2-1:** **曝露量四分位別のベースライン時の赤血球輸血量の分布（ACE-536-MDS-001 試験）**

| | Number of Subjects<br>Median (Minimum - Maximum) Baseline RBC-T Burden (units/24 weeks) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **AUCavg24 Q1** | **AUCavg24 Q2** | **AUCavg24 Q3** | **AUCavg24 Q4** |
| No dose escalation | 13<br>17.9 (8.4 - 42) | 12<br>14.1 (7.64 - 25.4) | 13<br>11.2 (8.84 - 19.9) | 13<br>15.1 (9.08 - 36.1) |
| One dose escalation | 10<br>22.4 (11.1 - 32) | 10<br>21.2 (8.3 - 40.3) | 10<br>10.9 (7.71 - 25.7) | 10<br>11.1 (5.46 - 30.5) |
| Two dose scalations | 16<br>16.5 (6 - 34.5) | 15<br>17.8 (15 - 38) | 15<br>18 (10.5 - 43.4) | 16<br>20.9 (11.9 - 37.7) |

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; RBC-T = baseline red blood cell transfusion; Q = quartile.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Appendix D, Section 1.7.

### 2.4.3.3 赤血球輸血非依存の曝露-反応

Week 1～Week 24 の期間内での RBC-TI 8 週間以上達成について、単変量解析（Figure 2.4.3.3-1）及び多変量解析（Table 2.4.3.3-1）のいずれにおいても有意な曝露量（AUCavg24）依存的な傾向は認められなかった。しかしながら全患者を含めた場合、RBC-TI を 8 週間以上達成した割合は、いずれの AUCavg24 四分位群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p 値 < 0.05）。用量を増量しなかった患者のみを対象とした場合、その割合はプラセボ群と比較して AUCavg24 の第 2～第 4 四分位群で統計学的に有意に高かった（p 値 < 0.05）。

Week 1～Week 24 の期間内での RBC-TI 12 週間以上達成についても結果は同様であった。用量を増量しなかった患者を含めたより感度の高い解析においてのみ、RBC-TI の 12 週間以上の達成割合は AUCavg24［オッズ比（OR） = 50 day•μg/mL の AUCavg24 増加あたり 2.05］と有意に関連することが示されたが（Table 2.4.3.3-2）、その反応は AUCavg24 の第 2 四分位でプラトーに達した（Figure 2.4.3.3-2）。

用量を増量しなかった患者を用いた E-R 解析の結果、RBC-TI の 12 週間以上の達成割合に関しては曝露量に依存した傾向が示されたが、検討した有効性評価項目の E-R 曲線はおおむね平坦（AUCavg24 の第 1 又は第 2 四分位でプラトーに達した）であった。その理由として以下が考えられた：

1. より有効な用量（1～1.75 mg/kg）のみを検討した。

2. 個体間のばらつきのため、血清中 luspatercept 曝露量（AUCavg24）の分布は 1～1.75 mg/kg の用量範囲で大きく重なっていた（Figure 2.4.3.2-1）。



Approved v1.0

3. 用量漸増（増量に伴う AUCavg24 の増加）はノンレスポンダーでより高頻度であるため、全患者を含めた E-R の傾向は、患者の反応に基づく用量漸増レジメンの影響を受けて明らかにならなかった（Table 2.4.3.1-1）。

4. プラセボ投与群の患者を E-R モデルから除外した。

また、赤血球輸血に基づく治療反応の判定は曝露量のわずかな変化に感受性を示さず、輸血の決定には患者ごとに異なる様々な臨床的因子が関与していると考えられる。1.75 mg/kg への用量漸増が可能な投与レジメンにより、大半の患者は薬剤に対する感受性の個体差に応じて、個別に有効な曝露量を達成することができた。

全体として E-R 曲線はほぼ平坦で、大半の AUC 四分位でプラセボ群よりも反応が大きかったことから、検討した有効性評価項目に関して、現行の漸増投与レジメンにより大半の患者が luspatercept の有効曝露量に到達したことが示唆された。

多変量解析（Table 2.4.3.3-1 及び Table 2.4.3.3-2）の結果から、RBC-TI を達成する割合はベースライン時の赤血球輸血量が多いこと（8 週間あたり 6 単位以上）、ベースライン時の EPO が高いこと（500 U/L 超）及び高齢であること［OR = 0.56～0.59（年齢 10 年の増加）］により低下することが示唆された。一方、RBC-TI を 12 週間以上達成する割合は、ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者において高いことが示された。

血清中 luspatercept 曝露量が、RBC-TI の最長持続期間に及ぼす影響について、早期レスポンダー（Week 1～Week 24 に最初の改善を達成した患者）を対象に、血清中 luspatercept 曝露レベル（AUCavg48 の中央値以下 vs. AUCavg48 の中央値超）を層別因子とした Kaplan-Meier 解析により評価した。なお、いずれの luspatercept 曝露量群においてもプラセボ群との差が認められ（Figure 2.4.3.3-3）、治療効果が示唆された。すべての早期レスポンダーを対象とした多変量 Cox 比例ハザード回帰分析では、年齢及びベースラインの EPO の影響を考慮した結果、luspatercept 群はプラセボ群と比較して RBC-TI の持続時間が有意に延長することが示された（p 値 < 0.05、Wald 検定）。しかしながら、RBC-TI の持続時間については、AUCavg48 が低値の群と高値の群との間に有意な差は認められなかった。

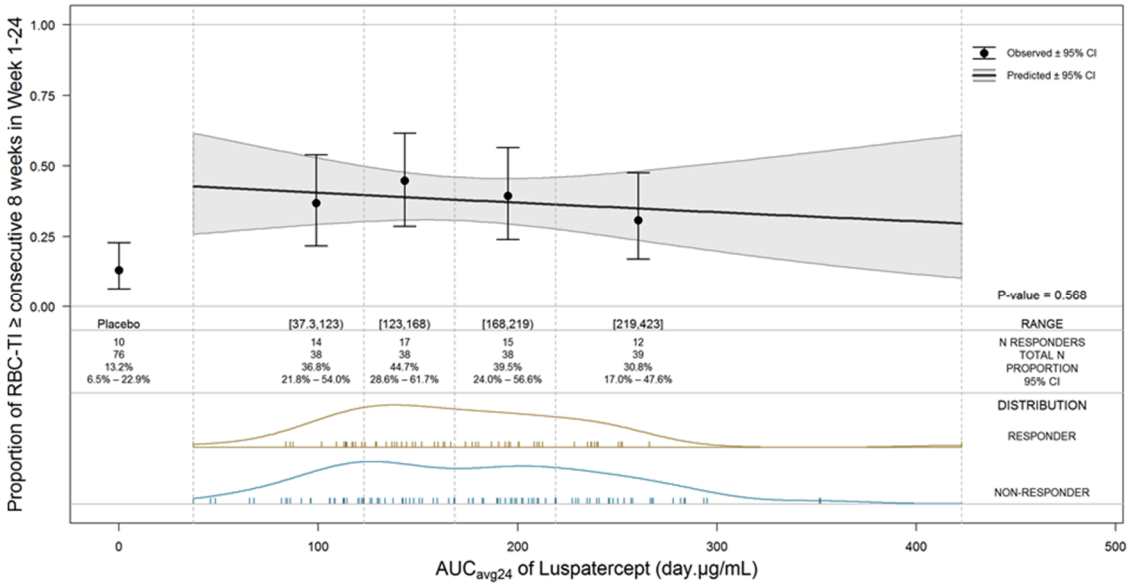
Kaplan-Meier 及び Cox 比例ハザード解析は RBC-TI の最長持続期間に基づいているため、曝露量が RBC-TI 期間に及ぼす影響について十分に評価できない可能性がある。すなわち、レスポンダーでは 8 週間以上の RBC-TI 達成エピソードを複数有することが多いため、単一の RBC-TI 持続期間に基づく解析では真の治療反応の持続性を過小評価する可能性がある（Figure 2.4.3.1-3）。



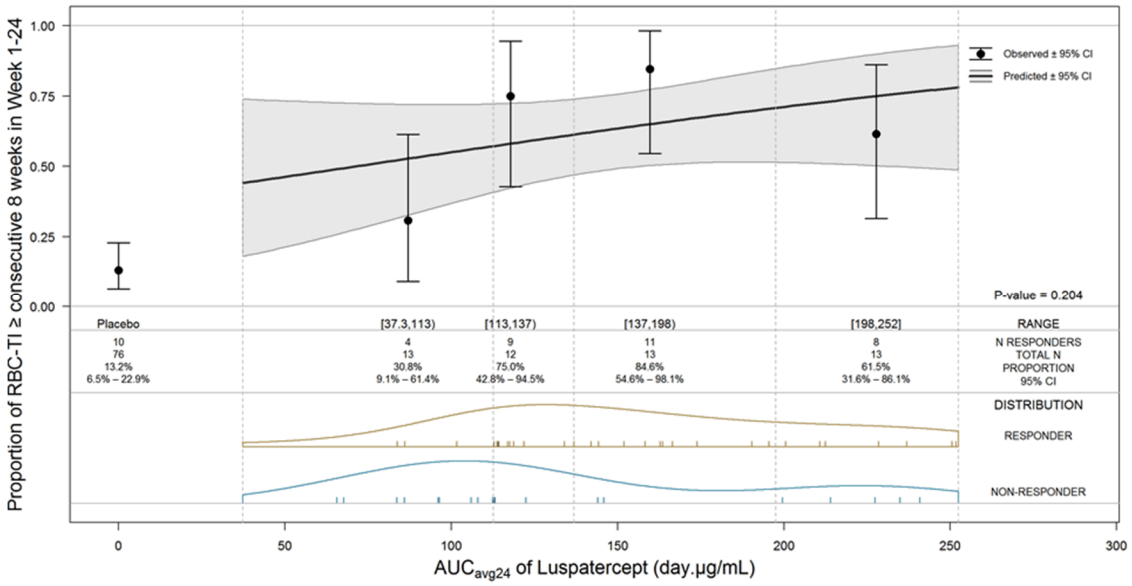
Approved v1.0

**Figure 2.4.3.3-1:** **血清中 luspatercept 曝露量と 8 週間以上連続の赤血球輸血非依存の達成割合との関係（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）**

***All subjects:***




***Subjects without dose escalation:***



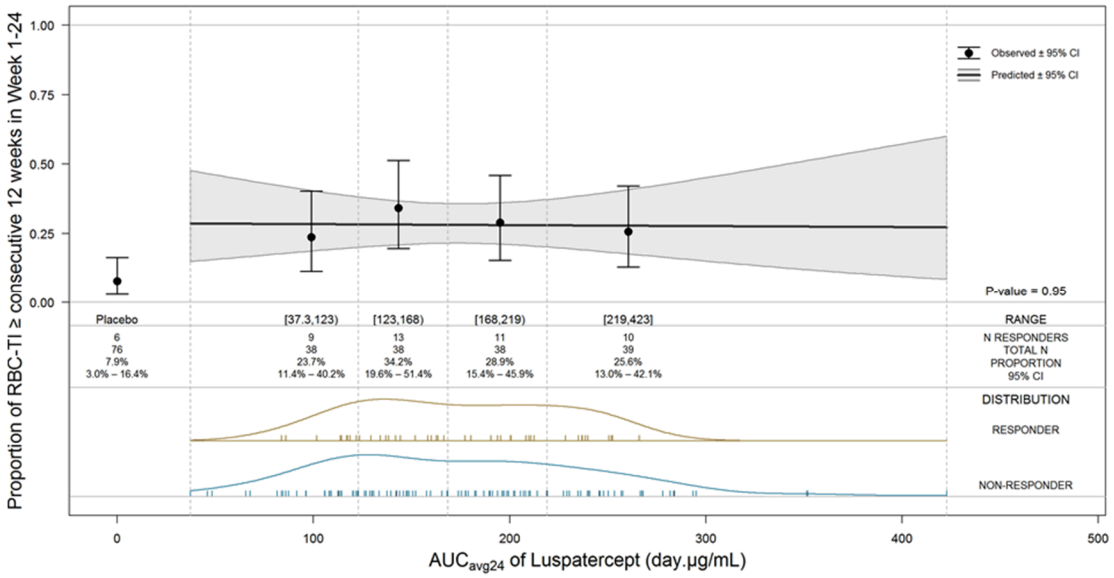

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 41 and Figure 43.



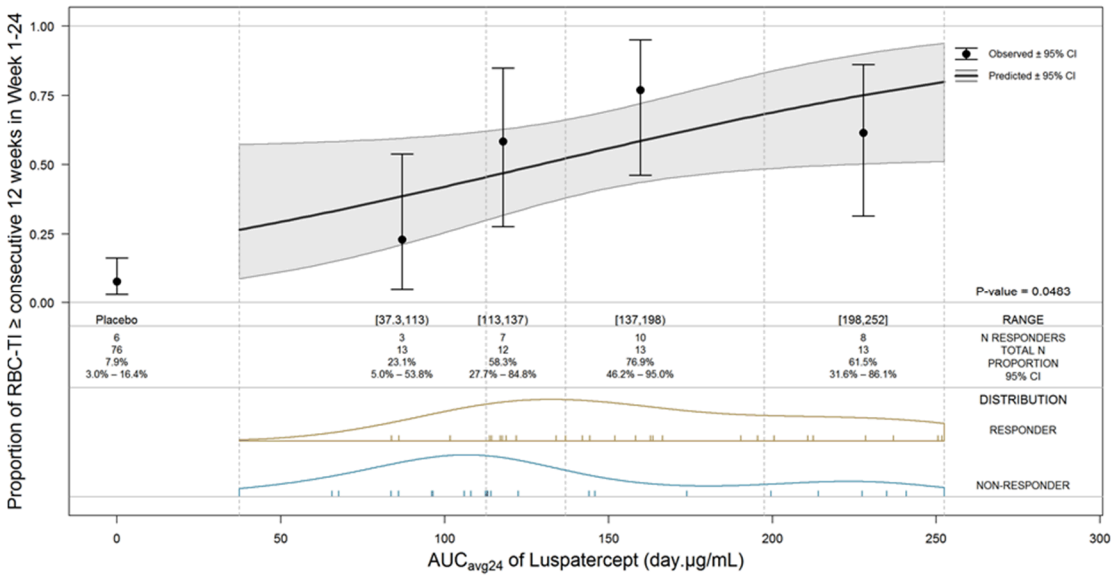
Approved v1.0

**Figure 2.4.3.3-2:** **血清中 luspatercept 曝露量と 12 週間以上連続の赤血球輸血非依存の達成割合との関係（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）**

***All subjects:***




***Subjects without dose escalation:***




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 44 and Figure 46.



Approved v1.0

**Table 2.4.3.3-1: luspatercept 投与群における 8 週以上連続の赤血球輸血非依存に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）**

| Parameter | Estimate | SE | OR (95% CI of OR) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| All luspatercept-treated subjects | | | | |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | -0.000144 | 0.00308 | 1.00 (0.994, 1.010) | 0.963 |
| RBC-T burden: ≥ 6 units/8 weeks | -2.45 | 0.465 | 0.086 (0.035, 0.213) | < 0.001 |
| EPO: > 500 U/L | -1.84 | 0.848 | 0.159 (0.030, 0.837) | 0.0300 |
| Age (years) | -0.052 | 0.024 | 0.949 (0.906, 0.995) | 0.0304 |
| Subjects without dose escalation | | | | |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.00923 | 0.00621 | 1.01 (0.997, 1.02) | 0.137 |
| RBC-T burden: ≥ 6 units/8 weeks | -2.15 | 0.714 | 0.116 (0.029, 0.471) | 0.003 |

AUCavg24 = average area under concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; EPO = erythropoietin; OR = odds ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); RBC-T = red blood cell transfusion; SE = standard error.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 20 and Table 21.

**Table 2.4.3.3-2: luspatercept 投与群における 12 週以上連続の赤血球輸血非依存に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）**

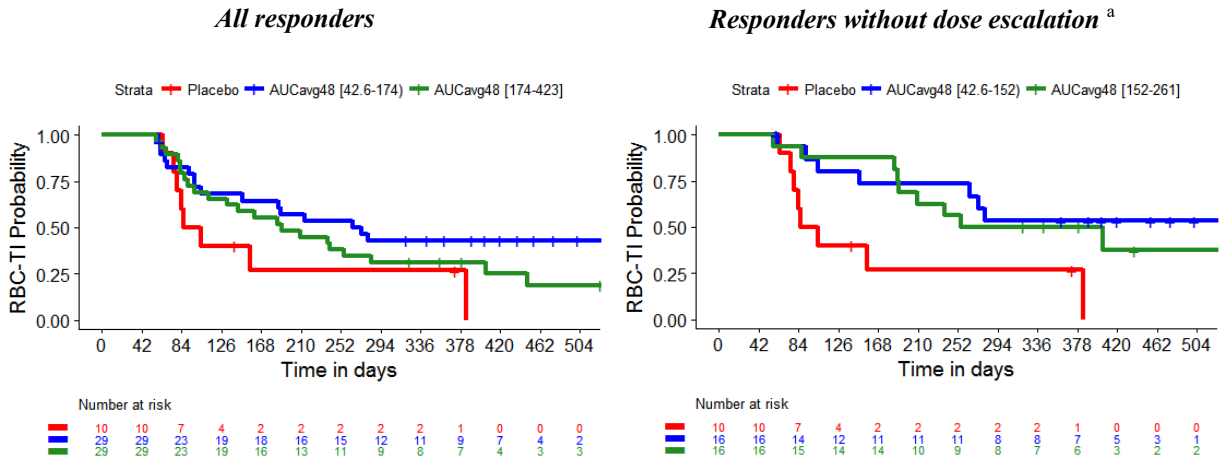
| Parameter | Estimate | SE | OR (95% CI of OR) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| All luspatercept-treated subjects | | | | |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.00196 | 0.00328 | 1.00 (0.996, 1.01) | 0.5502 |
| RBC-T burden: ≥ 6 units/8 weeks | -2.40 | 0.550 | 0.0903 (0.0307, 0.265) | < 0.001 |
| Age (years) | -0.0588 | 0.0233 | 0.943 (0.901, 0.987) | 0.0115 |
| Total bilirubin: >1.5 x ULN | 1.61 | 0.749 | 5.00 (1.15, 21.7) | 0.0316 |
| Subjects without dose escalation | | | | |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.0144 | 0.00653 | 1.01 (1.00, 1.03) | 0.0273 |
| RBC-T burden: ≥ 6 units/8 weeks | -2.21 | 0.778 | 0.110 (0.0239, 0.504) | 0.00448 |

AUCavg24 = average area under concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; OR = odd ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); RBC-T = red blood cell transfusion; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; SE = standard error: ULN = upper limit of normal.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 22 and Table 23.



Approved v1.0

**Figure 2.4.3.3-3:** **早期レスポンダーにおける luspatercept 曝露量別の輸血非依存最長持続期間の Kaplan-Meier 曲線（ACE-536-MDS-001 試験）**




AUCavg48 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 48; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
a No dose escalation during Week 1 to Week 24.
Early responders are defined as subjects who achieved RBC-TI ≥ 8 weeks in Week 1 to Week 24.
The values in parentheses (not including the limit value) and/or square brackets (including the limit value) for each AUCavg48 group indicate the range of AUCavg48.
Source: ACE-536-MPK-002, adapted from Figure 47 and Figure 48 (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

### 2.4.3.4 国際ワーキンググループ基準改変版の血液学的改善-赤血球反応の曝露-反応（Week 1～Week 24）

luspatercept 投与群全体を対象とした場合、曝露量（AUCavg24）の影響は有意ではなかったが（Figure 2.4.3.4-1）。AUCavg24 の四分位ごとに層別した luspatercept 群で mHI-E を達成した患者の割合は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p 値 < 0.05）。多変量ロジスティックモデリングでは、ベースライン時の総ビリルビン高値（ULN の 1.5 倍超）のみが mHI-E を達成する割合と正の相関を示す統計学的に有意な共変量であることが示された（Table 2.4.3.4-1）。

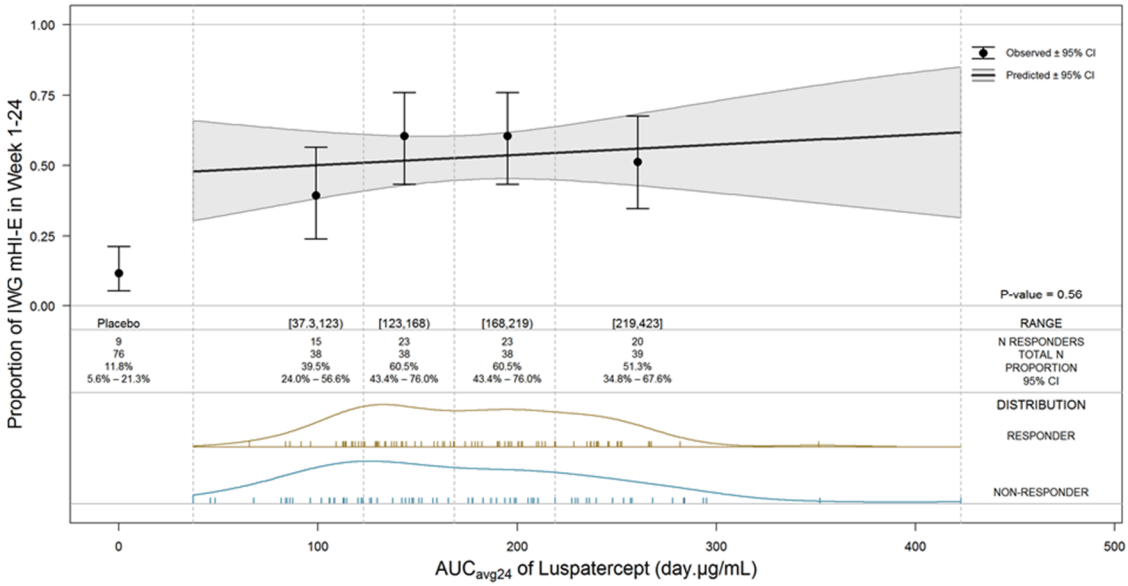
用量を増量していない患者のみを対象とした場合、luspatercept の AUCavg24 のみが mHI-E を達成する割合と正の相関を示す統計学的に有意な共変量であった（OR = 50 day•μg/mL の AUCavg24 増加あたり 2.01）（Table 2.4.3.4-1）が、その E-R 関係は AUCavg24 の第 2 四分位でプラトーに達した（Figure 2.4.3.4-1）。



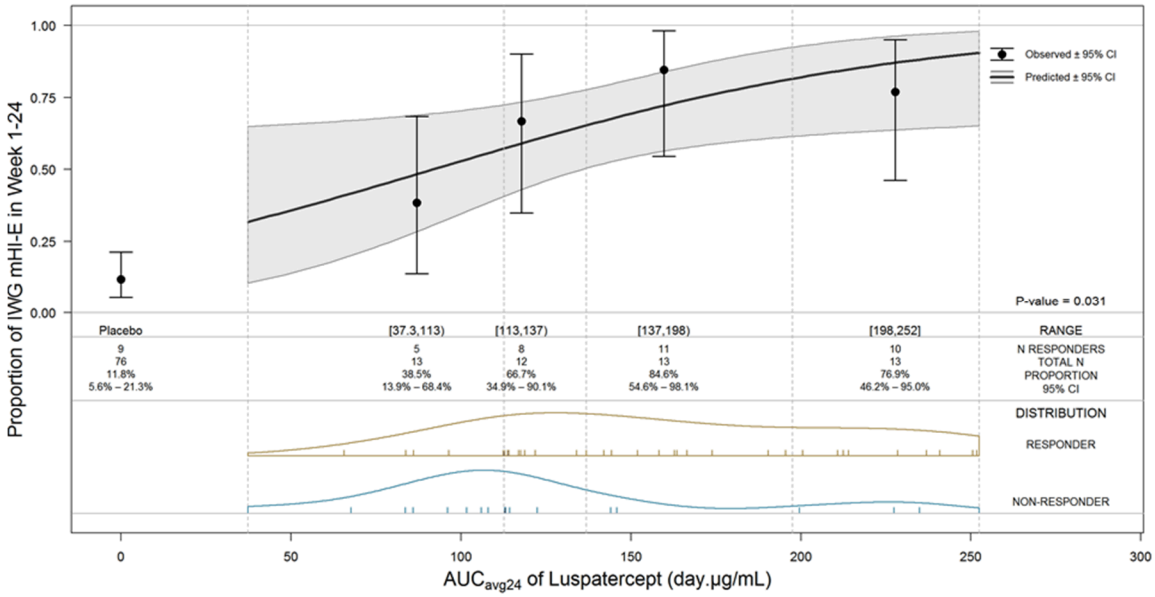
Approved v1.0

**Figure 2.4.3.4-1:** **血清中 luspatercept 曝露量と国際ワーキンググループ基準改変版の血液学的改善-赤血球反応との関係（Week 1～Week 24、ACE-536-MDS-001 試験）**

***All subjects:***




***Subjects without dose escalation:***




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; IWG = International Working Group; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid; N = number of subjects.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 49 and Figure 51.



Approved v1.0

**Table 2.4.3.4-1:** **Luspatercept 投与患者における国際ワーキンググループ基準改変版の血液学的改善-赤血球反応（Week 1～Week 24）の最終多変量モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MDS-001 試験）**

| Parameter | Estimate | SE | OR (95% CI of OR) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| All luspatercept-treated subjects | | | | |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.00193 | 0.00256 | 1.00 (0.997, 1.01) | 0.4519 |
| Total bilirubin (>1.5 x ULN) | 2.54 | 1.06 | 12.7 (1.60, 101) | 0.0161 |
| Subjects without dose escalation | | | | |
| AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.0140 | 0.00649 | 1.01 (1.00, 1.03) | 0.031 |

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; OR = odds ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); SE = standard error; ULN = upper limit of normal.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 26 and Appendix D, Section 10.8.

## 2.4.4 安全性に関する曝露-反応

### 2.4.4.1 安全性に関連する用量調節

luspatercept 投与群の患者計 63 例（41.2%）が、投与を 1 回以上延期した（Table 2.4.4.1-1）。投与延期の理由には、投与前の Hgb 値が 11.5 g/dL 以上 10 例（6.5%）、luspatercept との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象（AE）4 例（2.6%）又は白血球数の増加 3 例（2.0%）などがあったが、ほとんどの投与延期はその他の理由 55 例（35.9%）であり、luspatercept との因果関係が否定された及び／又はグレード 3 未満の AE や、安全性に関連しない事象であった。いずれかの理由による最初の投与延期までの期間の中央値は 130 日であったが、Hgb 又はグレード 3 以上の関連ありとされた AE による最初の投与延期までの期間の中央値はこれよりも短かった（66～82 日）。

合計 9 例（5.9%）の luspatercept 投与患者が治験薬を 1 回以上減量した。このうち 8 例は 1 mg/kg から 0.8 mg/kg に減量し、1 例はさらに 0.6 mg/kg に減量した。主な減量理由は、治験薬と関連ありと判定されたグレード 3 以上の AE であった。急激な Hgb の増加により減量した患者は 3 例（2%）のみであり、3 例全員が 2 回目投与時に減量した（初回投与の 21～29 日後）。減量の理由が治験薬と関連ありと判定されたグレード 3 以上の AE の場合、最初の減量までの期間の中央値は 50 日であった。



Approved v1.0

**Table 2.4.4.1-1: luspatercept 投与患者における投与延期及び減量（ACE-536-MDS-001 試験）**

| Parameter | Luspatercept (N = 153) |
|---|---|
| Dose Delay | |
| Number (%) of subjects with ≥ 1 dose delay | 63 (41.2) |
| Reason for dose delay | |
| Pre-dose Hgb ≥ 11.5 g/dL, n (%) | 10 (6.5) |
| Any suspected related AE ≥ Grade 3, n (%) | 4 (2.6) |
| Elevated WBC count, n (%) | 3 (2.0) |
| Other reasons [a], n (%) | 55 (35.9) |
| Days to first dose delay due to all reasons, median (Min, Max) | 130 (28, 580) |
| Days to first dose delay due to Hgb ≥ 11.5 g/dL, median (Min, Max) | 82 (29, 518) |
| Days to first dose delay due to related AE ≥ Grade 3, median (Min, Max) | 66 (36, 99) |
| Dose Reduction | |
| Number (%) of subjects with ≥ 1 dose reduction | 9 (5.9) |
| Dose reduction from 1 to 0.8 mg/kg, n (%) | 9 (5.9) |
| Dose reduction from 0.8 to 0.6 mg/kg, n (%) | 1 (0.7) |
| Reason for dose reduction | |
| Increase in Hgb ≥ 2 g/dL, compared to pre-dose Hgb at prior dose, n (%) | 3 (2.0) |
| Any suspected related AE ≥ Grade 3, n (%) | 5 (3.3) |
| Other reasons [b], n (%) | 2 (1.3) |
| Days to first dose reduction due to all reasons, median (Min, Max) | 29 (21, 105) |
| Days to first dose reduction due to Hgb increase ≥ 2 g/dL, median (Min, Max) | 22 (21, 29) |
| Days to first dose reduction due to related AE ≥ Grade 3, median (Min, Max) | 50 (22, 105) |

AE = adverse event; Hgb = hemoglobin; n = number of subjects for each category; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects; WBC = white blood cell.
a Other reasons for dose delay included other AEs (eg, nonrelated and/or Grade < 3), logistics (eg, subject on vacation, site closed, weather event), subject preference, pending test results, site error, investigator decision. Subjects with multiple dose delays are counted under each reason a delay occurred.
b Other reasons for dose reduction included asthenia and liver enzyme elevations secondary to contraceptive use.
Source: MDS-001 Interim CSR, Table 43.

### 2.4.4.2 治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象

MDS を対象とした試験の併合データを用いて、TEAE との E-R 関係を検討した。曝露量評価項目は、最初の事象発現前の時間平均 AUC とした。全体として、血清中曝露量が高い場合もグレード 3 以上又は一部のグレード 1 以上の TEAE（無力症、骨痛、骨痛様事象、浮動性めまい、高血圧及び筋肉痛）を発現する割合は増加しなかった。詳細な結果を 2.7 に要約する。



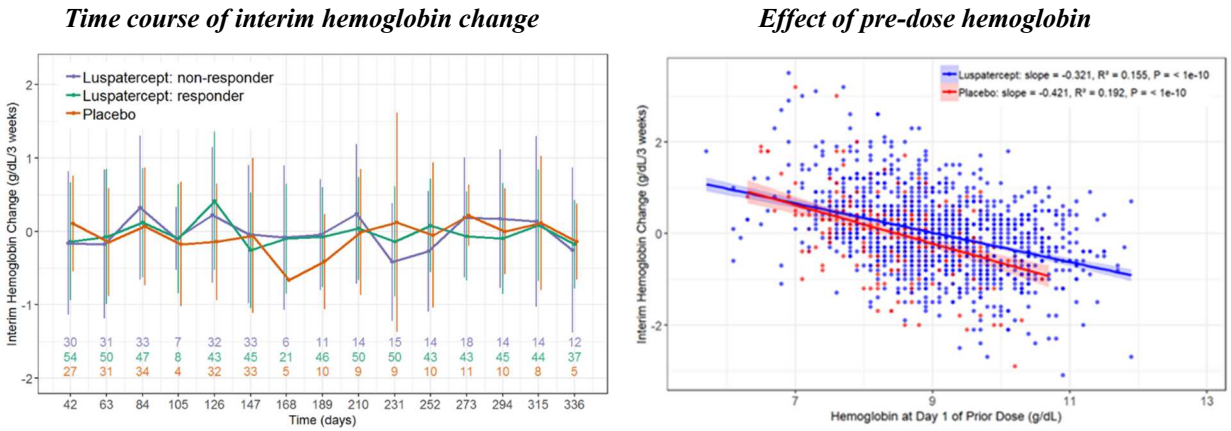
Approved v1.0

### 2.4.4.3 初期及び中間期でのヘモグロビン変化量

Hgb 値の初期の変化率（g/dL/3 週）を［（2 回目投与の Day 1 投与前の Hgb 値）–（1 回目投与の Day 1 投与前の Hgb 値）］として算出し、赤血球輸血後 14 日以内の Hgb 値は除外したところ、大半の患者からこの値を得ることができなかった。そこでプラセボ群の投与前の平均 Hgb 増加量で調整した、ベースラインからの平均 Hgb 増加量を Hgb 値の初期変化率として図より概算して求めた（Figure 2.4.2-1）。その結果、luspatercept 群の Hgb 値の初期変化率は約 0.7 g/dL/3 週であった。

Hgb 値の中間期の変化率（g/dL/3 週）は［（当該時点の用量での Day 1 投与前の Hgb 値）–（それ以前の用量での Day 1 投与前の Hgb 値）］として算出し、赤血球輸血後 14 日以内の Hgb 値は除外した。初回投与後 42 日目以降の luspatercept 投与期間中の Hgb 値の変化率は小さく、安定しており、約 0 g/dL/3 週間付近で変動した（Figure 2.4.4.3-1 左側）。luspatercept 投与群（レスポンダー又はノンレスポンダー）とプラセボ群で、Hgb 値の中間期の変化率の経時推移に差は認められなかった。さらに、Hgb 値の中間期の変化率は投与前の Hgb 値と逆相関を示し、luspatercept 群とプラセボ群で同様の負の傾きがみられた（Figure 2.4.4.3-1 右側）。なお、注目すべき点として、投与前の Hgb 値 11 g/dL での、次回投与までの中間 Hgb 変化量のモデル予測値は負となった（0 g/dL/3 週未満）。

**Figure 2.4.4.3-1: ヘモグロビンの平均（±標準偏差）中間変化率及び投与前のヘモグロビンの影響（ACE-536-MDS-001 試験）**




P = tail probability of the normal distribution (t-test); R2 = correlation coefficient.
Responders are defined as subjects who achieved red blood cell transfusion independence ≥ 8 weeks in Week 1 to Week 48.
In the left panel, numbers represent the number of subjects at each time point for corresponding group (same color).
In the right panel, the dots represent observed data, and the lines and shaded area represent the model-predicted mean and associated 95% confidence interval.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 52 and Figure 53.

### 2.4.5 要約及び結論

- レスポンダーとノンレスポンダーとの間で、luspatercept の PK パラメータに大きな差は認められなかった。レスポンダーにおける開始用量での AUCss の幾何平均値は 158 day•μg/mL であった。



Approved v1.0

- Week 1～Week 48 までのレスポンダーの約 68%（47/69 例）又は 65%（33/51 例）が、それぞれ 8 週間以上又は 12 週間以上の初回 RBC-TI を 1 mg/kg から用量を漸増することなく達成した。RBC-TI の 8 週間以上を達成したレスポンダー（Week 1～Week 48）の約 35%（24/69 例）は、投与期間全体を通じて 1 mg/kg 以下の用量が維持された。
- Week 1～Week 48 の間に RBC-TI を 8 週間以上達成したレスポンダーのうち、約 42%（29/69 例）が全体の投与期間中に 1.75 mg/kg に増量した。用量漸増（1.33 及び 1.75 mg/kg まで）により、初回の RBC-TI が少なくとも 17%増加し、レスポンダーにおけるその後の連続した RBC-TI エピソード及び RBC-TI の持続に寄与した。
- 用量を増量していない患者において、luspatercept の AUCavg24 の増加は、RBC-TI の 12 週間以上の達成又は mHI-E 達成の割合の増加と統計学的な関連を示したが、他の解析では患者の反応に応じた用量漸増レジメンにより、曝露量に依存する傾向は明らかでなかった。
- 全体として、Week 1～Week 24 の期間内での 8 週間以上の RBC-TI 達成、12 週間以上の RBC-TI 達成、及び mHI-E の達成の E-R 曲線はほぼ平坦であり、有効性評価項目を達成した患者の割合は、プラセボと比較して大半の AUCavg24 四分位で高かった。この結果から、評価した用量漸増レジメンでは、これらの有効性評価項目に対して大半の患者が有効曝露量を達成したことが示唆された。
- 年齢及びベースライン時の EPO 値の影響を考慮した結果、luspatercept 投与はプラセボ投与と比較して、早期レスポンダーにおける RBC-TI の持続期間の延長と正に相関することが示された。RBC-TI エピソードの一回当たりの持続時間は、曝露量（AUCavg48）の低い群と高い群で同程度であった。
- Hgb 値の中間変化率（初回投与後 42 日目以降の変化率）が小さかったこと（約 0 g/dL/3 週）及び Hgb 値の中間変化率と投与前の Hgb 値との間に逆相関が認められたことから、中間期以降に luspatercept が急激な Hgb 値の増加をもたらすリスクは低いと考えられた。

## 2.5 骨髄異形成症候群患者における luspatercept の母集団薬物動態（ACE-536-MPK-002）

PPK モデルを 3 段階の手順で NONMEM を用いて構築した。すなわち、構造モデルの選択、共変量解析及びモデル評価の 3 段階で、モデル評価は goodness-of-fit criteria、visual predictive check 及びブートストラップリサンプリング法を用いた。解析を実施する前に、luspatercept の濃度データを自然対数変換（Ln）した。濃度データを最も良く記述する構造モデルを特定するために、1 コンパートメントモデル及び 2 コンパートメントモデル並びに非線形モデル（Michaelis-Menten）を評価した。IIV は指数誤差モデルを仮定した。残差変動（RV）は付加誤差モデルを仮定した。フルモデルは主要な共変量解析手法を用いて構築し、注目したすべての共変量-パラメータ関係を同時にモデルに組み込んだ。フルモデルから統計学的に有意ではない共変量及び臨床的に重要ではない共変量を除くことで、最終モデルを構築した。

### 2.5.1 解析対象集団

解析データセットには、MDS 患者 260 例（A536-03 試験から 107 例、MDS-001 試験から 153 例）の初回投与から 4～784 日後に収集した評価可能な 2403 時点の濃度データが含まれた。luspatercept の



Approved v1.0

用量は 0.125～1.75 mg/kg の範囲であり、投与間隔はすべての患者で Q3W であった。人口統計学的データ及び解析対象集団の特性を Table 2.5.1-1 及び Table 2.5.1-2 に要約する。患者は主に白人（82.3%）であり、38.8%が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 72 歳（27～95 歳）であった。ベースラインにおいて患者の約 73%が軽度～中等度の腎機能障害を有しており、約 41%は米国国立がん研究所臓器機能不全ワーキンググループ（NCI-ODWG）基準の軽度～重度の肝機能障害を有していた。製造工程及び剤形が異なる 3 種類の製剤が使用されており、半数以上の患者にプロセス III 原薬を使用した凍結乾燥粉末が投与されていた。

**Table 2.5.1-1: 薬物動態解析対象集団の特性-カテゴリカルデータ（ACE-536-MPK-002）**

| Characteristics | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | A536-03 N = 107 | ACE-536-MDS 001 N = 153 | Total N = 260 |
| **Baseline Characteristics** | | | |
| **Sex** | | | |
| Female | 42 (39.3%) | 59 (38.6%) | 101 (38.8%) |
| Male | 65 (60.7%) | 94 (61.4%) | 159 (61.2%) |
| **Race** | | | |
| White | 107 (100%) | 107 (69.9%) | 214 (82.3%) |
| Black | 0 (0%) | 1 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| Other (mostly unreported) | 0 (0%) | 45 (29.4%) | 45 (17.3%) |
| **Transfusion Dependence** | | | |
| Dependent (≥ 2 RBC units/8 weeks) | 73 (68.2%) | 153 (100%) | 226 (86.9%) |
| Independent (< 2 RBC units/8 weeks) | 34 (31.8%) | 0 (0%) | 34 (13.1%) |
| **Hepatic Function Categories** | | | |
| Normal (BIL, ALT, AST ≤ ULN) | 58 (54.2%) | 96 (62.7%) | 154 (59.2%) |
| Mild impairment (BIL > 1 – 1.5 x ULN, or ALT or AST > ULN) | 38 (35.5%) | 44 (28.8%) | 82 (31.5%) |
| Moderate impairment (BIL > 1.5 – 3 x ULN, any ALT or AST) | 11 (10.3%) | 12 (7.8%) | 23 (8.8%) |
| Severe impairment (BIL > 3 x ULN, any ALT or AST) | 0 (0%) | 1 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| **Renal Function Categories** | | | |
| Normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 $m^2$) | 20 (18.7%) | 50 (32.7%) | 70 (26.9%) |
| Mild impairment (eGFR 60 – 89 mL/min/1.73 $m^2$) | 62 (57.9%) | 72 (47.1%) | 134 (51.5%) |
| Moderate impairment (eGFR 30 - 59 mL/min/1.73 $m^2$) | 25 (23.4%) | 31 (20.3%) | 56 (21.5%) |
| **Ring Sideroblasts Positive** | | | |
| Yes | 63 (58.9%) | 153 (100%) | 216 (83.1%) |
| No | 30 (28.0%) | 0 (0%) | 30 (11.5%) |



Approved v1.0

**Table 2.5.1-1: 薬物動態解析対象集団の特性-カテゴリカルデータ（ACE-536-MPK-002）**

| Characteristics | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | A536-03 N = 107 | ACE-536-MDS 001 N = 153 | Total N = 260 |
| Unknown | 14 (13.1%) | 0 (0%) | 14 (5.4%) |
| **IPSS-R Risk** | | | |
| Very Low | 2 (1.9%) | 18 (11.8%) | 20 (7.7%) |
| Low | 60 (56.1%) | 109 (71.2%) | 169 (65.0%) |
| Intermediate | 35 (32.7%) | 25 (16.3%) | 60 (23.1%) |
| High | 9 (8.4%) | 1 (0.7%) | 10 (3.8%) |
| Very High | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 1 (0.4%) |
| **On Treatment Characteristics** | | | |
| **Drug Product** | | | |
| 25 mg frozen liquid (Process I/II) | 58 (54.2%) | 0 (0%) | 58 (22.3%) |
| 50 mg lyophilized powder (Process II) | 49 (45.8%) | 0 (0%) | 49 (18.8%) |
| 25 or 75 mg lyophilized powder (Process III) | 0 (0%) | 153 (100%) | 153 (58.8%) |
| **Concurrent Use of Iron Chelation Therapy** | | | |
| Yes | 28 (26.2%) | 72 (47.1%) | 100 (38.5%) |
| No | 79 (73.8%) | 81 (52.9%) | 160 (61.5%) |
| **Antidrug Antibodies Status on Treatment** | | | |
| Negative | 87 (81.3%) | 135 (88.2%) | 222 (85.4%) |
| Pre-existing | 8 (7.5%) | 7 (4.6%) | 15 (5.8%) |
| Treatment-emergent | 12 (11.2%) | 11 (7.2%) | 23 (8.8%) |

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; BIL = total bilirubin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; N = number of subjects; RBC = red blood cell; ULN = upper limit of normal.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 6.

**Table 2.5.1-2: 薬物動態解析対象集団のベースライン特性–連続データ（ACE-536-MPK-002）**

| Characteristics | A536-03 N = 107 | | ACE-536-MDS-001 N = 153 | | Total N = 260 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean (CV%) | Median [Min, Max] | Mean (CV%) | Median [Min, Max] | Mean (CV%) | Median [Min, Max] |
| Age (years) | 70.6 (15.3) | 72.0 [27.0, 90.0] | 70.5 (12.3) | 71.0 [40.0, 95.0] | 70.5 (13.6) | 72.0 [27.0, 95.0] |
| Weight (kg) | 77.3 (18.5) | 77.0 [48.0, 110] | 76.2 (19.8) | 76.0 [46.0, 124] | 76.6 (19.2) | 76.3 [46.0, 124] |



Approved v1.0

**Table 2.5.1-2:** **薬物動態解析対象集団のベースライン特性–連続データ（ACE-536-MPK-002）**

| Characteristics | A536-03 N = 107 | | ACE-536-MDS-001 N = 153 | | Total N = 260 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean (CV%) | Median [Min, Max] | Mean (CV%) | Median [Min, Max] | Mean (CV%) | Median [Min, Max] |
| Erythropoietin (U/L) [a] | 350 (126.5) | 160 [9.80, 2030] | 219 (148.8) | 117 [10.4, 2450] | 273 (140.4) | 138 [9.80, 2450] |
| Transfusion burden (units/24 weeks) | 11.6 (83.6) | 11.5 [0.00, 40.2] | 18.3 (44.8) | 16.6 [5.46, 43.4] | 15.5 (60.6) | 15.1 [0.00, 43.4] |
| Total bilirubin (µmol/L) | 15.0 (60.7) | 12.3 [4.62, 52.2] | 17.7 (57.0) | 15.0 [4.00, 68.0] | 16.6 (58.9) | 14.0 [4.00, 68.0] |
| Albumin (g/L) | 43.4 (10.1) | 44.0 [31.0, 52.6] | 44.2 (7.6) | 44.0 [35.0, 51.0] | 43.9 (8.7) | 44.0 [31.0, 52.6] |
| Alkaline phosphatase (U/L) | 80.5 (55.6) | 73.0 [36.0, 301] | 73.6 (32.9) | 69.0 [26.0, 156] | 76.4 (44.8) | 70.0 [26.0, 301] |
| Alanine transaminase (U/L) | 34.5 (81.5) | 25.0 [5.00, 190] | 32.1 (75.8) | 23.0 [6.00, 133] | 33.1 (78.4) | 23.5 [5.00, 190] |
| Aspartate transaminase (U/L) | 28.3 (60.0) | 22.8 [8.00, 96.0] | 23.9 (57.1) | 19.0 [7.00, 77.0] | 25.7 (59.3) | 21.0 [7.00, 96.0] |
| Lactate dehydrogenase (U/L) | 214 (31.4) | 203 [107, 620] | 182 (35.1) | 168 [96.0, 434] | 195 (34.3) | 185 [96.0, 620] |
| eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) | 72.8 (28.6) | 69.6 [29.6, 128] | 78.4 (28.9) | 77.4 [29.7, 150] | 76.1 (29.0) | 73.1 [29.6, 150] |

CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects.
a Missing value for one subject
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 7.

### 2.5.2 母集団薬物動態最終モデル

luspatercept の濃度データ（最長 784 日まで）は、一次吸収及び一次消失過程を有する 1 コンパートメントモデルにより最も適切に記述された。このモデルは Ka、CL/F 及び V1/F のパラメータでモデル化されている。CL/F 及び V1/F については IIV を推定した。Ka については IIV を含めることで大きな shrinkage が認められたことから、Ka に関する十分なデータが含まれていなかったことが示された。用量は CL/F に対して有意な影響を及ぼさなかった。luspatercept の消失過程では線形消失経路と非線形消失経路（Michaelis-Menten）を組み合わせて記述したモデルを検討したが収束しなかったことから、線形モデルが選択された。goodness-of-fit プロット、visual predictive check 及びブートストラップリサンプリング法によりモデルを評価し、最終 PK モデルの頑健な予測性能及び安定性を確認した。最終 PPK モデルのパラメータ推定値を Table 2.5.2-1 に示す。luspatercept の T-HALF は 13.6 日と推定された。AUCss の IIV は、解析対象集団全体で 38%と推定された。



Approved v1.0

**Table 2.5.2-1: luspatercept の母集団薬物動態パラメータ推定値（ACE-536-MPK-002）**

| PK Parameter | NONMEM | | Bootstrap Estimates | |
|---|---|---|---|---|
| | Estimate | %RSE | Median | 95% CI |
| ***Fixed effect*** | | | | |
| CL/F (L/day) | 0.469 | 2.22 | 0.469 | (0.449, 0.489) |
| V1/F (L) | 9.22 | 1.85 | 9.20 | (8.88, 9.52) |
| Ka (1/day) | 0.456 | 11.1 | 0.456 | (0.383, 0.652) |
| Weight (kg) on CL/F | 0.769 | 14.2 | 0.768 | (0.561, 0.986) |
| Age (years) on CL/F | -0.534 | 19.1 | -0.534 | (-0.764, -0.315) |
| Albumin (g/L) on CL/F | -1.17 | 18.4 | -1.18 | (-1.61, -0.726) |
| Weight (kg) on V1/F | 0.877 | 10.2 | 0.878 | (0.709, 1.05) |
| Albumin (g/L) on V1/F | -0.610 | 32.4 | -0.609 | (-1.01, -0.216) |
| ***Random effect*** | | | | |
| IIV for CL/F (%) | 36.4 | 7.03 | 36.0 | (31.1, 40.9) |
| IIV for V1/F (%) | 22.5 | 11.8 | 22.3 | (17.0, 27.6) |
| RV (%) | 22.4 | 11.2 | 22.3 | (17.8, 27.5) |

CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; IIV = interindividual variability; Ka = abstoption rate constant; PK = pharmacokinetic; %RSE = % relative standard error; RV = residual variability; V1/F = apparent volume of distribution of the central compartment.
IIV is expressed as % coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\exp(\omega^2) - 1}$, and RV is expressed as %CV = $\sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$.
Source: ACE-536-MPK-002, Table 8.

### 2.5.3 見かけのクリアランスに及ぼす内因性要因の影響

luspatercept の CL/F の代表値は 0.469 L/day であった。BW、年齢及びベースライン時のアルブミンは、CL/F に対して統計学的に有意な共変量であった。これらの因子を CL/F の共変量として含めることにより、CL/F の IIV は基本モデルの 41.5%から最終モデルの 36.4%へとわずかに低下した。CL/F に対する最終モデルを以下のように記述した。

$$\text{CL/F (L/day)} = 0.469 \times \left(\frac{\text{Weight}}{70}\right)^{0.769} \times \left(\frac{\text{Age}}{72}\right)^{-0.534} \times \left(\frac{\text{Albumin}}{44}\right)^{-1.17}$$

luspatercept などの治療用タンパク質は複数の組織でタンパク異化作用により除去されるため、クリアランスは単一の臓器に依存しない。luspatercept は高分子量のタンパク製剤であることから、腎臓の糸球体でろ過されて尿中に排泄されることはないと考えられる。また MDS 患者の肝機能の指標として、NCI-ODWG 基準は適切ではない可能性がある。このような考察と、より重要と考えられる他の内因性要因（年齢、BW 及びアルブミンなど）との共線性を避けるため、腎機能及び肝機能はフルモデルには含めなかった。最終モデルに年齢、BW 及びアルブミンを含めたところ、CL/F の被験者間の変量効果（ETA）と腎機能分類又は推定糸球体濾過量（eGFR）との間、並びに CL/F の ETA



Approved v1.0

と肝機能分類又はベースラインの肝酵素［アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）など］との間に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

また、性別、ベースライン時の総ビリルビン、ベースライン時の赤血球輸血量、環状鉄芽球陽性及びベースライン時の EPO などのその他の内因性要因においても、luspatercept の CL/F の ETA に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

### 2.5.4 見かけの分布容積に対する内因性要因の影響

luspatercept の V1/F の代表値は 9.22 L であった。BW 及びベースライン時のアルブミンは V1/F に対して統計学的に有意な共変量であった。これらの因子を V1/F の共変量として含めることにより、V1/F の IIV は基本モデルの 29.8%から最終モデルの 22.5%へとわずかに低下した。V1/F の最終モデルを以下のように記述した。

$$\text{V1/F (L)} = 9.22 \times \left(\frac{\text{Weight}}{70}\right)^{0.877} \times \left(\frac{\text{Albumin}}{44}\right)^{-0.610}$$

その他の内因性要因として、年齢、性別、腎機能分類（又は eGFR）、肝機能分類、ベースライン時の肝酵素（ALT 及び AST）、ベースライン時の総ビリルビン、ベースライン時の赤血球輸血量、環状鉄芽球陽性及びベースライン時の EPO は、luspatercept の V1/F の ETA に対して臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

### 2.5.5 皮下注射部位の影響

SC 注射部位が luspatercept の吸収に及ぼす影響を検討するため、CL/F 及び V/F に対する時間依存型共変量（時間とともに変動する共変量）として評価した。吸収に関連する絶対的バイオアベイラビリティ（F）の変化は、CL/F 及び/又は V/F の変化、すなわち血清中薬物曝露量の変化をもたらす。その結果、フルモデルにおいて注射部位（上腕、大腿、腹部）の影響は統計学的に有意ではなく、これらの注射部位の違いは薬剤の吸収に大きな差をもたらすものではないことが示唆された。

### 2.5.6 抗薬物抗体の影響

CL/F に対する抗薬物抗体（ADA）の影響について、ADA の有無（陽性又は陰性）を CL/F の時間依存型共変量として含めることにより検討した。フルモデルにおいて ADA は統計学的に有意な影響を示さなかったが、これは ADA 陽性患者が少数であったこと及び解析から定量限界未満（BLQ）の値が除外されたことが原因と考えられたことから、最終 PK モデルには含めなかった。しかしながら、ADA 陽性患者では、診断プロットでクリアランスが速い又は濃度が低い傾向がみられたため、ADA の影響をその他の手法でさらに検討した。別に実施した解析（ACE-536-MPK-004 解析報告書）の結果から、血清中 luspatercept 濃度は治験薬投与後に発現した ADA（TEADA）の存在下で低下する傾向があることが示唆された（4.3.3）。



Approved v1.0

### 2.5.7 製剤の影響

原薬の製造工程及び剤形（プロセス I/II/凍結液剤 vs. プロセス III/凍結乾燥粉末製剤）の違いが血清中薬物曝露量に及ぼす影響について、その可能性を CL/F 及び V1/F に対する共変量として検討することにより評価した。共変量フルモデルにおいて、これらの違いは CL/F 及び V1/F に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。さらに、最終 PK モデルから予測された個別の曝露量を、MDS 患者に 1 mg/kg を投与したときの値で比較した。血清中 luspatercept 曝露量は、製造プロセス I/II 及び III の原薬、並びに凍結液剤及び凍結乾燥粉末製剤間で同程度であった（詳細はモジュール 2.7.1 を参照）。

### 2.5.8 鉄キレート療法併用の影響

luspatercept 投与中の鉄キレート剤の併用（あり vs なし）が luspatercept の CL/F に及ぼす影響を、フルモデルを用いて検討した。鉄キレート療法の影響は統計学的に有意ではなかった。さらに最終 PK モデルにおいて、CL/F 又は V1/F の ETA と鉄キレート剤併用との間に傾向は認められなかった。

### 2.5.9 要約及び結論

- 血清中 luspatercept 濃度-時間プロファイルは、一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメント PK モデルにより適切に記述された。luspatercept は線形の消失過程を有する PK を示し、血清中曝露量（AUCss）には中程度の変動が認められた（解析対象集団全体で 38%）。luspatercept の CL/F 及び V1/F の代表値はそれぞれ 0.469 L/day 及び 9.22 L であった。luspatercept の T-HALF は 13.6 日と推定された。
- BW、年齢及びベースライン時のアルブミンは luspatercept の CL/F に対して統計学的に有意な共変量であったが、性別、軽度～中等度の腎機能障害、NCI-ODWG 基準で定義された軽度～中等度肝機能障害、ベースライン時の肝酵素（AST 及び ALT）、ベースライン時の総ビリルビン、ベースラインの輸血量、環状鉄芽球陽性及びベースラインの EPO は CL/F に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- BW 及びベースライン時のアルブミンは luspatercept の V1/F に対する統計学的に有意な共変量であったが、年齢、性別、軽度～中等度腎機能障害、軽度～中等度肝機能障害、ベースラインの肝酵素（AST 及び ALT）、ベースラインの総ビリルビン、ベースライン時の輸血量、環状鉄芽球陽性及びベースライン時の EPO は V1/F に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- SC 注射部位（上腕部、大腿部、腹部）は、luspatercept の吸収に有意な影響を及ぼさなかった。
- 原薬の製造工程（プロセス I/II vs. プロセス III）及び剤形（凍結液剤 vs. 凍結乾燥粉末製剤）の違いは、luspatercept の PK に有意な影響を及ぼさなかった。
- 鉄キレート剤の併用は、luspatercept の PK に有意な影響を及ぼさなかった。

## 2.6 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と有効性の関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-002）

ロジスティック回帰分析により、血清中 luspatercept 曝露量（時間平均 AUC）とカテゴリカル有効性評価項目の達成率との関係を説明するモデルを構築した。ロジスティック回帰分析では、薬剤の効



Approved v1.0

果について線形モデル及び Emax モデルの両方を検討した。モデルの分類性能は、受信者動作特性曲線下面積（AUROC）を用いて評価した。AUROC の値は線形モデルと Emax モデルで同程度であったため、線形モデルを選択することとした。

最初に基本モデルに血清中 luspatercept 曝露量を組み込んだ。リスク因子の影響は、基本モデルに候補因子を 1 つずつ加え、フルモデルに可能性のあるリスク因子をすべて含めることで検討した。最終モデルは、フルモデルから統計学的に有意ではない共変量を除くことで構築した。曝露量パラメータは、その統計学的有意性にかかわらず最終モデルに組み込んだ。血清中 luspatercept 曝露量と輸血された赤血球単位の変化との関係についても、グラフ及び統計学的に評価した。

カテゴリカル変数の有効性評価項目についても用量反応関係を検討したが、有益な情報は得られなかった。血清中曝露量のばらつき、大半の用量レベルで被験者数が少なかったこと及び投与期間中の用量変更が要因として考えられる。詳細な結果は、ACE-536-MPK-002 解析報告書に記載されている。

### 2.6.1 解析対象集団

赤血球輸血（ベースライン時の 8 週間あたりの平均赤血球輸血量 2 単位以上）を必要とした MDS 患者を対象に、有効性の E-R 解析を実施した。広範な曝露量の評価が可能となるよう、A536-03 試験及び MDS-001 試験の患者データを併合した。A536-03 試験の最長投与期間は 15 週間であったため、併合解析集団の評価期間は Week 1～Week 15 とした。計 226 例の luspatercept 投与患者を併合解析に含め、その内訳は A536-03 試験が 73 例、MDS-001 試験が 153 例であった。luspatercept の用法・用量は 0.125～1.75 mg/kg Q3W で、開始用量が 1 mg/kg 未満の患者が少数（13/226 例）存在した。解析対象集団のベースライン特性は PPK 解析集団と同様であった。プラセボを投与した 76 例のデータを比較のための参照群として含めたが、特に明記しない限り、有効性に関する最終 E-R モデルには含めなかった。

### 2.6.2 用量漸増の状況別の血清中 luspatercept 曝露量と赤血球系改善との関係

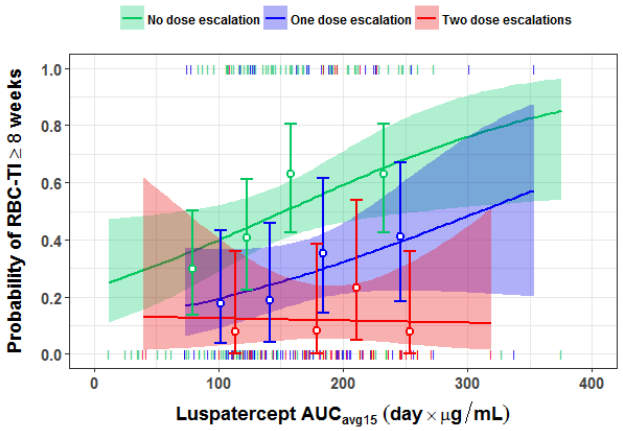
Week 1～Week 15 までの赤血球系改善の E-R プロットを用量漸増の状況で層別して検討した結果（Figure 2.6.2-1）、用量を増量していない患者で反応が良好であった。赤血球輸血量に改善が認められなかった患者では高用量まで増量し、改善が認められた患者では開始用量を維持する傾向がみられたことから、この差は臨床試験の投与レジメンの特徴（反応に応じた増量）に起因するものと考えられた。そのため luspatercept の投与を受けた全患者を対象とした解析（N = 226）と用量を増量していない患者のみを対象とした解析（N = 108）の 2 つの E-R 解析を実施した（2.4.3.2）。



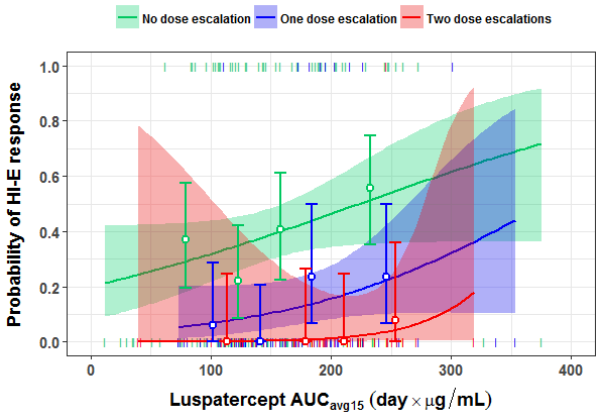
Approved v1.0

**Figure 2.6.2-1:** 用量漸増の状況別の血清中 luspatercept 曝露量と赤血球系改善を達成した患者の割合の関係（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002）

*8 週間以上の赤血球輸血非依存の達成（Week 1～Week 15）*




*HI-E 様反応（Week 1～Week 15）*




AUCavg15 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 15; HI-E = hematologic improvement – erythroid; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Observed proportion (white circles) and 95% confidence intervals (vertical lines) are represented, along with the predicted logistic regression fits (slanting lines) and 95% confidence interval (shaded area). Colored ticks are individual observations (responder = 1, non-response = 0).
Source: ACE-536-MPK-002, adapted from Figure 18 and Figure 24 (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

## 2.6.3 赤血球輸血非依存の曝露-反応

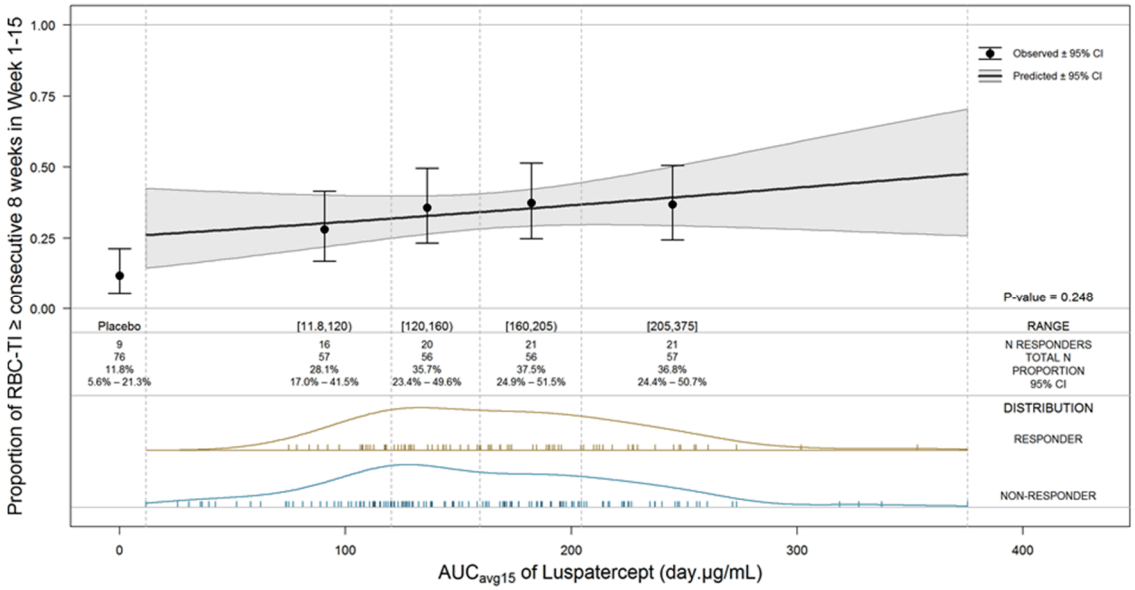
リスク因子の影響を考慮せずにすべての luspatercept 投与患者（N = 226）を含めた場合、Week 1～Week 15 までに 8 週間以上の RBC-TI を達成した割合に関して、曝露量（AUCavg15）依存的な正の傾向が認められた（Figure 2.6.3-1、上図）が、luspatercept投与患者においてこの傾向は統計学的に有意ではなかった。しかしながら、RBC-TI を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して各 luspatercept 投与群で統計学的に有意に高かった（p 値 < 0.05）。用量を増量しなかった患者のみを対象とした場合（N = 108）、最初の 15 週間に 8 週間以上の RBC-TI を達成する割合に関して、統計学的に有意な曝露量依存的な傾向がみられた（Figure 2.6.3-1、下図）。



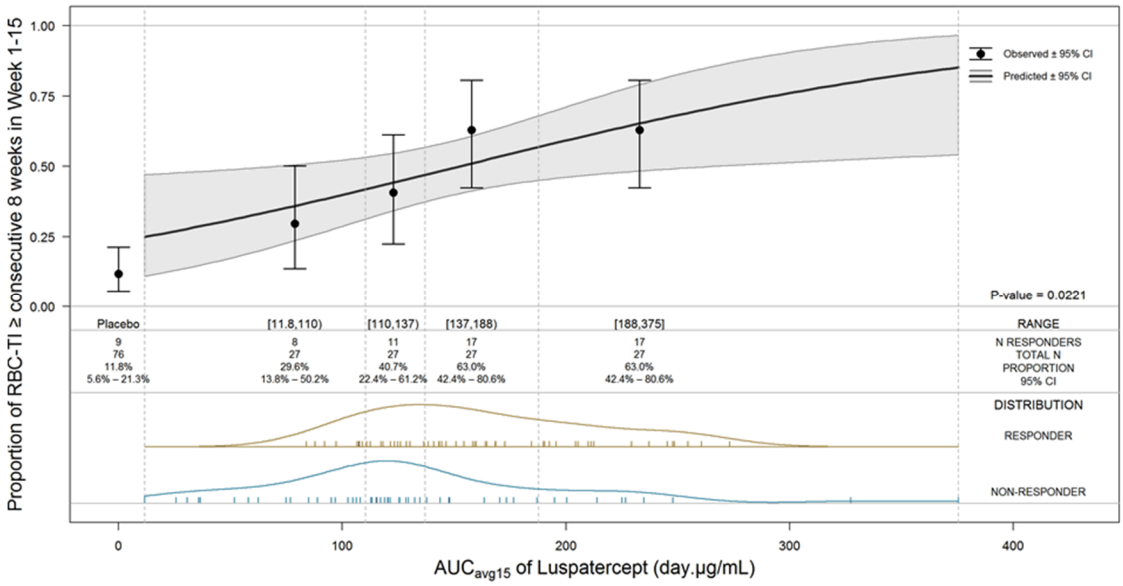
Approved v1.0

**Figure 2.6.3-1:** **血清中 luspatercept 曝露量と 8 週間以上連続して赤血球輸血非依存を達成する割合との関係（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002）**

***All subjects:***




***Subjects without dose escalation:***




AUCavg15 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to 15; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 15 and Figure 19.

多変量ロジスティックモデルを用いた評価では、ベースライン時の赤血球輸血量、EPO 及び総ビリルビンの影響を考慮したとき、luspatercept の AUCavg15 と RBC-TI を達成する割合は正に相関することが示された（Table 2.6.3-1）。luspatercept の影響は、全患者（OR = AUCavg15 の 50 day•µg/mL の増



Approved v1.0

加あたり 1.35）を解析対象に含めた場合と比較して、用量を増量していない患者（OR = AUCavg15 の 50 day•μg/mL の増加あたり 1.93）で顕著であった。また、RBC-TI を達成する割合は、ベースライン時の赤血球輸血量が 8 週間あたり 6 単位以上又はベースライン時の EPO 値が 500 U/L 超の患者で低いことが示唆された。一方、RBC-TI を達成する割合は、ベースライン時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の患者（当初は NCI-ODWG 基準による中等度/重度の肝機能障害と定義）で高いことが示唆された。性別、年齢、BW、腎機能（中等度障害 vs.正常/軽度障害）、IPSS-R リスク、環状鉄芽球陽性、ベースラインの Hgb 値、ADA、原薬の製造工程及び/又は剤形の変更による統計学的に有意な影響は認められなかった。

**Table 2.6.3-1: 連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002）**

| Parameter | Estimate | SE | OR (95% CI of OR) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| ***All luspatercept-treated subjects*** | | | | |
| AUCavg15 (day•μg/mL) | 0.00597 | 0.00293 | 1.01 (1.00, 1.01) | 0.0414 |
| RBC-T burden: ≥ 6 units/8 weeks | -2.95 | 0.474 | 0.0524 (0.0207, 0.133) | < 0.001 |
| EPO: > 500 U/L | -2.10 | 0.691 | 0.123 (0.0317, 0.474) | 0.00237 |
| Total bilirubin: > 1.5 x ULN | 1.33 | 0.615 | 3.80 (1.14, 12.7) | 0.0299 |
| ***Subjects without dose escalation*** | | | | |
| AUCavg15 (day•μg/mL) | 0.0132 | 0.00451 | 1.01 (1.00, 1.02) | 0.00337 |
| RBC-T burden: ≥ 6 units/8 weeks | -2.81 | 0.585 | 0.0601 (0.0191, 0.189) | < 0.001 |
| EPO: > 500 U/L | -2.37 | 1.03 | 0.0938 (0.0124, 0.709) | 0.02186 |

AUCavg15 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 15; CI = confidence interval; EPO = erythropoietin; OR = odd ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); RBC-T = red blood cell transfusion; SE = standard error; ULN = upper limit of normal.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 11 and Table 12.

### 2.6.4 血液学的改善-赤血球様反応の曝露-反応

赤血球輸血を行わない状態で平均 Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の増加、又はベースライン時と比較して Week 1～Week 15 までの赤血球輸血量の 7.5 単位以上の低下を HI-E 様反応と定義した。これは IWG 基準改訂版に基づく mHI-E よりも厳格な基準であり、治療反応が特定の期間（Week 1～Week 15）において長期間維持される必要がある。

luspatercept 投与を受けた全患者（N = 226）を解析対象に含めたとき、HI-E 様反応について曝露量（AUCavg15）に依存する明らかな傾向は認められなかった（Figure 2.6.4-1、上図）。しかしながら、HI-E 様反応を示した患者の割合については、いずれの曝露量四分位群でもプラセボ群と比較して統計学的に高かった（p 値＜0.05）。用量を増量しなかった患者のみを解析対象としたとき（N＝108）、HI-E 様反応を達成する割合について曝露量に依存する傾向はより明らかであったが、統計学的に有

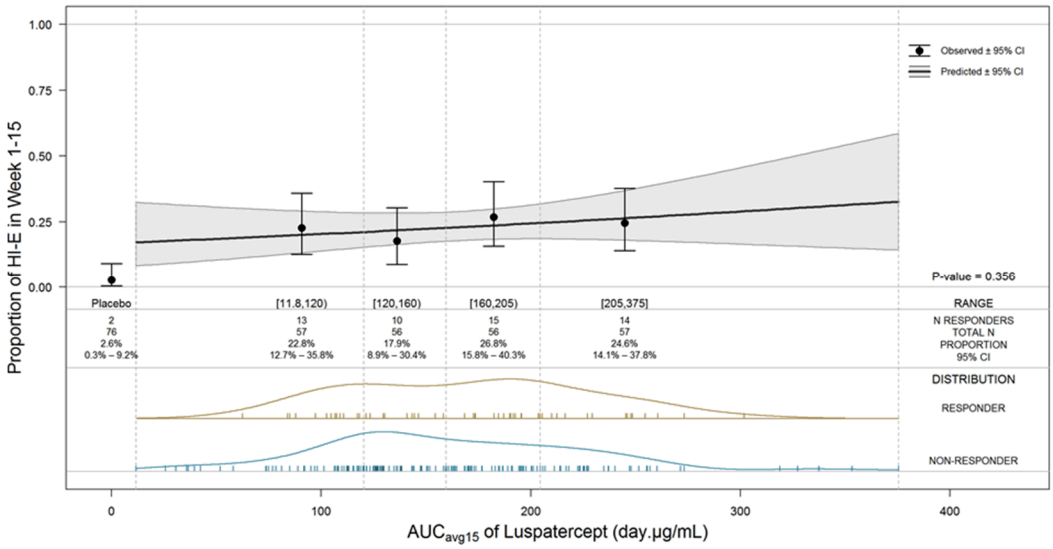


Approved v1.0

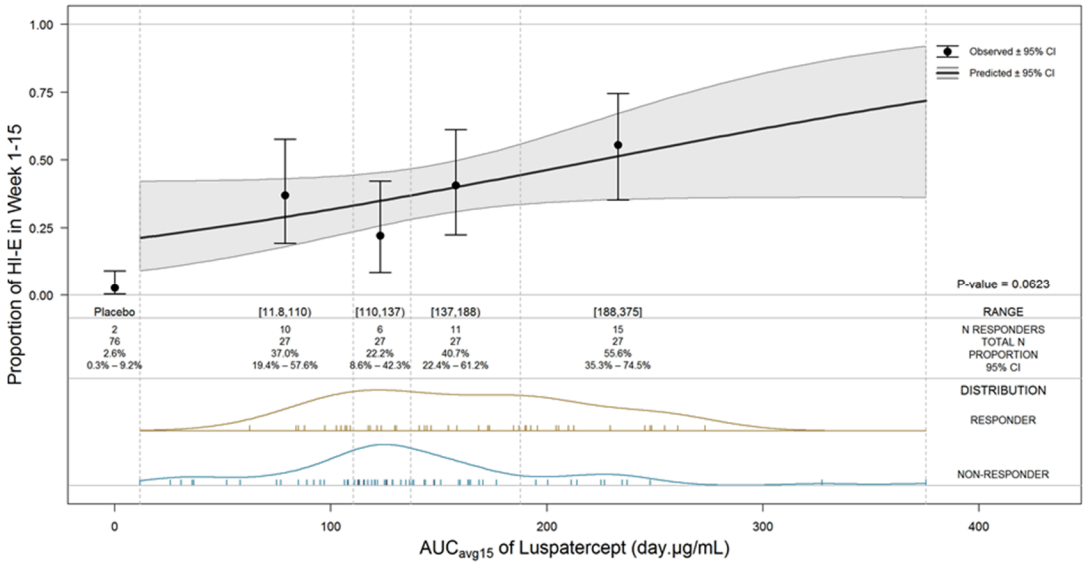
意なものではなく、ベースラインのリスク因子との交絡の影響によるものと考えられた（Figure 2.6.4-1、下図）。

**Figure 2.6.4-1:** **血清中 luspatercept 曝露量と血液学的改善-赤血球様反応の関係（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002）**

***All subjects:***




***Subjects without dose escalation:***




AUCavg15 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 15; CI = confidence interval; HI-E = hematologic improvement – erythroid; N = number of subjects.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 23 and Figure 25.



Approved v1.0

多変量ロジスティックモデルを用いた評価では、ベースラインでの EPO 高値（500 U/L 超）が HI-E 様反応の達成に影響する唯一のリスク因子として特定された。用量を増量していない患者のみを対象としたより高感度な解析においてベースラインの EPO の影響を考慮したとき、luspatercept の AUCavg15 は HI-E 様反応（OR = AUCavg15 の 50 day•μg/mL の増加あたり 1.46）を達成する割合と正の相関を示した（Table 2.6.4-1）。ベースライン時の赤血球輸血量、ベースライン時の総ビリルビン、性別、年齢、BW、腎機能、IPSS-R リスク、環状鉄芽球陽性、ベースライン時の Hgb 値、ADA、原薬の製造工程及び剤形の変更による統計学的な影響は認められなかった。

**Table 2.6.4-1:** **血液学的改善 - 赤血球様反応の達成に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002）**

| Parameter | Estimate | SE | OR (95% CI of OR) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| ***All luspatercept-treated subjects*** | | | | |
| AUCavg15 (day•μg/mL) | 0.00286 | 0.00264 | 1.00 (0.998, 1.01) | 0.27988 |
| EPO: > 500 U/L | -1.73 | 0.751 | 0.178 (0.0408, 0.774) | 0.02139 |
| ***Subjects without dose escalation*** | | | | |
| AUCavg15 (day•μg/mL) | 0.00760 | 0.00353 | 1.01 (1.00, 1.01) | 0.0311 |
| EPO: > 500 U/L | -1.78 | 0.855 | 0.169 (0.0316, 0.902) | 0.0375 |

AUCavg15 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 15; CI = confidence interval; EPO = erythropoietin; OR = odd ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); SE = standard error.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 13 and Table 14.

### 2.6.5 赤血球輸血単位の推移（Week 1～Week 15）

計 222 例の luspatercept 投与患者を本解析の対象とした。最初の 15 週間に luspatercept 群で輸血された赤血球単位数について、ベースラインからの変化量の E-R 曲線は平坦であった。いずれの AUCavg15 四分位群においても、Week 1～Week 15 までの赤血球輸血量は、ベースラインから有意に減少したが（Table 2.6.5-1）、その減少について AUCavg15 の各四分位群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら、第 2 四分位を除くすべての AUCavg15 四分位群で、赤血球輸血量の減少についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。



Approved v1.0

**Table 2.6.5-1: 曝露量四分位別の赤血球輸血単位のベースラインからの平均（95%CI）変化量（Week 1～Week 15、ACE-536-MPK-002）**

| Change from Baseline in RBC Units Transfused | Placebo N = 76 | Luspatercept AUCavg15 (day•µg/mL) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Quartile 1 11.8 to <120 N = 56 | Quartile 2 120 to < 160 N = 55 | Quartile 3 160 to < 205 N = 55 | Quartile 4 205 to 375 N = 56 |
| RBC-T (units/15 weeks) | -0.302 (-1.25, 0.65) | -3.65 (-5.21, -2.08) | -2.41 (-3.64, -1.18) | -3.24 (-4.56, -1.92) | -3.41 (-4.65, -2.18) |
| P-value (vs. Placebo) | | 0.0009 | 0.0987 | 0.0056 | 0.0026 |

AUCavg15 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 15; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC = red blood cell; RBC-T = red blood cell transfusion.
P-value is derived using Tukey's 'Honest Significant Difference' method.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Appendix B, Section 1.5.

### 2.6.6 要約及び結論

- Week 1～Week 15 の間に 8 週間以上の RBC-TI を達成する割合は、ベースラインのリスク因子の影響を考慮した場合に、血清中曝露量の増加に伴い上昇した。
- Week 1～Week 15 の間に 8 週間以上の HI-TI 様反応を達成する割合は、ベースラインのリスク因子の影響を考慮した場合に、血清中曝露量の増加に伴い上昇した。
- ベースラインの EPO 値（500 U/L 超）及び赤血球輸血量（8 週間あたり 6 単位以上）は、RBC-TI の達成に負の影響を及ぼすベースライン時の重要なリスク因子であると特定された。また、ベースラインの EPO 高値（500 U/L 超）のみ、HI-E 様反応の達成に負の影響を及ぼすリスク因子と同定された。RBC-TI を達成する割合はベースラインの総ビリルビン値が高い場合（ULN の 1.5 倍超）では高くなることが示された。
- 性別、年齢、BW、IPSS-R リスク、環状鉄芽球陽性、ベースラインの Hgb 値、中等度の腎機能障害、ADA、原薬の製造工程及び/又は剤形は、8 週間以上の RBC-TI 及び HI-E 様反応を達成する割合に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

## 2.7 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と安全性との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-002）

ロジスティック回帰分析により、血清中 luspatercept 曝露量（事象発現前の平均 AUC）とカテゴリカル安全性評価項目を達成する割合との関係を記述するモデルを構築した。はじめに単変量基本モデルに血清中 luspatercept 曝露量を組み込んだ。リスク因子の影響は、基本モデルに候補因子を一つずつ加え、可能性のあるすべてのリスク因子をフルモデルに組み入れることで検討した。最終モデルは、フルモデルから統計学的に有意ではない共変量を除くことで構築した。曝露量パラメータは、統計学的有意性にかかわらず最終モデルに組み込んだ。必要に応じて、luspatercept の AUCavg 群で



Approved v1.0

層別した Kaplan-Meier 曲線により曝露量と安全性の関係性の経時推移を検討し、続いて Cox 比例ハザード回帰分析を行った。

カテゴリカル変数の安全性評価項目についても用量-反応関係を検討したが、概して有益な結果が得られなかった。血清中曝露量のばらつき、大半の用量レベルで患者数が少なかったこと（1 mg/kg の用量レベルで投与した患者数は多かったが、それ以外の用量レベルの患者数は少なかったこと）及び投与期間中の用量変更が要因として考えられる。

### 2.7.1 解析対象集団

赤血球輸血（ベースライン時の 8 週間あたりの平均赤血球輸血量 2 単位以上）が行われた MDS 患者を対象に、安全性の E-R 解析を実施した。A536-03 試験、A536-05 試験及び MDS-001 試験の患者データを併合し解析対象集団とした。第 2 相試験の患者のうち、A536-03 試験の最終投与から A536-05 試験の初回投与までの間に 84 日（±7）以上投与を中断した 6 例については、各 TEAE 評価項目について 2 回集計した。1 回目は A536-03 試験の患者として、2 回目は A536-05 試験の新規患者として集計した。したがって、前述の 6 例においては、各試験の曝露量データを解析に用いた。

計 232 例の luspatercept 投与患者を解析対象とし、その内訳は A536-03 試験 73 例、MDS-001 試験 153 例、A536-05 試験の新規患者 6 例であった。luspatercept の用量範囲は 0.125～1.75 mg/kg であった。Week 1～Week 48 の最終投与 60 日後までの TEAE の記録を解析に含めた。プラセボ群 76 例のデータを比較のための参照群として含めたが、特に明記しない限り、通常これらのデータは TEAE に関する最終 E-R モデルには含めなかった。

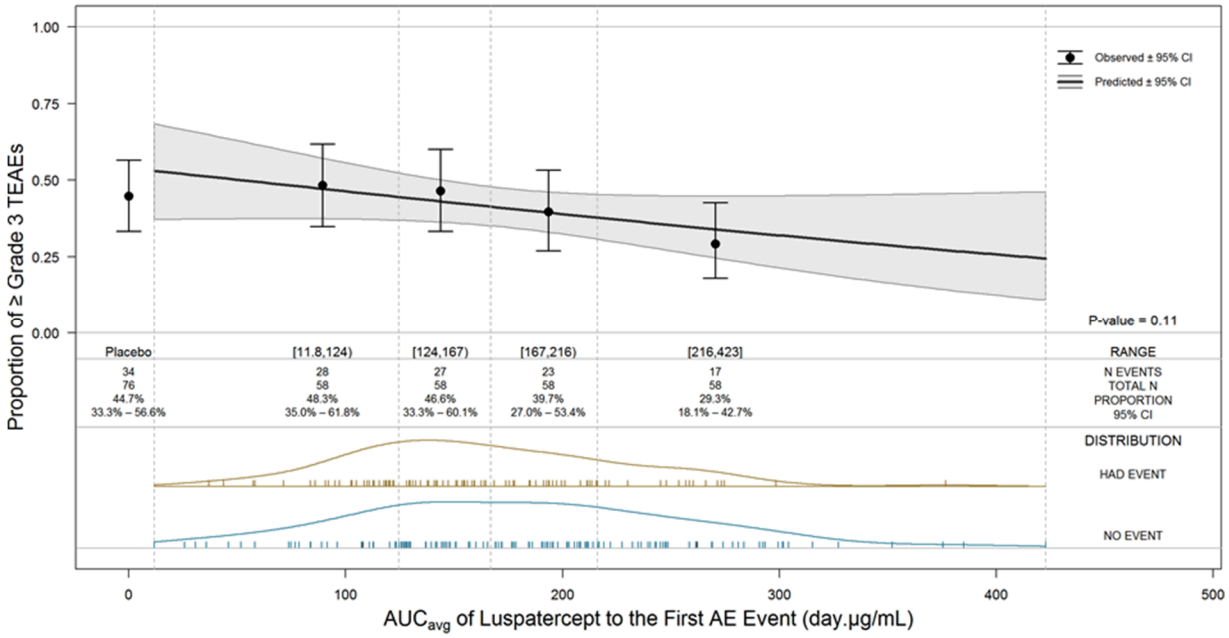
### 2.7.2 治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象

luspatercept 投与がグレード 3 以上の TEAE の発現割合を増加させることはなかった。むしろグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、低曝露量群よりも高曝露量群の方が低い傾向が認められた（Figure 2.7.2-1）。ベースラインのリスク因子の影響を考慮したとき、血清中 luspatercept 曝露量とグレード 3 以上の TEAE 発現割合との間に、明らかな逆相関が認められた（Table 2.7.2-1）。グレード 3 以上の TEAE の発現が曝露量に依存して減少する傾向は Kaplan–Meier 曲線でより明らかであり、すべての評価時点で曝露量が最も高い三分位の群とそれよりも低い群で乖離がみられた。これは、特に投与後期（Week 24 以降）で顕著であり（Figure 2.7.2-2）、Cox 比例ハザード回帰分析でベースラインのリスク因子の影響を考慮したとき、この影響はいずれの時点においても統計学的に有意［ハザード比（HR）＝AUCavg の 50 day•μg/mL の増加あたり 0.79］であった（Table 2.7.2-2）。最も曝露量が高い三分位群の患者は、プラセボ群又は曝露量がより低い三分位群の患者と比較して投与が継続されたことから（Figure 2.7.2-2）、luspatercept 曝露量が多いほど疾患状態が改善し、疾患に関連した TEAE が減少する可能性が示唆された。



Approved v1.0

**Figure 2.7.2-1:** **血清中 luspatercept 曝露量と治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象の発現割合との関連（ACE-536-MPK-002）**




AE = adverse event; AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; CI = confidence interval; N = number of subjects; TEAE = treatment emergent adverse event.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 27.

**Table 2.7.2-1:** **luspatercept 投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象に関する最終多変量モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002）**

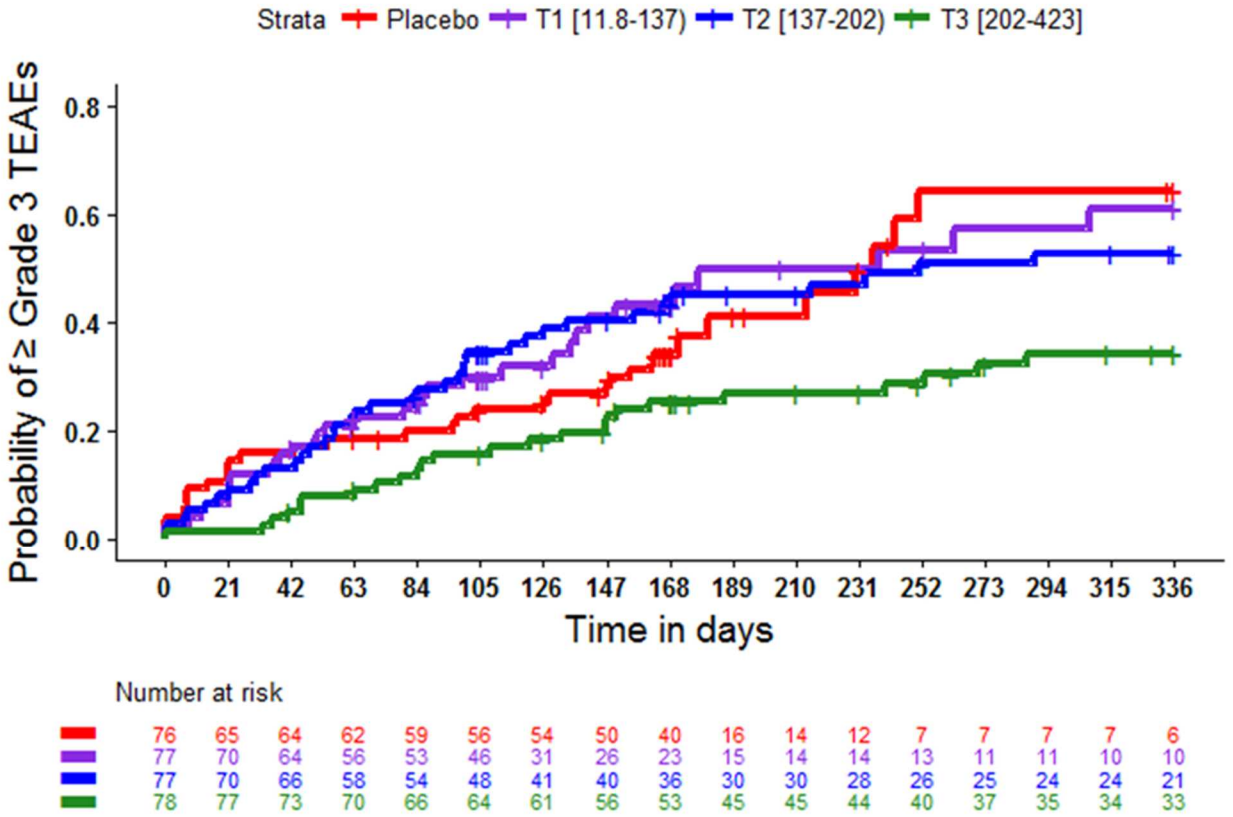
| Parameter | Estimate | SE | OR (95% CI of OR) | P-value |
|---|---|---|---|---|
| AUCavg (day•µg/mL) | -0.00419 | 0.00198 | 0.996 (0.992, 1.00) | 0.03431 |
| Age (years) | 0.0589 | 0.0169 | 1.06 (1.03, 1.10) | < 0.001 |

AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; CI = confidence interval; OR = odds ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); SE = standard error.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 15.



Approved v1.0

**Figure 2.7.2-2:** **治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象が最初に発現するまでの時間に関する luspatercept 曝露別の Kaplan-Meier 曲線（ACE-536-MPK-002）**




AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; TEAE = treatment emergent adverse event; T = tertile of AUCavg.
The values in parentheses (not including the limit value) and/or square brackets (including the limit value) for each tertile group indicate the range of AUCavg.
Source: Report ACE-536-MPK-002, adapted from Figure 28 (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

ベースライン時の年齢は唯一のリスク因子であり、年齢が高いほどグレード 3 以上の TEAE の発現割合は高く（OR = 年齢の 10 歳の増加あたり 1.8）、AE 発現までの期間が短かった（HR = 年齢の 10 歳の増加あたり 1.58）（Table 2.7.2-1 及び Table 2.7.2-2）。しかし、同様の傾向はプラセボ群でもみられていることから、年齢の影響は luspatercept 投与群に特異的なものではないと考えられた（モジュール 2.7.4）。

**Table 2.7.2-2:** **luspatercept 投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象の発現に関する最終 Cox モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002）**

| Covariate | Estimate | SE | HR (95% CI of HR) | P-Value |
|---|---|---|---|---|
| AUCavg (day•µg/mL) | -0.0047 | 0.0015 | 0.995 (0.992, 0.998) | 0.0015 |



Approved v1.0

**Table 2.7.2-2:** **luspatercept 投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象の発現に関する最終 Cox モデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002）**

| Covariate | Estimate | SE | HR (95% CI of HR) | P-Value |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | 0.0460 | 0.0126 | 1.047 (1.022, 1.073) | 0.0003 |

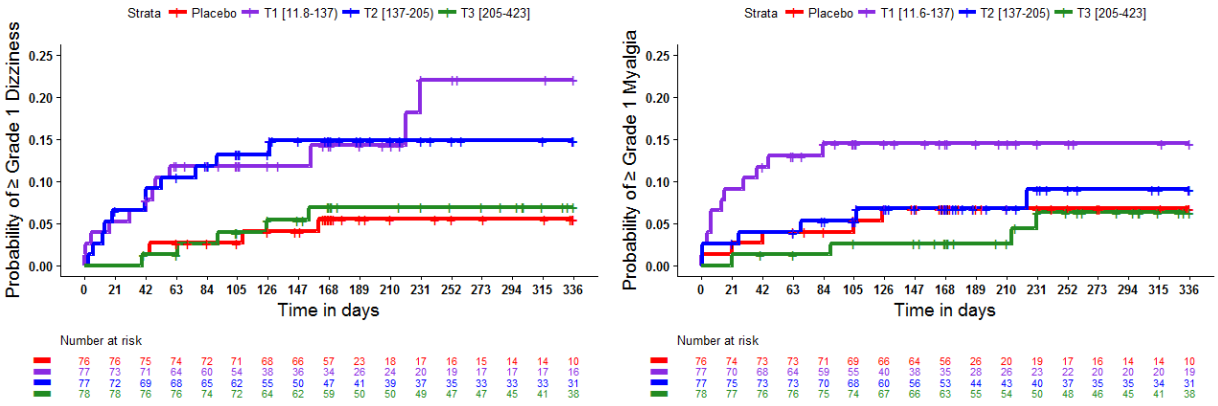
AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; P = tail probability of the normal distribution (Wald test); SE = standard error.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Table 16.

その他、BW、性別、IPSS-R リスク、ベースライン時の赤血球輸血量、環状鉄芽球陽性、ベースライン時の Hgb 値、ベースライン時の EPO 値、腎機能、肝機能、ADA 及び原薬の製造工程又は剤形の違いなどの因子は有意な影響を及ぼさなかった。

## 2.7.3 グレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛

単変量ロジスティック回帰及び Kaplan–Meier 解析の結果、グレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛を発現する割合は、曝露量が低い第 1、第 2 三分位群の方がプラセボ群よりも高いことが示されたが、曝露量が高くなるにつれてその発現割合は統計学的に有意に減少した（Figure 2.7.3-1 及び Table 2.7.3-1）。

**Figure 2.7.3-1:** **luspatercept 曝露量別のグレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ACE-536-MPK-002）**




AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; T = tertile of AUCavg.
The values in parentheses (not including the limit value) and/or square brackets (including the limit value) for each tertile group indicate the range of AUCavg.
Source: Report ACE-536-MPK-002, adapted from Appendix C, Section 6.6.1 and Appendix C, Section 8.6.1 (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).



Approved v1.0

**Table 2.7.3-1: luspatercept 投与患者におけるグレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛の最終 Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値（ACE-536-MPK-002）**

| TEAE | Covariate | Estimate | SE | HR (95% CI of HR) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|
| ≥ Grade 1 dizziness | AUCavg (day•μg/mL) | -0.0061 | 0.0028 | 0.994 (0.989, 0.999) | 0.0265 |
| ≥ Grade 1 myalgia | AUCavg (day•μg/mL) | -0.0088 | 0.0034 | 0.991 (0.985, 0.998) | 0.0092 |

AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; P = tail probability of the normal distribution; SE = standard error; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Appendix C, Section 6.6.4 and Appendix C, Section 8.6.4.

浮動性めまい及び筋肉痛の TEAE の発現割合は低く、その大半がグレード 1 又はグレード 2 であった。Cox 比例ハザード回帰分析では、グレード 1 以上のベースラインのリスク因子は特定されなかった。

### 2.7.4 その他のグレード 1 以上の注目すべき有害事象

無力症、骨痛、骨痛様事象及び高血圧については、曝露量に依存した有意な傾向は認められなかった。全体として、曝露量が最も高い四分位群においてもこれらすべての TEAE の発現割合はプラセボ群と同程度であった。

### 2.7.5 要約及び結論

- ベースラインのリスク因子の影響を考慮したとき、グレード 3 以上の TEAE が発現する割合は、血清中曝露量の増加に伴い低下した。グレード 3 以上の TEAE に影響を及ぼす主要なベースラインのリスク因子は高年齢であった（OR = 年齢の 10 歳の増加あたり 1.80）。性別、BW、IPSS-R リスク、ベースライン時の赤血球輸血量、環状鉄芽球陽性、ベースライン時の赤血球輸血、ベースライン時の Hgb 値、中等度腎機能障害、NCI-ODWG 基準で定義された中等度/重度肝機能障害、ADA、原薬の製造工程及び剤形は、グレード 3 以上の TEAE の発現割合に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- Luspatercept はプラセボと比較してより低い曝露量でグレード 1 以上の浮動性めまい及び筋肉痛の発現割合を増加させるようにみられたが、この影響は高曝露量では低下した。
- 無力症、骨痛、骨痛様事象及び高血圧について、曝露量に依存した明らかな傾向は認められなかった。
- これらの TEAE について、曝露量が最も高い群で認められた発現割合は、プラセボ群で認められた発現割合と同程度かむしろ低かった。

## 2.8 luspatercept 濃度と QTc 間隔との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-003）

スクリーニング来院時（ベースライン）、投与期間中（トラフ濃度付近又は定常状態での luspatercept の Cmax 付近）及び最終投与後に、単回 12 誘導心電図のデータを治験実施医療機関で収集、判読した。また、投与期間中の血液検体を採取し、血清中 luspatercept 濃度を測定した。Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）は $QT/(RR^{1/3})$として算出し、RR 間隔（秒）は 60/心拍数



Approved v1.0

として算出した。ベースラインの QTcF は、スクリーニング時に測定した QTcF と定義した。ベースライン値で調整した QTcF（ΔQTcF）は、投与開始後の各来院時の QTcF からベースライン時の QTcF を差し引いて求めた。

主要解析は、ΔQTcF を従属変数とする線形混合効果モデルを用いて実施した。固定効果パラメータは、切片（他の固定効果が存在しない場合は解析集団の ΔQTcF の平均値）、血清中 luspatercept 濃度の傾き、治療（実薬又はプラセボ）、切片に対するベースライン QTcF の影響及び来院日であった。切片に対する相加的変量効果として患者を含めた。本モデルでは、薬物濃度及び中心化したベースライン QTcF（ベースラインの QTcF の個別値－ベースラインの QTcF の平均値）を連続変数とし、治療（実薬又はプラセボ）及び来院日をカテゴリカル変数とした。また適応症について、血清中 luspatercept 濃度の傾き及び切片に対するカテゴリカル共変量として検討した。最終モデルは、上述の最良モデルの薬物濃度-ΔQTcF の傾きはそのまま組み込み、その他の統計学的に有意ではない固定効果を除外することで構築した。最大治療用量（β サラセミアでは 1.25 mg/kg、MDS では 1.75 mg/kg）での定常状態の Cmax（Cmax.ss）の幾何平均値における、ベースライン値で調整した QTcF のプラセボ群との差（ΔΔQTcF）の平均値及びその両側 90%信頼区間（CI）をブートストラップ法で予測した。

また、ベースライン後の QTcF 及び ΔQTcF の最大値が特定の閾値を超えた患者の数及び割合を要約した。

### 2.8.1 解析対象集団

解析データセットには、臨床試験 4 試験（A536-03 試験、A536-04 試験、ACE-536-B-THAL-001 試験及び MDS-001 試験）の患者 638 例から収集し、時間を一致させた 875 組の ΔQTcF/luspatercept 濃度データを含めた。その内訳は、β サラセミア患者 359 例、MDS 患者 279 例であった。luspatercept（0.125～1.75 mg/kg）又はプラセボを Q3W で投与した。luspatercept 群の大半の患者（約 86%）の開始用量は 1 mg/kg 以上であった。検討した luspatercept の濃度範囲は 0～20.4 μg/mL であった。解析対象集団での女性の割合は 48%であった。プラセボ群は解析対象集団の 25.7%を占めた（Table 2.8.1-1）。

ベースライン時の心拍数及び QTcF の中央値は、β サラセミア患者と MDS 患者で同程度であり、luspatercept 群とプラセボ群でも同程度であった。MDS 患者の 41%（MDS-001 試験）及び β サラセミア患者の 17.8%（ACE-536-B-THAL-001 試験）に心臓合併症が認められた。また、ベースライン時に臨床的に意味のある QTcF 延長（480 ms 超）が一部の患者に認められた。



Approved v1.0

**Table 2.8.1-1: 濃度-QTc 解析対象集団のベースライン特性の要約（ACE-536-MPK-003）**

| Baseline characteristics | | Luspatercept (N = 474) | | Placebo (N = 164) | | Overall |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | B-THAL (N = 257) | MDS (N = 217) | B-THAL (N = 102) | MDS (N = 62) | (N = 638) |
| Starting dose | < 1 mg/kg, n (%) | 53 (20.6) | 13 (6.0) | NA | NA | 66 (10.3) |
| | ≥ 1 mg/kg, n (%) | 204 (79.4) | 204 (94.0) | NA | NA | 408 (63.9) |
| Sex | Female, n (%) | 142 (55.3) | 85 (39.2) | 57 (55.9) | 22 (35.5) | 306 (48.0) |
| | Male, n (%) | 115 (44.7) | 132 (60.8) | 45 (44.1) | 40 (64.5) | 332 (52.0) |
| Baseline heart rate (bpm), median (Min-Max) | | 75 (52-106) | 71 (48-100) | 74 (48-115) | 73 (50-131) | 73 (48-131) |
| Baseline QTcF (ms), median (Min-Max) | | 412 (273-592) | 421 (310-552) | 417 (318-494) | 420 (255-725) | 415 (255-725) |

B-THAL = β-thalassemia; bpm = beats per minute; Min = minimum; Max = maximum; QTcF = corrected QT interval using Fridericia equation; MDS = myelodysplastic syndromes; NA = not applicable.
Source: Report ACE-536-MPK-003, Table 4.

MDS 患者 3 例の ΔQTcF の外れ値（|ΔQTcF|が 300 ms 超と定義）が 3 件（プラセボ群 2 例、luspatercept 群 1 例）認められ、このデータを主要解析から除外した。したがって、主要解析には 636 例の患者から得た 872 件の記録データを含めた。外れ値 3 件を含めた感度分析も実施したが、主要解析から得られた結論に変更を生じさせることはなかった。

### 2.8.2 濃度-QTc 最終モデル

最終モデルは以下のとおり。

$$\Delta QTcF = (Intercept + \eta) + Slope \bullet C + Coeff_{trt} \bullet TRT +$$

$$Coeff_{bsln} \bullet (baseline\ QTcF - mean\ baseline\ QTcF) + Coeff_{ind} \bullet MDS_{flag} + \varepsilon$$

η は切片項（切片項を 0 に固定）に伴う変量効果、Slope は luspatercept 濃度 C の影響、Coefftrt は治療効果の係数、TRT は治療指標変数で、実薬投与は値 1、プラセボは値 0、Coeffbsln は中心化したベースライン QTcF 効果の係数、Coeffind は適応症効果の係数、MDSflag は適応症の指標変数で、β サラセミアは値 0、MDS は値 1、ε は残差である。ベースラインの QTcF の平均値は主要解析で 417 ms であった。

最終モデルを用いた評価の結果、luspatercept の傾きの推定値は 0 付近であり統計学的に有意ではなく（p 値 = 0.5464）、ΔQTcF に対する治療効果は負の影響（-5.15 ms, p 値 = 0.0102）であったことから、luspatercept は QTc 間隔を延長させないことが示された（Table 2.8.2-1）。ΔQTcF 実測値の平均値（90 パーセンタイル範囲）とモデル予測値を重ね合わせたプロットから、モデルが ΔQTcF 実測値に良好にあてはまることが示された（Figure 2.8.2-1）。



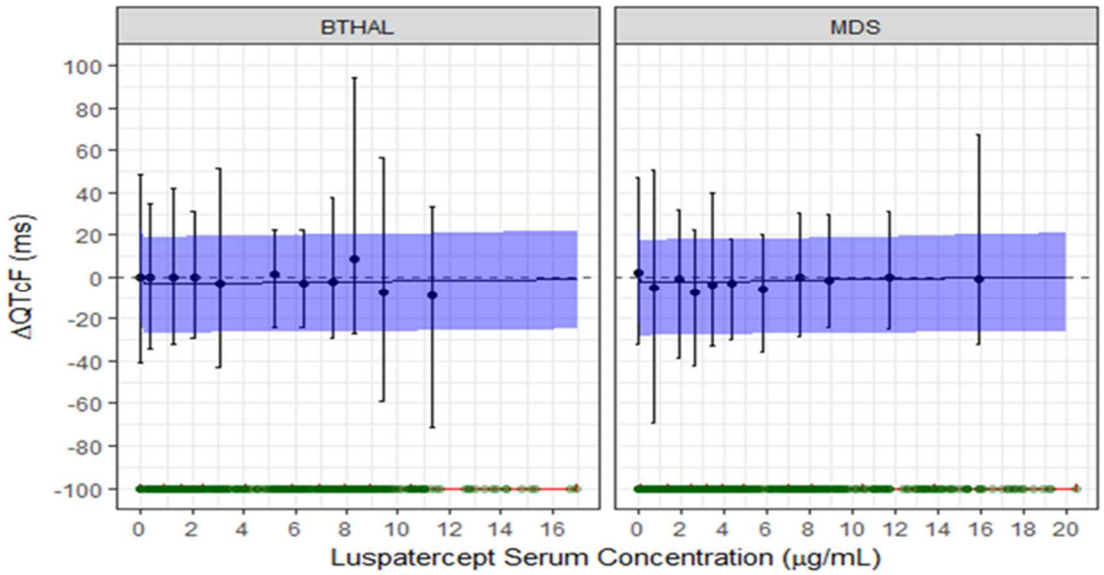
Approved v1.0

**Table 2.8.2-1: luspatercept 最終濃度-QTc モデルのパラメータ推定値（主要解析）（ACE-536-MPK-003）**

| Parameter | Estimate | SE | RSE% | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Fixed effect*** | | | | | |
| Treatment = active (ms) | -5.15 | 2.00 | 38.8 | (-9.07, -1.24) | 0.0102 |
| Slope (ms/(µg/mL)) | 0.142 | 0.236 | 166 | (-0.321, 0.606) | 0.5464 |
| Centered baseline QTcF coefficient | -0.503 | 0.0301 | 5.98 | (-0.562, -0.444) | < 0.0001 |
| Indication = MDS (ms) | 3.92 | 1.76 | 44.9 | (0.468, 7.36) | 0.0264 |
| ***Random effect*** | | | | | |
| IIV on intercept (ms) | 16.6 | 1.21 | 7.29 | (14.4, 19.2) | |
| Residual variability (ms) | 18.7 | 0.867 | 4.64 | (17.1, 20.5) | |

CI = confidence interval; IIV = interindividual variability; MDS = myelodysplastic syndromes; p-value = tail probability of the t-distribution; RSE% = percent relative standard error; SE = standard error.
Source: Report ACE-536-MPK-003, Table 6.

**Figure 2.8.2-1: QTcF のベースラインからの変化量に及ぼす血清中 luspatercept 濃度の影響の実測値及び予測値（ACE-536-MPK-003）**




BTHAL = β-thalassemia; ΔQTcF = baseline-adjusted corrected QT interval using Fridericia equation; MDS = myelodysplastic syndromes.
The solid line and shaded area denote median and 5th to 95th percentile interval of the model-predicted mean ΔQTcF as a function of luspatercept serum concentration. The horizontal red line with tick marks represents the observed range of serum concentrations divided into deciles, with individual concentrations marked by green dots. Filled circles with vertical bars denote the observed mean ΔQTcF bounded by the 5th and 95th percentiles within each concentration decile and are plotted at the median concentration within the decile.
Source: Report ACE-536-MPK-003, Figure 7.



Approved v1.0

### 2.8.3 luspatercept 最大治療濃度でのモデルに基づくプラセボ補正、ベースライン補正 QTcF の予測

MDS 及びβサラセミアを対象として、最終 PPK モデルを用いて最大治療用量での定常状態における最高血清中 luspatercept 濃度を予測した。βサラセミア又は MDS 患者の Cmax.ss の幾何平均値において、ΔΔQTcF の平均予測値は負の値であり、ΔΔQTcF 予測値の 90%CI 上限は QTc 延長の閾値である 10 ms を下回った（Table 2.8.3-1）。

**Table 2.8.3-1: luspatercept 最大治療濃度でのプラセボ補正、ベースライン補正 QTcF の平均予測値（ACE-536-MPK-003）**

| Indication | Maximum Dose (mg/kg) | GM Cmax.ss (µg/mL) | Mean ΔΔQTcF (ms) | 90% CI (ms) |
|---|---|---|---|---|
| β-Thalassemia | 1.25 | 10.2 | -3.65 | (-6.77, -0.41) |
| Myelodysplastic syndromes | 1.75 | 16.3 | -2.78 | (-7.94, 2.69) |

CI = confidence interval; Cmax.ss = maximum concentration at steady-state; GM = geometric mean; ΔΔQTcF = placebo-corrected, baseline-adjusted corrected QT interval using Fridericia equation.
Source: Report ACE-536-MPK-003, Table 7.

### 2.8.4 カテゴリカル解析

MDS 患者においてベースライン後の QTcF の最大値又は ΔQTcF の最大値が閾値を超えた頻度は、luspatercept 群とプラセボ群で同程度であった（Table 2.8.4-1 及び Table 2.8.4-2）。

**Table 2.8.4-1: 骨髄異形成症候群患者において閾値を超えた QTcF の最大値（ACE-536-MPK-003）**

| | Starting Dose | N | Maximum QTcF, n (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | > 450 ms | > 480 ms | > 500 ms |
| Baseline | Placebo | 76 | 13 (17.1) | 4 (5.3) | 3 (3.9) |
| | Luspatercept < 1 mg/kg | 14 | 2 (14.3) | 1 (7.1) | 1 (7.1) |
| | Luspatercept 1-1.75 mg/kg | 246 | 26 (10.6) | 6 (2.4) | 5 (2.0) |
| Post-baseline | Placebo | 64 | 12 (18.8) | 5 (7.8) | 2 (3.1) |
| | Luspatercept < 1 mg/kg | 14 | 2 (14.3) | 0 (0) | 0 (0) |
| | Luspatercept 1-1.75 mg/kg | 225 | 32 (14.2) | 7 (3.1) | 6 (2.7) |

QTcF = corrected QT interval using Fridericia equation; N = total number of subjects for each starting dose group; n = number of subjects in each outlier category.
Source: Report ACE-536-MPK-003, Table 10.



Approved v1.0

**Table 2.8.4-2:** **骨髄異形成症候群患者において閾値を超えた QTcF 最大値のベースラインからの変化量の最大値（ACE-536-MPK-003）**

| Starting Dose | N | Maximum ΔQTcF, n (%) | |
|---|---|---|---|
| | | > 30 ms | > 60 ms |
| Placebo | 64 | 8 (12.5) | 3 (4.7) |
| Luspatercept < 1 mg/kg | 14 | 3 (21.4) | 1 (7.1) |
| Luspatercept 1-1.75 mg/kg | 225 | 21 (9.3) | 6 (2.7) |

ΔQTcF = baseline-adjusted corrected QT interval using Fridericia equation; N = total number of subjects for each starting dose group; n = number of subjects in each outlier category.
Source: Report ACE-536-MPK-003, Table 11.

### 2.8.5 要約及び結論

βサラセミア患者又は MDS 患者に最大で 1.75 mg/kg Q3W の用量で反復投与したとき、luspatercept は QTc 間隔を延長させなかった。

## 2.9 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がなく赤血球輸血を必要とする Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とするピボタル第 3 相試験（ACE-536-MDS-002 試験）

本試験は、ESA による治療歴がなく赤血球輸血を必要とする、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに分類される MDS による貧血を有する患者を対象に、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、非盲検、ランダム化試験であった。開始用量として 1 mg/kg を Q3W で SC 投与し、1.33 mg/kg 及び 1.75 mg/kg への段階的な増量を可能とした。過度の Hgb 増加や安全性の管理を目的に、減量及び投与延期についても規定した。投与期間は 24 週間以上とし、その後、主要投与期間の初回投与から最長 5 年間の追跡調査を実施することとした。本中間解析のデータカットオフ日は、本試験に組み入れられた 300 番目の被験者が 24 週間の投与を完了した日であった。

試験期間中、luspatercept を投与した被験者から規定の時点（Table 4.2.1-1）で最長 1 年間血液検体を採取し、血清中の luspatercept 濃度及び抗 luspatercept 抗体を測定することとした。この試験で得られた luspatercept の PK データと、A536-03 試験、MDS-001 試験及び MDS-003 試験の PK データと併合して PPK 解析を実施した（N = 454）。PPK 解析の最終モデルから推定した luspatercept の血清中曝露量指標を、特定の有効性及び安全性評価項目の E-R 解析に用いた。PPK 解析及び E-R 解析の詳細は、2.11、2.12 及び 2.13 に要約した。

### 2.9.1 薬物動態

MDS-002 試験の被験者の luspatercept の濃度推移図を示す（Figure 2.9.1-1）。luspatercept のトラフ濃度の平均値（±SD）を用量調節カテゴリー別に図示した。用量調節カテゴリーは、用量調節なし、減量 1 回、増量 1 回及び増量 2 回の 4 カテゴリーとした。



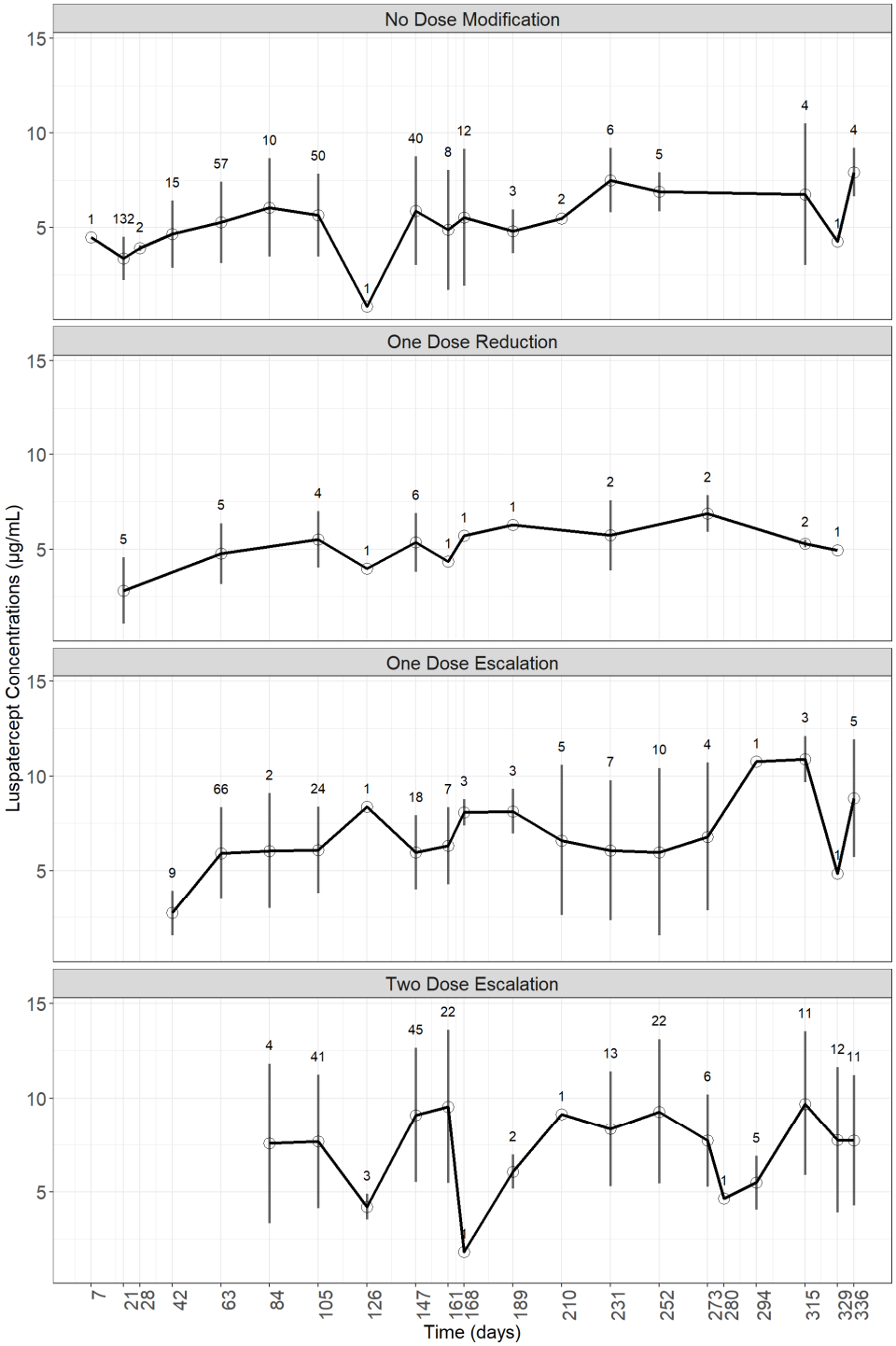
Approved v1.0

用量調節なし、減量 1 回及び増量 1 回のグループのいずれにおいても、トラフ濃度は徐々に増加したのち一定の範囲で推移する傾向がみられた。増量 2 回のグループでは全観察期間で平均トラフ濃度に一定の傾向はみられず、おおむね 5～10 μg/mL の範囲で推移した。用量調節なしの場合と増量 1 回の場合では、ほとんどの時点で平均トラフ濃度に顕著な差は認められなかった。



Approved v1.0

**Figure 2.9.1-1:** **用量調節カテゴリー別の luspatercept のトラフ濃度平均値（±標準偏差）推移（ACE-536-MDS-002 試験）**




Numbers above lines represent number of trough samples at each timepoint. It should be noted that the sudden decreases at select timepoints in concentration-time profiles represented concentration value from a single subject, and thus is not expected to be representative of the overall trough concentration at the corresponding timepoint.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.1.5.1-1



Approved v1.0

PPK 解析の最終モデルから得られた個々の PK パラメータの経験ベイズ推定値から、luspatercept の Tmax の中央値は約 6.19 日、T-HALF の幾何平均値は 15.3 日であった。luspatercept 1 mg/kg を投与したときの AUCss の幾何平均値は 166 day•μg/mL であった。

### 2.9.2 有効性に関する曝露-反応

有効性に関する E-R 解析には、MDS-002 試験の被験者のうち luspatercept が少なくとも 1 回投与され、PPK 解析から得られた個々の PK パラメータの経験ベイズ推定値及び以下の有効性評価項目に関する情報の両方が得られた被験者を含めた：

- ベースライン時と比較した Hgb 値 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（Week 1～Week 24）
- Week 1～Week 24 の期間を通して RBC-TI を達成した被験者の割合
- 初回投与から治験薬投与期間中の初回赤血球輸血までの期間（Week 1 からデータカットオフまで）

解析には luspatercept を投与した計 146 例を含め、探索的な単変量解析を実施したのち、多変量解析モデルに基づく E-R 解析（ロジスティック回帰及び Cox 比例ハザード回帰）を実施した。人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び臨床検査パラメータを含む関連する内因性要因が有効性に及ぼす影響を評価した。

さらに、特定の有効性評価項目（レスポンダーのみ、Week 1 からデータカットオフ日まで）について用量反応関係を評価した。

この有効性に関する E-R 解析の結果は 2.12 に示す。

### 2.9.3 安全性に関する曝露-反応

安全性に関する E-R 解析には、MDS-002 試験の被験者のうち luspatercept を少なくとも 1 回投与され、PPK 解析から得られた個々の PK パラメータ［有害事象発現時の AUC（AUCAE）］の経験ベイズ推定値及び特定の安全性データの両方を有する被験者を含めた。本解析には luspatercept を投与した計 164 例を含めた。

以下の安全性評価項目について、Week 1～6（増量なしの期間）及び Week 1～48 の曝露量-安全性関係を評価した：

- グレード 3 以上の TEAE
- 用量調節に至った AE（減量、投与延期又は投与中止）
- 疲労様事象（疲労、無力症）（全グレード）
- 骨痛様事象（骨痛、関節痛）（全グレード）
- 高血圧（全グレード）
- 浮動性めまい（全グレード）



Approved v1.0

この評価では、探索的な単変量解析を実施したのち、多変量ロジスティック回帰分析により luspatercept の血清中曝露量（AUCAE）と特定の TEAE の発現割合との関係を評価した。人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び臨床検査パラメータを含む関連する内因性要因が安全性に及ぼす影響を評価した。

安全性に関する E-R の解析結果を 2.13 に示す。

### 2.9.4 免疫原性

ADA の評価が可能であった被験者のうち、TEADA 及び中和抗体（NAb）が認められた被験者の割合はそれぞれ 5.6%及び 5.1%であった（Table 2.9.4-1）。luspatercept の PK、有効性及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

**Table 2.9.4-1: 抗薬物抗体の発現割合（ACE-536-MDS-002 試験）**

| | Luspatercept (N = 178) Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| **Population** | **Pre-Existing** | **Treatment-Emergent** | **Total** |
| Anti-luspatercept [a] | 4 (2.2) | 10 (5.6) | 14 (7.9) |
| Specificity for ACE-mECD [b] | 0 | 5 (2.8) | 5 (2.8) |
| Specificity for ActRIIB-ECD [b] | 0 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Neutralizing Luspatercept [b] | 1 (0.6) | 9 (5.1) | 10 (5.6) |

ACE-mECD = modified extracellular domain of human ActRIIB on luspatercept; ADA against ACE-mECD is named as ANTI-536[redacted] in the source data; ActRIIB-ECD = natural extracellular domain of human ActRIIB; Neutralizing luspatercept = Nab ACE-536 in the source data.
a Treatment-Emergent- subject must have a positive post-baseline sample with a baseline sample that was ADA negative, or a positive post-baseline sample with a titer ≥ 4-fold of the baseline titer with a baseline sample that was ADA positive. Preexisting: subject had a baseline sample that was ADA positive (and not qualified for 'Treatment-Emergent').
b Number of subjects with at least 1 positive result for each test.
Included both scheduled and unscheduled visits.
Source: MDS-002 Interim CSR, Table 11.1-1

## 2.10 赤血球輸血を必要としない貧血を有する Very Low、Low 又は Intermediate リスクの日本人骨髄異形成症候群患者を対象とした第 2 相試験（ACE-536-MDS-003 試験）

本試験は、ESA 未治療又は ESA 未治療で赤血球輸血を必要としない IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに分類される MDS による貧血を有する日本人患者を対象に、luspatercept の有効性、PK 及び安全性を評価する第 2 相、非盲検、単群試験であった。開始用量として 1 mg/kg を Q3W で SC 投与し、1.33 mg/kg 及び 1.75 mg/kg に段階的に増量を可能とした。過度の Hgb 増加や安全性の管理を目的に、減量及び投与延期についても規定した。主要投与期間は 24 週間とし、その後、主要投与期間の初回投与から最長 5 年間の追跡調査を実施することとした。試験期間中、最長 1 年間にわたり血液検体を採取し、事前に規定した時点（Table 4.2.1-1）で luspatercept の血清中濃度を測定し



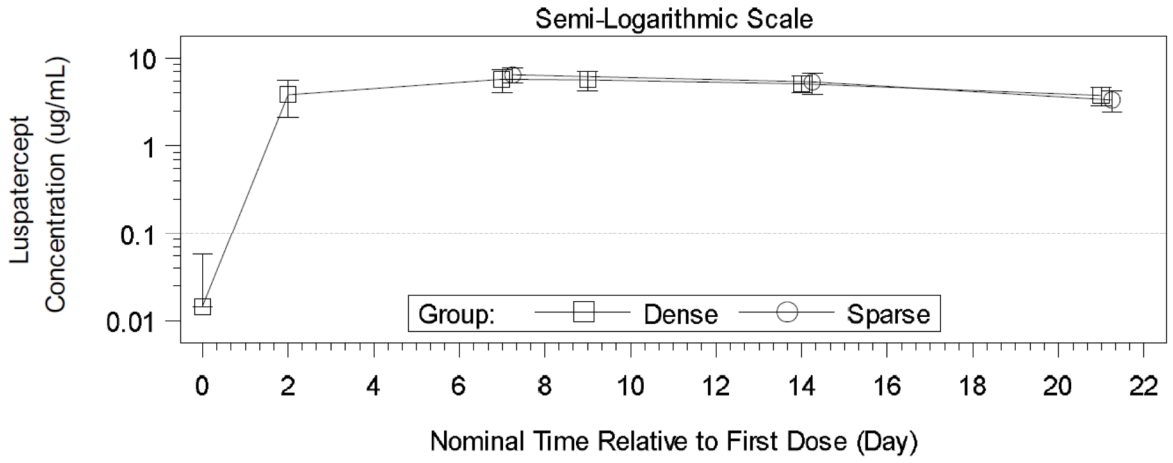
Approved v1.0

た。今回、すべての被験者で主要評価項目の評価が完了した時点でデータカットオフを行い、主要解析を実施した

### 2.10.1 薬物動態

本試験に登録された 21 例のうち 2 例を、除外基準への抵触、治験実施計画書からの逸脱、投与中止又は十分な PK 検体が採取されなかったなど複数の理由により除外し、19 例を PK 解析対象集団とした。PK 解析対象集団の被験者のうち 9 例では頻回（Dense）な採血を実施し、その他の 10 例ではスパース（Sparse）な採血を実施した。MDS-003 試験の被験者の、初回投与後の血清中 luspatercept 濃度推移を示す（Figure 2.10.1-1）。

**Figure 2.10.1-1: 初回投与後の luspatercept のトラフ濃度平均値（±標準偏差）推移（ACE-536-MDS-003 試験）**




Dashed line represents the lower limit of quantification (< 100 ng/mL). All concentration values that were below the limit of quantification (BLQ; < 100 ng/mL) prior to the first dose were imputed as zero.
Source: MDS-003 Interim CSR, Figure 9.2.1-1

頻回採血を実施した 9 例の血清中 luspatercept 濃度を用いて、ノンコンパートメント解析により初回投与サイクル（Week 1 Day 1～Week 4 Day 1）の PK パラメータを算出した。初回投与後の Cmax 及び AUC0-21d の幾何平均値［変動係数（CV）%］は、それぞれ 5.713 µg/mL（29.27%）及び 94.28 day•µg/mL（29.31%）であった。Tmax の中央値（範囲）は 7.921 日（2.884～13.75 日）であった。

初回投与から 24 週後のデータカットオフまでに得られた血清中 luspatercept 濃度を用いて、コンパートメント解析により反復投与時の PK パラメータを推定した。一次吸収及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより、反復投与時の個々の血清中 luspatercept 濃度推移が適切に記述された。コンパートメント解析により得られた PK パラメータを Table 2.10.1-1 に示す。コンパートメント解析により推定された Tmax の中央値は 6.337 日であった。Cmax 及び AUC の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 6.294 µg/mL（29.56%）及び 198.86 day•µg/mL（23.64%）であった。



Approved v1.0

日本人被験者におけるノンコンパートメント解析で得られた初回投与後の Cmax、Tmax 及び AUC0-21d 並びにコンパートメント解析で得られた Cmax、Tmax 及び AUC などの PK パラメータは、MDS 患者を対象とした過去の試験の PK 結果と一致していた。

**Table 2.10.1-1: コンパートメント解析による luspatercept の薬物動態パラメータ（ACE-536-MDS-003 試験）**

| Parameter (unit) [a] | 1.00 mg/kg (N = 19) |
|---|---|
| Cmax (μg/mL) | 6.294 (29.56) |
| Tmax (day) | 6.337 (1.437 - 10.59) |
| AUC (day•μg/mL) | 198.86 (23.64) |
| T-HALF (day) | 14.08 (94.70) |
| CL/F (L/day) | 0.3094 (22.94) |
| V/F (L) | 6.284 (90.62) |
| k01 (1/day) | 0.3902 (111.57) |

a Geometric mean (geometric CV%) reported except for Tmax, for which median (minimum to maximum) was reported.
Compartmental PK parameters were generated for Dense and Sparse PK subjects from the first dose to 24 weeks cut-off date.
Source: MDS-003 Interim CSR, Table 9.2.2-1

### 2.10.2 免疫原性

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。

## 2.11 骨髄異形成症候群患者における母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-008）

### 2.11.1 解析対象集団と解析方法

この解析には、luspatercept を 1 回以上投与され、血清中 luspatercept 濃度が測定可能であった MDS 患者 454 例を含めた。解析対象の試験と被験者数の内訳は、A536-03 試験 116 例、MDS-001 試験 153 例、MDS-002 試験 164 例、MDS-003 試験 21 例であった。ベースラインの赤血球輸血量が 24 週間あたり 6 単位以上を TD、ベースラインの赤血球輸血量が 24 週間あたり 0～5 単位の患者を輸血非依存（NTD）と定義した。A536-03 試験の被験者の大多数及び MDS-001 試験の被験者全例は、既に実施している ESA 抵抗性の TD MDS 患者における luspatercept の PK を検討した PPK 解析（ACE-536-MPK-002）に含まれていた。

基本モデルには、ACE-536-MPK-002 で構築した PPK 解析モデルを用いた。このモデルは一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルで、Ka、CL/F 及び V/F のパラメータでモデル化されている。本モデルでは共変量として BW、年齢及びベースライン時のアルブミンが CL/F に、BW 及びベースライン時のアルブミンが V/F に組み込まれた。



Approved v1.0

PPK モデルパラメータに対する共変量として、Table 2.11.1-1 に示す内因性要因をフルモデルで検討した。ACE-536-MPK-002 で共変量解析が完了していることから、この解析では新たな被験者データの追加により数値上影響を受ける可能性のある特定の注目すべき共変量について検討した。

**Table 2.11.1-1: 母集団薬物動態解析で評価した共変量と薬物動態パラメータの関係**

| Potential Covariate | CL/F | V1/F |
|---|---|---|
| Race/ethnicity (Asian and non-Asian) | x | x |
| Age (continuous) | ✓ | x |
| Weight (continuous) | ✓ | ✓ |
| Baseline IPSS-R risk (very low, low, intermediate, and high) | x | x |
| Baseline ring sideroblast status (negative and positive) | x | x |
| Baseline serum EPO (continuous or categorical as ≤ 200 and > 200 U/L) | x | x |
| Baseline RBC transfusion burden (continuous) | x | x |
| Baseline hemoglobin (continuous) | x | x |
| Baseline aspartate aminotransferase (continuous) | x | x |
| Baseline total bilirubin (continuous) | x | x |
| Baseline albumin (continuous) | ✓ | ✓ |
| Baseline hepatic function category | x | x |
| Baseline individual eGFR (continuous) | x | x |
| Prior ESA therapy (yes and no) | x | x |
| Antidrug antibody (occasion level) | x | - |

X, to be tested; ✓, included as part of the previous final model (current base model); -, not to be tested.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 4.1.1.2-1

### 2.11.2 解析結果

最終モデルは、CL/F に対する共変量としてベースライン時の BW、ベースライン時のアルブミン、ベースライン時の年齢、ベースライン時の eGFR 及び ESA 前治療並びに V1/F に対する共変量としてベースライン時の BW 及びベースライン時のアルブミンを組み込んだ、対数誤差モデルを用いた一次消失及び吸収を伴う 1 コンパートメントモデルであった。

診断プロットにより、構築された PPK モデルは MDS 患者の PK データを適切に記述することが確認された。母集団及び個々の予測濃度はいずれも実測値と一致した。最終モデル及びブートストラップから得られたパラメータ推定値を Table 2.11.2-1 に示す。



Approved v1.0

**Table 2.11.2-1:** 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

| Parameter | Model Term[a] | Estimate | Standard Error (RSE%) | Bootstrap Median (95% Confidence Interval[b]) | Shrinkage (SHR%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fixed Effects and Covariate Effects** | | | | | |
| **CL/F (L/day)** | $\theta$ | 0.42 | 0.00885(2.1) | 0.42 (0.403, 0.438) | NA |
| Weight (kg) | $\times (WT/70)^{\theta}$ | 0.82 | 0.08 (9.8) | 0.817 (0.668, 0.979) | NA |
| Age (years) | $\times (AGE/72)^{\theta}$ | -0.551 | 0.111(20.1) | -0.548 (-0.769, -0.341) | NA |
| Albumin (g/L) | $\times (ALB/44)^{\theta}$ | -1.3 | 0.205(15.7) | -1.28 (-1.71, -0.896) | NA |
| Individual eGFR (mL/min) | $\times (IEGFR/73)^{\theta}$ | 0.187 | 0.0566 (30.2) | 0.187 (0.0675, 0.298) | NA |
| ESA Status | $\times(1+\theta$ [if previous ESA therapy]) | 0.151 | 0.0359 (23.8) | 0.152(0.0832, 0.222) | NA |
| **V1/F (L)** | $\theta$ | 9.29 | 0.138(1.5) | 9.28(9.03, 9.55) | NA |
| Weight (kg) | $\times (WT/70)^{\theta}$ | 0.888 | 0.0647 (7.3) | 0.883 (0.757, 1.01) | NA |
| Albumin (g/L) | $\times (ALB/44)^{\theta}$ | -0.623 | 0.178 (28.6) | -0.61 (-0.956, -0.289) | NA |
| **$K_a$ ($day^{-1}$)** | $\theta$ | 0.402 | 0.0251 (6.2) | 0.401 (0.358, 0.455) | NA |
| **Random Effects** | | | | | |
| On CL/F | var($\eta_{CL,i}$) | 0.113 | 0.0109 (9.7) | 0.111 (0.091, 0.132) | 4.2 |
| On V1/F | var($\eta_{V1,i}$) | 0.0522 | 0.0107 (20.5) | 0.0506 (0.0297, 0.073) | 22.5 |
| Correlation CL/F, V1/F | cov($\eta_{CL,i}$, $\eta_{V1,i}$) | 0.0347 | 0.00691 (19.9) | 0.0344 (0.0211, 0.0477) | NA |
| **Residual Error** | | | | | |
| Log-additive error | sdev($\varepsilon_{i,j}$) | 0.239 | 0.0234 (9.8) | 0.237 (0.192, 0.290) | 8.6 |

ALB = albumin; CL/F = apparent clearance; ESA = erythropoiesis stimulating agent; Ka = first-order rate constant of absorption; NA = not applicable; RSE = relative standard error; SD = standard deviation; V/F = apparent volume of distribution of the central compartment; WT = body weight; ηCL,i = difference between the CL/F estimate based on typical values and individual CL/F estimate; ηV1,i = difference between the V/F estimate based on typical values and individual V/F estimate.

a Model terms $\eta i$ and $\varepsilon i,j$ represent interindividual random variability terms and residual random variability terms respectively, for each individual i and each time j.

b 95% confidence interval obtained from 500 bootstrap runs; 500 runs minimized successfully.

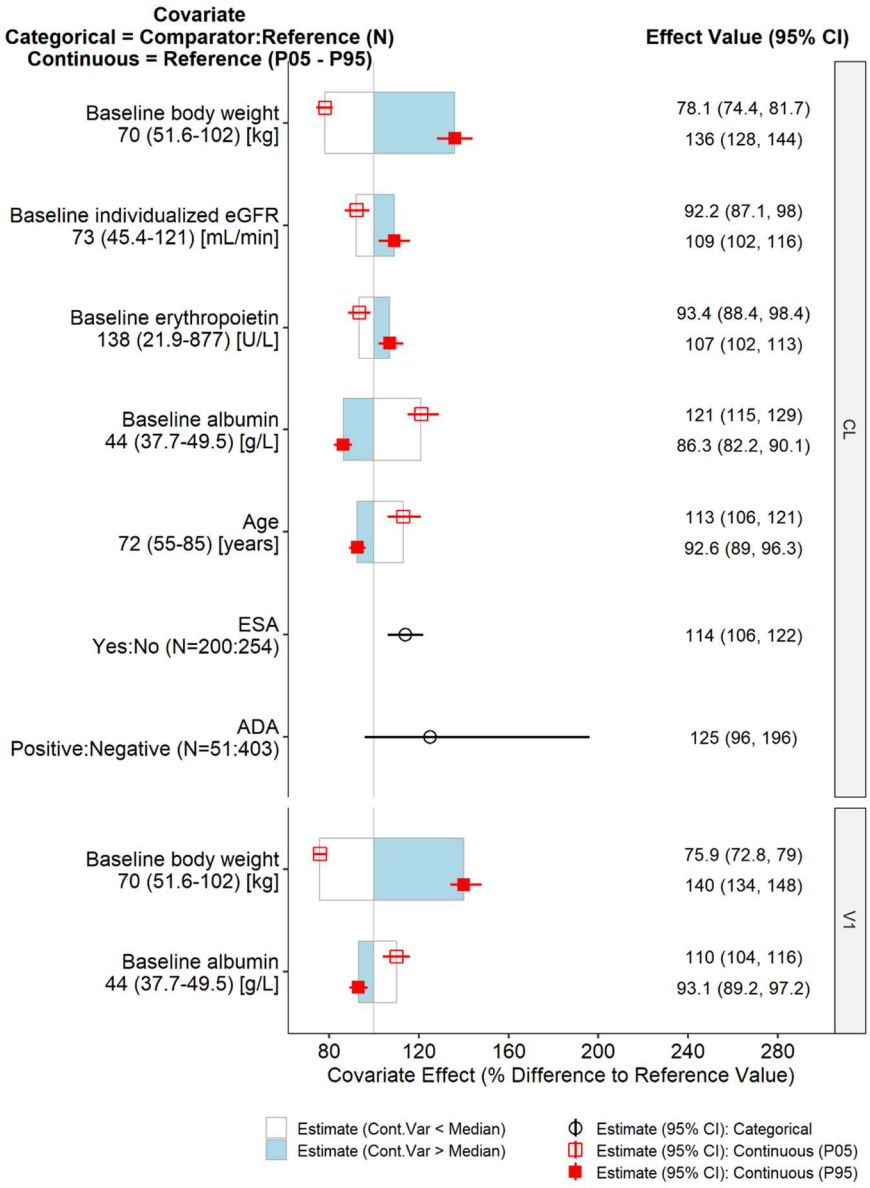
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.3-1

luspatercept の PK パラメータに対する共変量の影響の程度をフルモデルで評価した（Figure 2.11.2-1）。フルモデルにおいて、BW は CL 及び V1 に最も強い影響を及ぼす共変量であった。



Approved v1.0

**Figure 2.11.2-1:** 共変量とパラメータの関係：フルモデル




A reference individual is ESA-naive without the presence of ADA, with a baseline age of 72 years, baseline body weight of 70 kg, individual eGFR of 73 mL/min, baseline serum erythropoietin level of 138 U/L, and baseline albumin of 44 g/L.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.1.2-1

## 2.11.3 赤血球造血刺激因子製剤未治療及び輸血依存の骨髄異形成症候群患者における薬物動態パラメータの概要（ACE-536-MDS-002 試験）

最終 PPK モデルから、MDS-002 試験の各被験者の PK パラメータを推定して要約した（Table 2.11.3-1）。各曝露量を求める際の投与量は、開始用量 1 mg/kg と仮定した。その結果、Tmax の中央値は



Approved v1.0

約 6.19 日、T-HALF の幾何平均値は 15.3 日と推定された。定常状態における曝露量（AUCss）は 166 day•μg/mL であった。

**Table 2.11.3-1: 骨髄異形成症候群患者における薬物動態パラメータ推定値（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Parameter | Study ACE-536-MDS-002 (N = 164) |
|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.431 (43.4%) |
| V/F (L) | 9.50 (28.0%) |
| T-HALF (day) | 15.3 (31.3%) |
| Tmax (day) | 6.19 [3.75 - 7.21] |
| Cmax (μg/mL) | 5.67 (19.4%) |
| Cmax.ss (μg/mL) | 9.95 (29.3%) |
| Cavg.ss (μg/mL) | 7.10 (37.3%) |
| AUCss (day•μg/mL) | 166 (36.2%) |

Predicted summary measures were derived from individual subject parameters as estimated from the PPK model with an assumed constant dose of 1 mg/kg. Table displays median [minimum – maximum] for Tmax, and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.1-1

## 2.11.4 赤血球造血刺激因子製剤未治療の骨髄異形成症候群患者とそれ以外の骨髄異形成症候群患者の薬物動態の比較

PPK 解析において、ESA による治療歴の有無を CL/F に対する共変量として選択した。ESA 未治療の MDS 患者及び既治療の MDS 患者の PK パラメータ推定値及び曝露量を示す（Table 2.11.4-1）。luspatercept の PK パラメータ（CL/F 及び V/F）及び曝露量のいずれにおいても大きな差は認められなかったことから、ESA 前治療歴の有無にかかわらず、MDS 患者集団全体で luspatercept の PK が類似していることが示唆される。

**Table 2.11.4-1: 骨髄異形成症候群患者における赤血球造血刺激因子製剤による治療歴別の薬物動態及び曝露量パラメータ推定値**

| Parameter | Integrated Analysis | | |
|---|---|---|---|
| | ESA-naive[a] (N = 254) | Other MDS[b] (N = 200) | Total (N=454) |
| CL/F (L/day) | 0.436 (42.0%) | 0.526 (41.4%) | 0.473 (42.9%) |
| V/F (L) | 9.51 (27.3%) | 9.71 (26.0%) | 9.60 (26.7%) |
| T-HALF (day) | 15.1 (29.8%) | 12.8 (31.5%) | 14.1 (31.7%) |
| Tmax (day) | 6.13 [3.75, 7.25] | 5.83 [3.29, 7.29] | 6.00 [3.29, 7.29] |



Approved v1.0

**Table 2.11.4-1: 骨髄異形成症候群患者における赤血球造血刺激因子製剤による治療歴別の薬物動態及び曝露量パラメータ推定値**

| Parameter | Integrated Analysis | | |
|---|---|---|---|
| | ESA-naive[a] (N = 254) | Other MDS[b] (N = 200) | Total (N=454) |
| Cmax (μg/mL) | 5.71 (19.9%) | 5.57 (20.2%) | 5.65 (20.0%) |
| Cmax.ss (μg/mL) | 9.96 (29.2%) | 8.85 (29.8%) | 9.45 (30.1%) |
| Cavg.ss (μg/mL) | 7.88 (35.5%) | 6.73 (37.6%) | 7.35 (37.4%) |
| AUCss (day•μg/mL) | 166 (35.5%) | 141 (37.6%) | 154 (37.4%) |

a ESA-naive defined per protocol for each study (A536-03, ACE-536-MDS-002, ACE-536-MDS-003).
b Other MDS includes non-ESA-naive subjects (ACE-536-MDS-001 and ACE-536-MDS-003)
All predicted PK parameters reported here were predicted at the starting dose. Table displays median [minimum – maximum] Tmax, and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.2-5

## 2.12 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と有効性との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-008）

有効性に関する E-R 解析では、luspatercept を 1 回以上投与され、PPK 解析で得られた luspatercept の個々の PK パラメータ推定値及び有効性データの両方が得られた MDS-002 試験の被験者のみ（すなわち、ESA による治療歴のない TD）を含めた。グラフ中に表示したエポエチンアルファの投与を受けた被験者は、有効性の E-R 解析には含めなかった。ESA による治療歴のない TD 患者は、IPSS-R Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS で、ESA による治療歴がなく、ベースラインの血清 EPO 値が 500 U/L 未満かつベースラインの赤血球輸血量が 8 週間あたり 2～6 単位の患者と定義した。

選択した有効性評価項目について、各 2 セットの E-R 解析を実施した。一方は luspatercept を投与した全被験者を対象とし、他方は用量漸増を行わなかった被験者のみを対象とした。全被験者を対象とした解析では、漸増投与レジメン下での E-R 関係を検討した。全被験者を対象とした解析で明らかになる E-R 関係は実臨床下での使用を念頭に置いたものであり、有効性に影響する因子を特定する上でより適切と考えられる。用量漸増を行わなかった被験者を対象とした感度分析では用量漸増の効果を除外した E-R 関係を評価した。両アプローチの併用により、有効性の E-R 関係の適切な評価が可能と考える。

### 2.12.1 Week 1～Week 24 でのベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存の達成（ACE-536-MDS-002 試験主要評価項目）

有効性の主要評価項目に関する E-R 関係をロジスティック回帰により解析し、評価期間中の時間平均 AUC（AUCavg24）を曝露量の指標として用いた。luspatercept を 1 回以上投与された ESA 未治療の TD MDS 患者 146 名を解析対象とした。また、用量漸増を行わなかった被験者の部分集団を対象とした E-R 関係についても検討した。

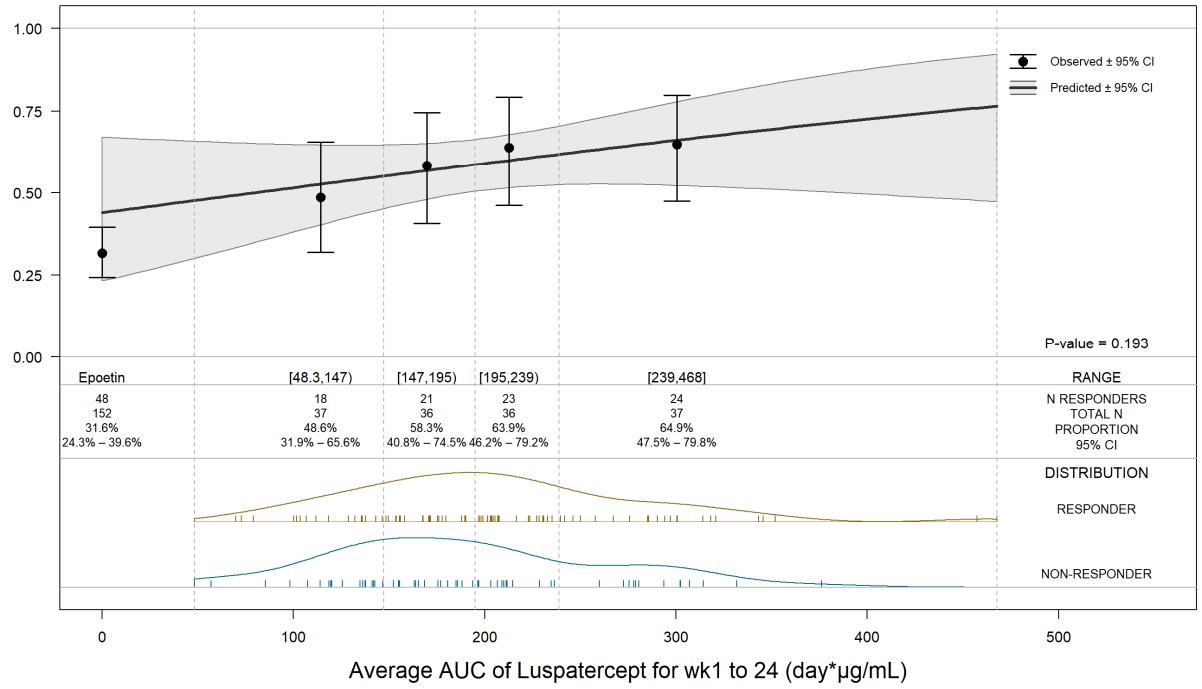


Approved v1.0

### 2.12.1.1 全被験者

探索的プロットにおいて、luspatercept を投与した被験者では、主要評価項目である Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上の Hgb 上昇を伴う 12 週間以上の RBC-TI を達成する割合が、曝露量依存的に上昇する傾向が認められた（Figure 2.12.1.1-1）。

**Figure 2.12.1.1-1: Luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成する割合との関係（単変量解析）**




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.2.1.1-1

多変量解析では、ベースラインの輸血量、ベースラインの血清 EPO 値、環状鉄芽球の状態が主要評価項目を達成する割合に対する統計学的に有意な予測因子であった。主要評価項目を達成する割合は環状鉄芽球陽性被験者の方が高かった（OR = 3.51）（Table 2.12.1.1-1）。ベースラインの輸血量が少ない場合又はベースラインの血清 EPO が少ない場合にも、主要評価項目を達成する割合は上昇すると予測された。これらのベースラインの疾患特性を考慮すると、AUCavg24 の影響は有意ではなかった。



Approved v1.0

**Table 2.12.1.1-1:** **全被験者での Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値**

| Parameter | Estimate | SE | OR | 95% CI of OR | P-value[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | -0.0884 | 0.363 | - | - | 0.808 |
| Luspatercept AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.00411 | 0.00270 | 1.00 | (0.999, 1.01) | 0.128 |
| Baseline Erythropoietin (U/L) | -0.00703 | 0.00184 | 0.993 | (0.989, 0.997) | < 0.001 |
| Baseline Transfusion Burden (units/8 weeks) | -0.451 | 0.148 | 0.637 | (0.476, 0.852) | 0.002 |
| Baseline Ring Sideroblasts | 1.25 | 0.441 | 3.51 | (1.48, 8.31) | 0.004 |

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; OR = odds ratio; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; SE = standard error.
a P-value was obtained using the Wald test.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.2.1.1-3

有効性の主要評価項目達成割合に対して、luspatercept の曝露量の影響は有意ではなく、E-R 関係はほぼ平坦であったことから、個々の被験者において luspatercept は最大有効曝露量に到達しているか又は漸増投与レジメンにより最大有効曝露量に到達していることが示唆された。

### 2.12.1.2 用量漸増を行わなかった被験者のみ

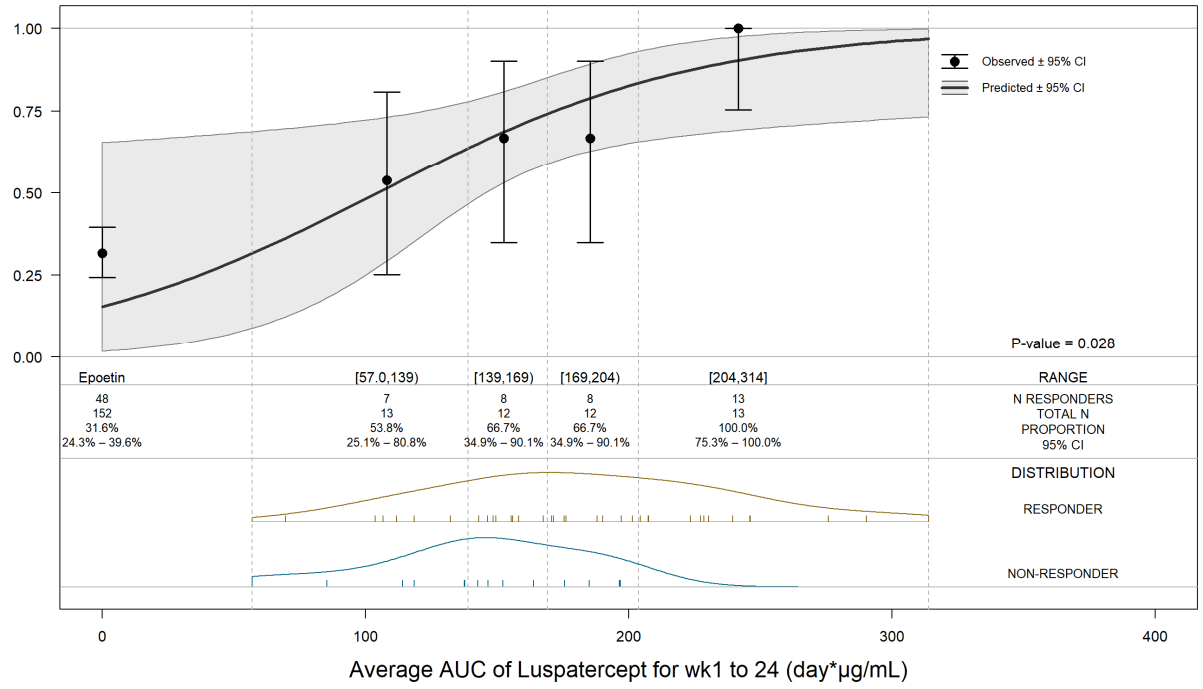
用量漸増の効果を除外した E-R 関係を評価するため、1 mg/kg 投与の被験者のうち用量漸増を行わなかった被験者を対象に感度分析を実施した。この E-R 解析には、MDS-002 試験に参加し、luspatercept を 1 回以上投与され、Week 1～Week 24 に用量漸増が行われなかった ESA 未治療の TD MDS 患者（N=50）を含めた。

この患者サブセットでは、単変量解析で曝露量に依存した主要評価項目達成割合の上昇が認められ、AUCavg24 の第 4 四分位群で最大反応率に達したと考えられた（Figure 2.12.1.2-1）。



Approved v1.0

**Figure 2.12.1.2-1:** **用量漸増を行わなかった被験者での luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成する割合との関係（単変量解析）**




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.2.1.2-1

多変量解析では、AUCavg24 は統計学的に有意な効果予測因子であった（Table 2.12.1.2-1）。この患者サブセットでは、新たな共変量は特定されなかった。

**Table 2.12.1.2-1:** **用量漸増を行わなかった被験者での Week 1～Week 24 にベースラインから平均 1.5 g/dL 以上のヘモグロビン上昇を伴う 12 週間以上の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値**

| Parameter | Estimate | SE | OR | 95% CI of OR | P-value[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | 1.05 | 0.352 | - | - | 0.003 |
| Luspatercept AUCavg24 (day•µg/mL) | 0.0163 | 0.00741 | 1.02 | (1.00, 1.03) | 0.028 |

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; OR = odds ratio; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; SE = standard error.
a P-value was obtained using the Wald test.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.2.1.2-2

以上の結果から、用量漸増を行わずに 1 mg/kg を投与した患者では正の E-R の関係が示唆された。E-R 関係の傾向は低曝露量範囲でより明らかであり、高曝露量範囲で有効性はプラトーに達した。



Approved v1.0

個々の患者の反応に基づく 1～1.75 mg/kg の漸増レジメンを受けた試験集団（全被験者を含めた E-R 解析）では E-R 関係はほぼ平坦であり、用量漸増により個々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。

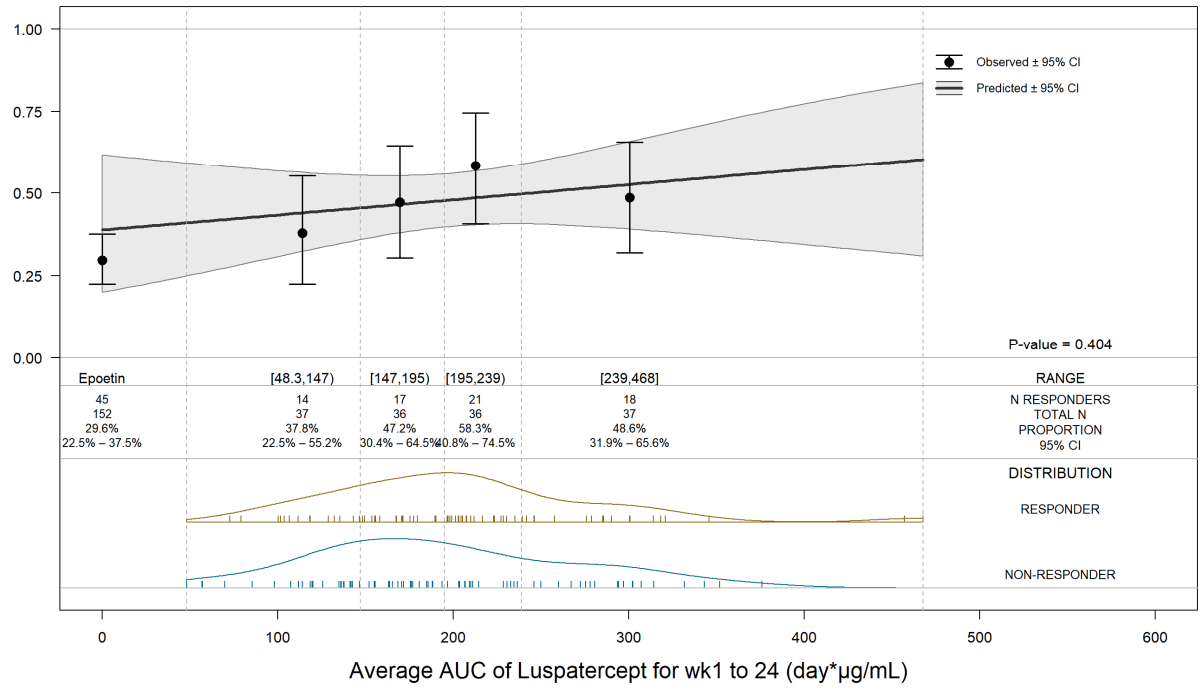
### 2.12.2 Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成（ACE-536-MDS-002 試験副次的評価項目）

有効性の副次評価項目の E-R の関係をロジスティック回帰により解析し、評価期間中の時間平均 AUC（AUCavg24）を曝露量の指標として用いた。luspatercept を投与した全患者（N=146）又は用量を漸増しなかった患者（N=50）のいずれかを対象として、2 セットの解析を実施した。

#### 2.12.2.1 全被験者

探索的な単変量解析では、Week 1～Week 24 までの 24 週間の RBC-TI を達成した被験者の割合は、各 luspatercept 曝露群の方がエポエチンアルファ投与群よりも統計学的に有意に高かった。RBC-TI 達成割合に曝露依存的な傾向が認められたが（Figure 2.12.2.1-1）、統計学的に有意ではなかった（p = 0.404）。

**Figure 2.12.2.1-1: 全被験者での luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成割合との関係（単変量解析）**




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.2.2.1-1



Approved v1.0

多変量解析では、ベースラインの輸血量、ベースラインの血清 EPO 値、ベースラインの BW が評価項目の達成割合に対する統計的に有意な予測因子であった。ベースラインの輸血量が少ない被験者、血清 EPO が低い被験者又は BW が重い被験者では、達成割合が高くなると予測された。これらの共変量を考慮すると、AUCavg24 の影響は統計学的に有意ではなかった（Table 2.12.2.1-1）。

**Table 2.12.2.1-1:　全被験者での Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値**

| Parameter | Estimate | SE | OR | 95% CI of OR | P-value[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | 0.258 | 0.203 | - | - | 0.205 |
| Luspatercept AUCavg24, (day•µg/mL) | 0.00349 | 0.00271 | 1.00 | (0.998, 1.01) | 0.197 |
| Baseline Erythropoietin (U/L) | -0.00718 | 0.00207 | 0.993 | (0.989, 0.997) | <0.001 |
| Baseline Transfusion Burden (units/8 weeks) | -0.561 | 0.161 | 0.570 | (0.416, 0.783) | <0.001 |
| Baseline Weight (kg) | 0.0433 | 0.0133 | 1.04 | (1.02, 1.07) | 0.001 |

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; OR = odds ratio; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; SE = standard error.
a　P-value was obtained using the Wald test.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.2.2.1-3

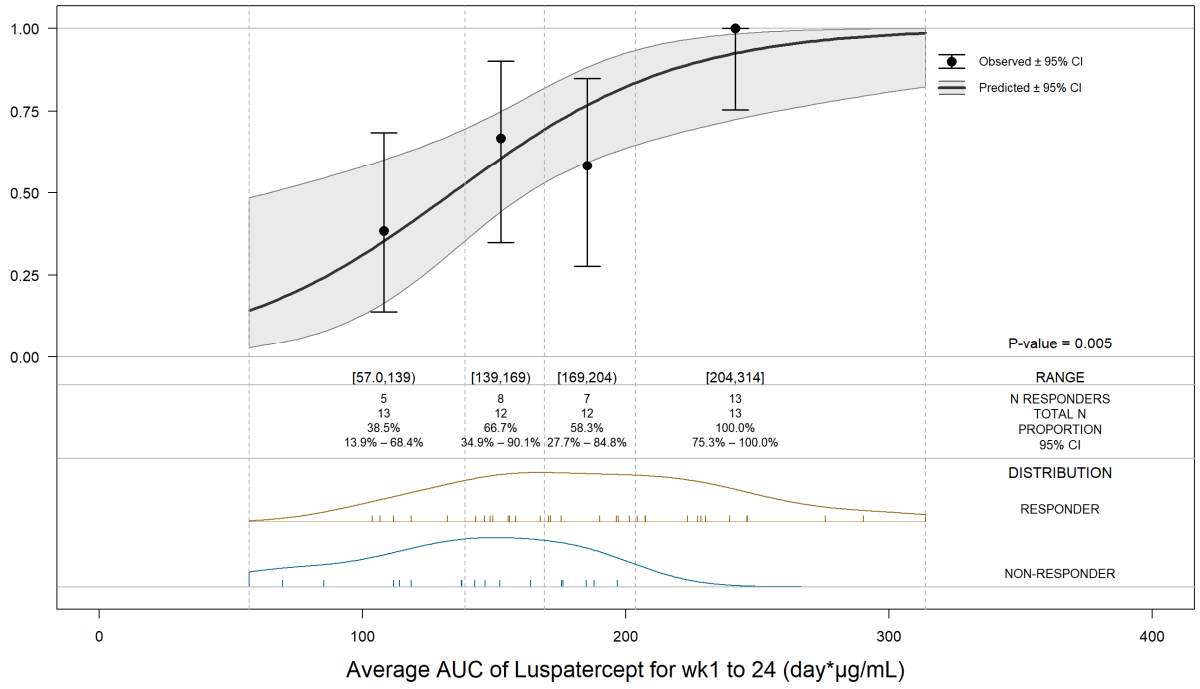
### 2.12.2.2　用量漸増を行わなかった被験者のみ

一定用量の被験者又は用量漸増を行わない被験者（N=50）のみを対象とした場合、Week 1～Week 24 に 24 週間の RBC-TI を達成する割合は曝露量に依存して増加した。この集団サブセットでは、曝露量に依存した有効性評価項目達成割合の増加傾向がより顕著で統計学的に有意であり、AUCavg24 の第 4 四分位で E-R 関係は最大反応率に達した（Figure 2.12.2.2-1）。



Approved v1.0

**Figure 2.12.2.2-1:** **用量漸増を行わなかった被験者での luspatercept の血清中曝露量と Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成割合との関係（単変量解析）**




AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; N = number of subjects; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.2.2.2-1

用量漸増を行わなかった被験者の多変量解析では、AUCavg24 及びベースライン時の BW は、いずれも RBC-TI 達成の統計学的に有意な予測因子であった。ベースライン時の BW は、最終モデルにおいて Week 1～Week 24 に 24 週間の RBC-TI を達成する割合の有意な予測因子であった。BW が重い被験者ほど RBC-TI を達成する割合がやや高く、OR は 1.07 であった（Table 2.12.2.2-1）。

**Table 2.12.2.2-1:** **用量漸増を行わなかった被験者での Week 1～Week 24 までの 24 週間の赤血球輸血非依存達成の最終モデルパラメータ推定値**

| Parameter | Estimate | SE | OR | 95% CI of OR | P-value[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | 1.03 | 0.421 | - | - | 0.014 |
| Luspatercept AUCavg24, (day•µg/mL) | 0.0355 | 0.0121 | 1.04 | (1.01, 1.06) | 0.003 |
| Weight (kg) | 0.0698 | 0.0300 | 1.07 | (1.01, 1.14) | 0.020 |

AUCavg24 = average area under the concentration-time curve from Week 1 to Week 24; CI = confidence interval; OR = odds ratio; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; SE = standard error.
a P-value was obtained using the Wald test.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.2.2.2-3



Approved v1.0

主要評価項目と同様に、24 週間の RBC-TI 達成に対しても用量漸増を行わなかった被験者で正の E-R 関係が示された。低曝露範囲での E-R 関係は傾斜が大きく、高曝露範囲になるにつれて緩やかになり、有効性に対して曝露量の影響が飽和したことが示唆された。漸増レジメンを受けた試験集団では E-R 関係はほぼ平坦であり、用量漸増により個々の被験者で最大有効曝露量付近に到達したことが示唆された。

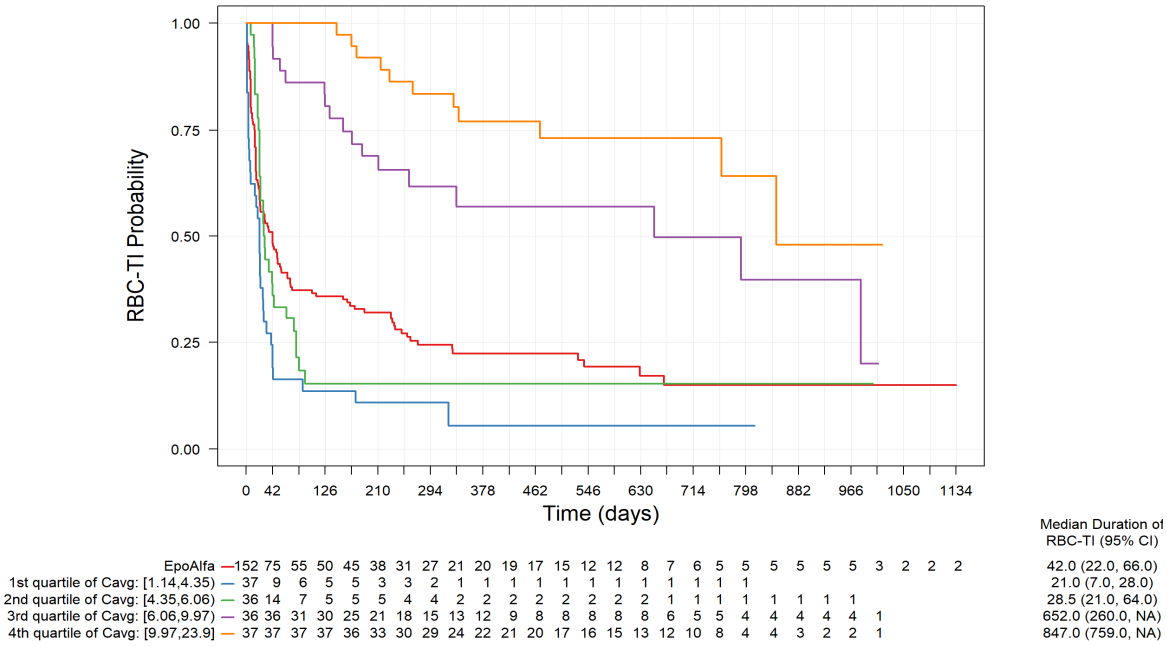
### 2.12.3 初回投与から初回赤血球輸血までの期間（Week 1～データカットオフ日）

初回投与から初回赤血球輸血までの期間の E-R 関係について、luspatercept を投与した 146 例を対象に luspatercept の血清中曝露量［イベント発生日又は打切り日の平均血清中濃度（daily Cavg）］の四分位数で層別化した Kaplan-Meier 曲線で検討した（Figure 2.12.3-1）。その結果、四分位群に層別化した曝露量が高いほど、初回赤血球輸血までの期間が延長する傾向がみられた。曝露量の第 3 四分位群及び第 4 四分位群とエポエチンアルファ群（対照群）との間に顕著な差が認められるとともに、第 1 四分位群及び第 2 四分位群との間にも顕著な差が認められた。初回赤血球輸血までの期間の中央値は、エポエチンアルファ群で 42 日、第 1 四分位群で 21 日及び第 2 四分位群で 28.5 日であったのに対し第 3 四分位群で 652 日及び第 4 四分位群で 847 日であった。この差は、曝露量の第 1 四分位及び第 2 四分位の被験者で、用量漸増が認められていない Day 42 までに輸血を実施する割合が高かったことを反映していると考えられた。また、luspatercept 曝露群間でも、初回赤血球輸血までの時間に顕著な差が認められた。単変量解析では他の共変量を考慮しておらず、イベント発生日又は打ち切り日の daily Cavg によって曝露量を層別化しているため、Kaplan-Meier 曲線の差に対しては、患者のベースライン因子の違いの影響や、luspatercept の投与期間全体の曝露量が反映されない Cavg を使用している点で解釈に注意が必要である。



Approved v1.0

**Figure 2.12.3-1:** 初回投与から初回赤血球輸血までの期間の Kaplan-Meier 曲線




Cavg = daily average concentration; CI = confidence interval; NA = not applicable; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Numbers below the figure represent the number of subjects at risk.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.2.3-1

多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を実施し、ベースラインの疾患特性及び luspatercept 曝露量が初回の赤血球輸血イベントまでの期間に及ぼす影響を検討した。ベースライン時の赤血球輸血量及び BW が luspatercept 曝露量とともに最終モデルの共変量であったことから、RBC-TI の期間は赤血球輸血量が多くベースライン時の BW が低い被験者の方が短いことが示唆された（Table 2.12.3-1）。時間変動 Cavg の影響は有意ではなかった。

**Table 2.12.3-1:** 初回赤血球輸血までの期間に関する最終 Cox モデルのパラメータ推定値

| Parameter | Estimate | SE | HR | HR (95% CI) | P-Value[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Cavg of Luspatercept (µg/mL) | -0.0288 | 0.0625 | 0.972 | 0.86, 1.1 | 0.645 |
| Baseline RBC-T Burden (units/8 weeks) | 0.323 | 0.0626 | 1.38 | 1.22, 1.56 | <0.001 |
| Baseline Body Weight (kg) | -0.0201 | 0.0068 | 0.98 | 0.967, 0.993 | 0.00318 |

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; SE = standard error.
a P-value was obtained using the Wald test.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.2.3-2



Approved v1.0

### 2.12.4 有効性に関連する用量の評価

RBC-TI の維持に関連した用量評価を実施した。Week 1 から投与終了時までのいずれかの連続 12 週間で RBC-TI を達成した 121 例及び Week 1 から投与終了時までのいずれかの連続 24 週間で RBC-TI を達成した 94 例を解析対象とし、Hgb 値の変化量は不問とした。この解析では、12 週間又は 24 週間の RBC-TI 維持期間中に投与された用量で被験者を層別化し、RBC-TI の維持に必要な用量レベルを検討した。

RBC-TI を達成した Day 1 から Week 12 又は Week 24 に被験者に投与された用量の定義を Table 2.12.4-1 に示す。0.8 mg/kg、1 mg/kg、1.33 mg/kg 及び 1.75 mg/kg は単一用量（該当する mg/kg の用量）であった場合とし、「multiple increased」及び「multiple reduced」は RBC-TI 維持期間中に 1 段階以上の増量又は減量を行った場合と定義した。

**Table 2.12.4-1: 用量の定義**

| Dose Level | Potential Doses Received from Day 1 to Weeks 12 or 24 of RBC-TI |
|---|---|
| 0.8 mg/kg | Subject received 0.8 mg/kg only over the duration of RBC-TI |
| 1 mg/kg | Subject received 1 mg/kg only over the duration of RBC-TI |
| 1.33 mg/kg | Subject received 1.33 mg/kg only over the duration of RBC-TI |
| 1.75 mg/kg | Subject received 1.75 mg/kg only over the duration of RBC-TI. |
| Multiple reduced | Subject received 0.8 mg/kg and 1 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |
| | Subject received <0.8 mg, 0.8 mg/kg, and 1 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |
| Multiple increased | Subject received 0.8 mg/kg, 1 mg/kg, and 1.33 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |
| | Subject received 1 mg/kg and 1.33 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |
| | Subject received 1.33 mg/kg and 1.75 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |
| | Subject received 1 mg/kg, 1.33 mg/kg, and 1.75 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |
| | Subject received 0.8 mg/kg, 1 mg/kg, 1.33 mg/kg, and 1.75 mg/kg doses over the duration of RBC-TI |

Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.3.1-1

解析対象被験者における 12 週間及び 24 週間の RBC-TI 達成までの期間を Figure 2.12.4-1 に示す。

12 週間の RBC-TI 維持期間中に、121 例のうち 38.8%（47/121 例）が複数回の増量を行い、48.8%（59/121 例）が 1 mg/kg（開始用量）を超える用量の投与を受けた。同様に 24 週間の RBC-TI 維持期間中に、94 例のうち 44.7%（42/94 例）が複数回の増量を行い、53.2%（50/94 例）が 1 mg/kg を超える用量の投与を受けた。1 mg/kg のみであったのは 37.2%（35/94 例）であった（Table 2.12.4-2）。

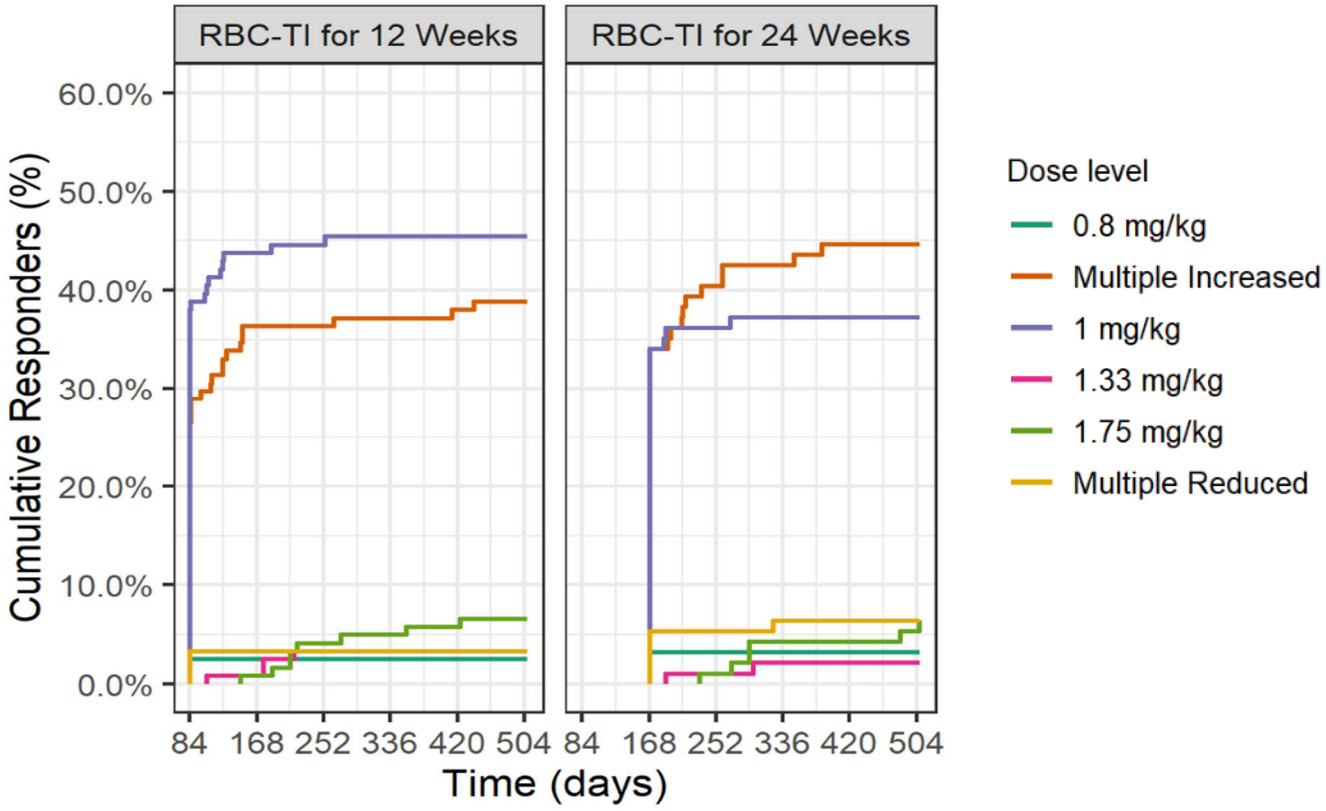
以上の結果から、半数以上の被験者で RBC-TI 維持期間の 12 週間又は 24 週間に 1 mg/kg を超える用量が投与されたことが明らかになった。また、複数回の増量を行った被験者の部分集団において



Approved v1.0

RBC-TI を維持した被験者の割合は経時的に増加しており（Figure 2.12.4-1）、増量が RBC-TI の維持に寄与することが示唆された。

**Figure 2.12.4-1:** 初回赤血球輸血非依存達成までの期間の用量別の累積達成割合の経時変化




RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Dose level refers to the number of dose levels received by the subject over the maintenance duration of the RBC transfusion period.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.3.1-1

**Table 2.12.4-2:** 有効性評価項目及び用量別のレスポンダー例数

| Endpoint | 0.8 mg/kg | 1.0 mg/kg | 1.33 mg/kg | 1.75 mg/kg | Multiple Increased | Multiple Reduced | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **RBC-TI for ≥ 12 consecutive weeks** | | | | | | | |
| N | 3 | 55 | 4 | 8 | 47 | 4 | 121 |
| % | 2.5% | 45.5% | 3.3% | 6.6% | 38.8% | 3.3% | 100.0% |
| **RBC-TI for ≥ 24 consecutive weeks** | | | | | | | |
| N | 3 | 35 | 2 | 6 | 42 | 6 | 94 |
| % | 3.2% | 37.2% | 2.1% | 6.4% | 44.7% | 6.4% | 100.0% |

Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.3.1-2



Approved v1.0

luspatercept 曝露量と、有効性及び用量漸増に影響を及ぼす可能性のあるベースラインの疾患特性を、Week 1～Week 24 の主要投与期に投与された最大用量別に検討した（Table 2.12.4-4）。本解析では、PPK モデルから推定した各被験者のパラメータに基づき、1 mg/kg を投与したときの AUCss を算出した。増量、減量及び投与延期による実際の luspatercept の血清中曝露量を反映させるため AUCavg24 も算出した。これら 2 つの AUC により、用量漸増を行ったとき（AUCavg24）と行わなかったとき（AUCss）の曝露量を比較した。

12 週間連続で RBC-TI を達成したレスポンダーのうち、過半数の被験者で最高用量 1.75 mg/kg が投与された。用量を漸増した患者では、用量を漸増しなかった患者と比較して AUCss の中央値が低かったが、用量漸増により AUCavg24 は増加した（Table 2.12.4-3）。より重度の疾患状態を示すベースラインを有する被験者の方が最大用量が高くなる傾向がみられ、IPSS-R Intermediate リスクの被験者の割合は、最大用量 1.75 mg/kg では 20.9%であったのに対し、最大用量 1 mg/kg 及び 1.33 mg/kg ではそれぞれ 18.2%及び 14.3%であった。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の割合は、最高用量 1.75 mg/kg では 31.3%であったのに対し、最高用量 1 mg/kg 及び 1.33 mg/kg ではそれぞれ 27.3%及び 28.6%であった。ベースラインの血清 EPO は、luspatercept の最高用量の増加に伴って増加した。また環状鉄芽球陰性被験者の割合は、最大用量グループ間で明らかな違いはなかった。

**Table 2.12.4-3: Week 1～Week 12 の用量漸増状況別 luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の要約（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Parameter | 1 mg/kg (N=33) | 1.33 mg/kg (N=21) | 1.75 mg/kg (N=67) | Total (N=121) |
|---|---|---|---|---|
| **AUCss (day•µg/mL)[a]** | | | | |
| Median [95 PI] | 195.71 [112.30, 283.50] | 189.24 [120.43, 245.20] | 168.27 [76.63, 241.33] | 185.58 [93.96, 273.18] |
| [min, max] | [99.56, 324.15] | [109.66, 253.75] | [58.42, 334.57] | [58.42, 334.57] |
| **AUCavg24 (day•µg/mL)** | | | | |
| Median [95 PI] | 176.14 [104.14, 281.66] | 190.21 [136.05, 285.23] | 203.35 [84.79, 344.90] | 193.41 [100.20, 318.19] |
| [min, max] | [99.56, 313.96] | [118.48, 300.74] | [56.97, 467.80] | [56.97, 467.80] |
| **Baseline EPO (U/L)** | | | | |
| Median [95 PI] | 33.02 [14.27, 251.91] | 69.67 [31.04, 435.72] | 76.25 [28.25, 320.62] | 64.71 [16.93, 310.62] |
| [min, max] | [7.80, 284.98] | [20.91, 495.77] | [10.09, 442.33] | [7.80, 495.77] |



Approved v1.0

**Table 2.12.4-3: Week 1～Week 12 の用量漸増状況別 luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の要約（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Parameter | 1 mg/kg (N=33) | 1.33 mg/kg (N=21) | 1.75 mg/kg (N=67) | Total (N=121) |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline IPSS-R** | | | | |
| Intermediate | 6 (18.2%) | 3 (14.3%) | 14 (20.9%) | 23 (19.0%) |
| Low | 20 (60.6%) | 15 (71.4%) | 47 (70.1%) | 82 (67.8%) |
| Very Low | 6 (18.2%) | 3 (14.3%) | 6 (9.0%) | 15 (12.4%) |
| Missing | 1 (3.0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.8%) |
| **Baseline ring sideroblast status** | | | | |
| No | 9 (27.3%) | 4 (19.0%) | 12 (17.9%) | 25 (20.7%) |
| Yes | 24 (72.7%) | 17 (81.0%) | 55 (82.1%) | 96 (79.3%) |
| **Baseline EPO category** | | | | |
| <=200 | 30 (90.9%) | 19 (90.5%) | 53 (79.1%) | 102 (84.3%) |
| >200 | 3 (9.1%) | 2 (9.5%) | 14 (20.9%) | 19 (15.7%) |
| **Baseline RBC-T Burden category** | | | | |
| <4 RBC units/8 weeks | 24 (72.7%) | 15 (71.4%) | 46 (68.7%) | 85 (70.2%) |
| >=4 RBC units/8 weeks | 9 (27.3%) | 6 (28.6%) | 21 (31.3%) | 36 (29.8%) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at the steady state; AUCavg24 = average AUC from Week 1 to Week 24; EPO = serum erythropoietin; IPSS-R = revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes risk assessment; N = number of subjects; 95 PI = 95% percentile interval (2.5th to 97.5th percentiles); RBC-T = red blood cell transfusion
a AUCss represents an initial steady-state AUC as calculated with 1 mg/kg as the starting dose.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.3.2-1

同様に、24 週間の RBC-TI を達成したレスポンダーにおいても過半数の被験者（51/94 例）で最高用量 1.75 mg/kg が投与された。用量を漸増した患者では、用量を漸増しなかった患者と比較して AUCss の中央値が低かったが、用量漸増により AUCavg24 は増加した（Table 2.12.4-4）。より重度の疾患状態を示すベースラインを有する被験者の方が、最大用量が高くなる傾向がみられ、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の割合は、最高用量 1.75 mg/kg では 27.5%、最高用量 1.33 mg/kg では 29.4%であったのに対し、最高用量 1 mg/kg では 23.1%であった。ベースラインの血清 EPO は、luspatercept の最高用量の増加に伴って増加した。また環状鉄芽球陰性被験者の割合は、最高用量グループ間で明らかな違いはなかった。



Approved v1.0

**Table 2.12.4-4: Week 1～Week 24 の用量漸増状況別 luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の要約（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Parameter | 1 mg/kg (N=26) | 1.33 mg/kg (N=17) | 1.75 mg/kg (N=51) | Total (N=94) |
|---|---|---|---|---|
| **AUCss (day·µg/mL)[a]** | | | | |
| Median [95 PI] | 205.72 [128.69, 288.38] | 199.23 [118.27, 246.91] | 168.27 [71.65, 243.20] | 188.78 [93.93, 276.48] |
| [min, max] | [111.22, 324.15] | [109.66, 253.75] | [58.42, 334.57] | [58.42, 334.57] |
| **AUCavg24 (day·µg/mL)** | | | | |
| Median [95 PI] | 180.24 [102.98, 286.74] | 211.26 [132.54, 288.33] | 203.35 [75.89, 344.38] | 197.63 [99.49, 319.15] |
| [min, max] | [100.20, 313.96] | [118.48, 300.74] | [56.97, 467.80] | [56.97, 467.80] |
| **Baseline EPO (U/L)** | | | | |
| Median [95 PI] | 32.81 [14.62, 240.39] | 67.86 [29.01, 241.86] | 75.68 [29.22, 302.52] | 58.72 [17.27, 288.29] |
| [min, max] | [7.80, 284.98] | [20.91, 435.72] | [10.09, 428.83] | [7.80, 435.72] |
| **Baseline IPSS-R** | | | | |
| Intermediate | 5 (19.2%) | 3 (17.6%) | 11 (21.6%) | 19 (20.2%) |
| Low | 17 (65.4%) | 12 (70.6%) | 34 (66.7%) | 63 (67.0%) |
| Very Low | 3 (11.5%) | 2 (11.8%) | 6 (11.8%) | 11 (11.7%) |
| Missing | 1 (3.8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (1.1%) |
| **Baseline ring sideroblast status** | | | | |
| No | 7 (26.9%) | 3 (17.6%) | 9 (17.6%) | 19 (20.2%) |
| Yes | 19 (73.1%) | 14 (82.4%) | 42 (82.4%) | 75 (79.8%) |
| **Baseline EPO category** | | | | |
| <=200 | 24 (92.3%) | 16 (94.1%) | 43 (84.3%) | 83 (88.3%) |
| >200 | 2 (7.7%) | 1 (5.9%) | 8 (15.7%) | 11 (11.7%) |
| **Base RBC-T Burden category** | | | | |
| <4 RBC units/8 weeks | 20 (76.9%) | 12 (70.6%) | 37 (72.5%) | 69 (73.4%) |



Approved v1.0

**Table 2.12.4-4: Week 1～Week 24 の用量漸増状況別 luspatercept 曝露量及び有効性に関連する重要な因子の要約（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Parameter | 1 mg/kg (N=26) | 1.33 mg/kg (N=17) | 1.75 mg/kg (N=51) | Total (N=94) |
|---|---|---|---|---|
| >=4 RBC units/8 weeks | 6 (23.1%) | 5 (29.4%) | 14 (27.5%) | 25 (26.6%) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUCss = AUC at the steady state; AUCavg24 = average AUC from Week 1 to Week 24; EPO = serum erythropoietin; IPSS-R = revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes risk assessment; N = number of subjects; 95 PI = 95% percentile interval (2.5th to 97.5th percentiles); RBC-T = red blood cell transfusion
a AUCss represents an initial steady-state AUC as calculated with 1 mg/kg as the starting dose given every 3 weeks.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.3.2-2

## 2.13 骨髄異形成症候群患者における luspatercept 曝露量と安全性との関係に関する併合解析（ACE-536-MPK-008）

安全性に関する E-R 解析では、luspatercept を 1 回以上投与され、PPK 解析で得られた luspatercept の個々の PK パラメータ推定値及び特定の安全性データの両方が得られた MDS-002 試験の被験者のみを含めた。グラフ中に表示したエポエチンアルファの投与を受けた被験者は、安全性の E-R 解析には含めていない。

TEAE には luspatercept の初回投与時から最終投与後 42 日までに発現した AE を含めた。また、Week 1～Week 48 に発現した最初の AE のみを含めた。安全性に関する E-R 解析は以下の 2 つの評価期間で実施した：

- Week 1～Week 6：同一被験者での増量不可の期間のみ。用量漸増の影響を受けない luspatercept 投与患者における安全性の E-R 関係を探索することを目的とする。
- Week 1～Week 48：同一被験者での増量が可能な期間を含む。

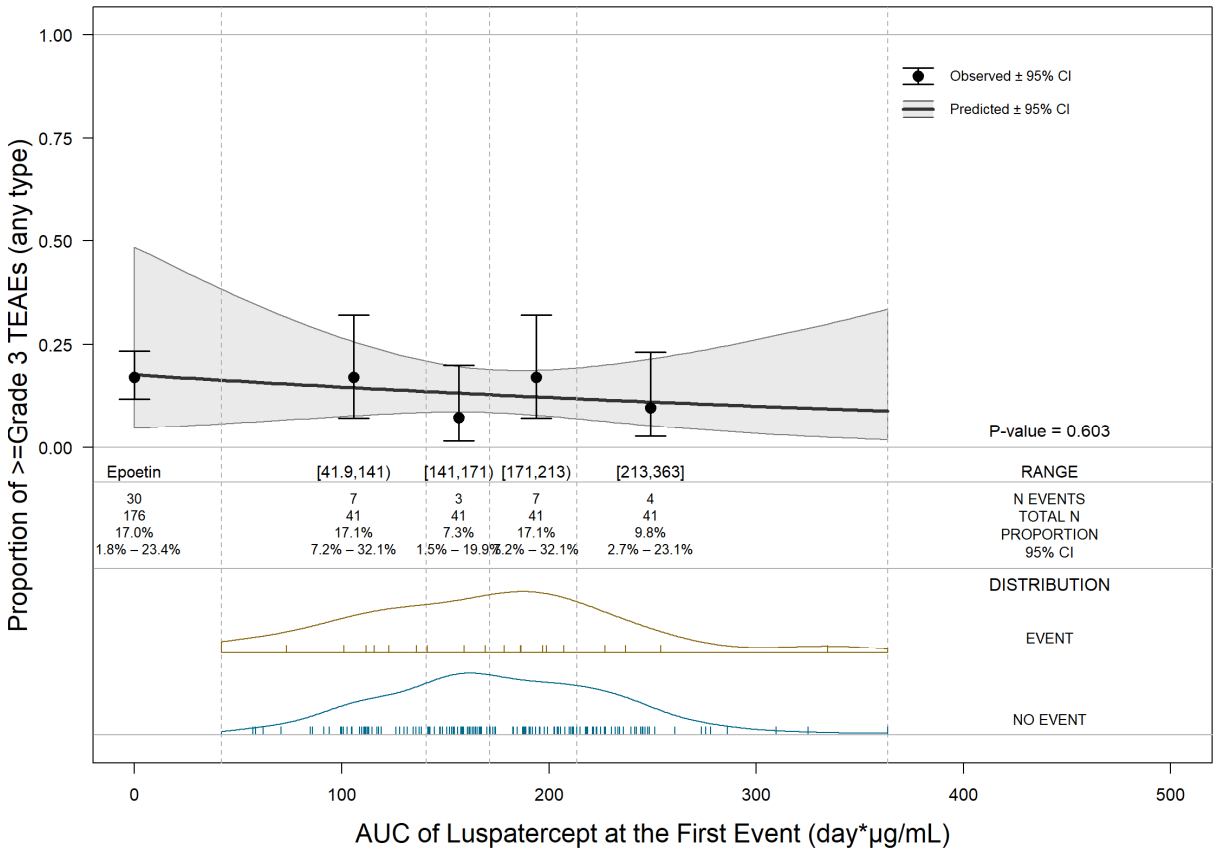
### 2.13.1 治験薬投与後に発現したグレード 3 以上の有害事象

Week 1～Week 6 では、luspatercept の曝露量（AUCAE）とグレード 3 以上の TEAE の発現割合との間に関連性は認められなかった（Figure 2.13.1-1）。Week 1～Week 48 では、luspatercept の曝露量が低いほどグレード 3 以上の TEAE の発現割合が高い傾向がみられたが、統計学的に有意ではなかった（Figure 2.13.1-2）。



Approved v1.0

**Figure 2.13.1-1:** **Week 1～Week 6 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積とグレード 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象発現割合との関連性（単変量解析）**

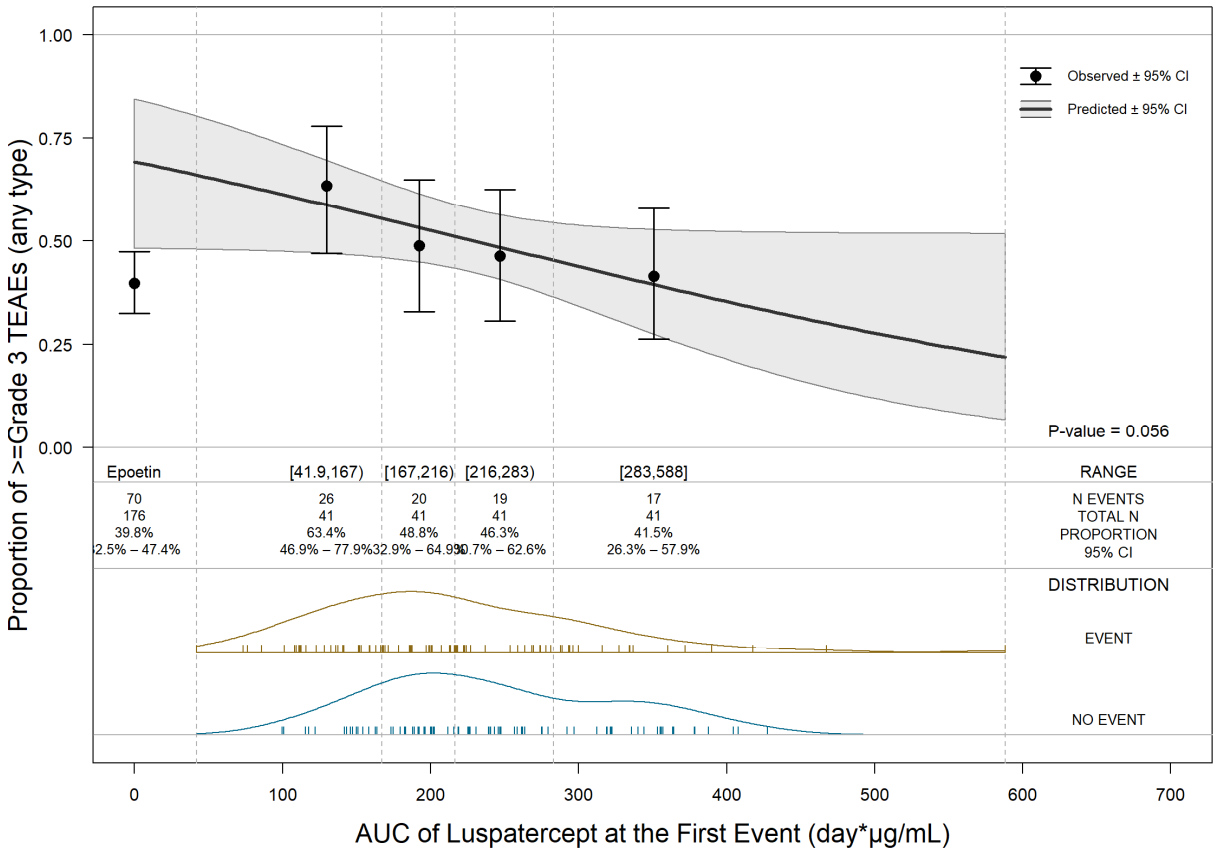



AUCAE = area under the concentration-time curve at time of event; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.4.1-1



Approved v1.0

**Figure 2.13.1-2:** **Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積とグレード 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象発現割合との関連性（単変量解析）**




AUCAE = area under the concentration-time curve at time of event; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.4.1-2

多変量ロジスティック回帰の結果、AUCavg はグレード 3 以上の TEAE の発現割合に対して統計学的に有意な因子ではなかった（Table 2.13.1-1）。この解析で統計学的に有意なリスク因子として特定された共変量はなかった。

**Table 2.13.1-1:** **Week 1～Week 48 のグレード 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象に関する最終モデルパラメータ推定値**

| | Estimate | SE | OR | 95% CI of OR | P-value[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | 0.0466 | 0.1596 | - | - | 0.770 |
| AUCavg (day•µg/mL) | -0.00355 | 0.00185 | 0.996 | (0.993, 1) | 0.056 |

AUCavg = average area under the concentration-time curve to the first event; CI = confidence interval; OR = odds ratio; SE = standard error
a P-value was obtained using the Wald test.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.4.1-1



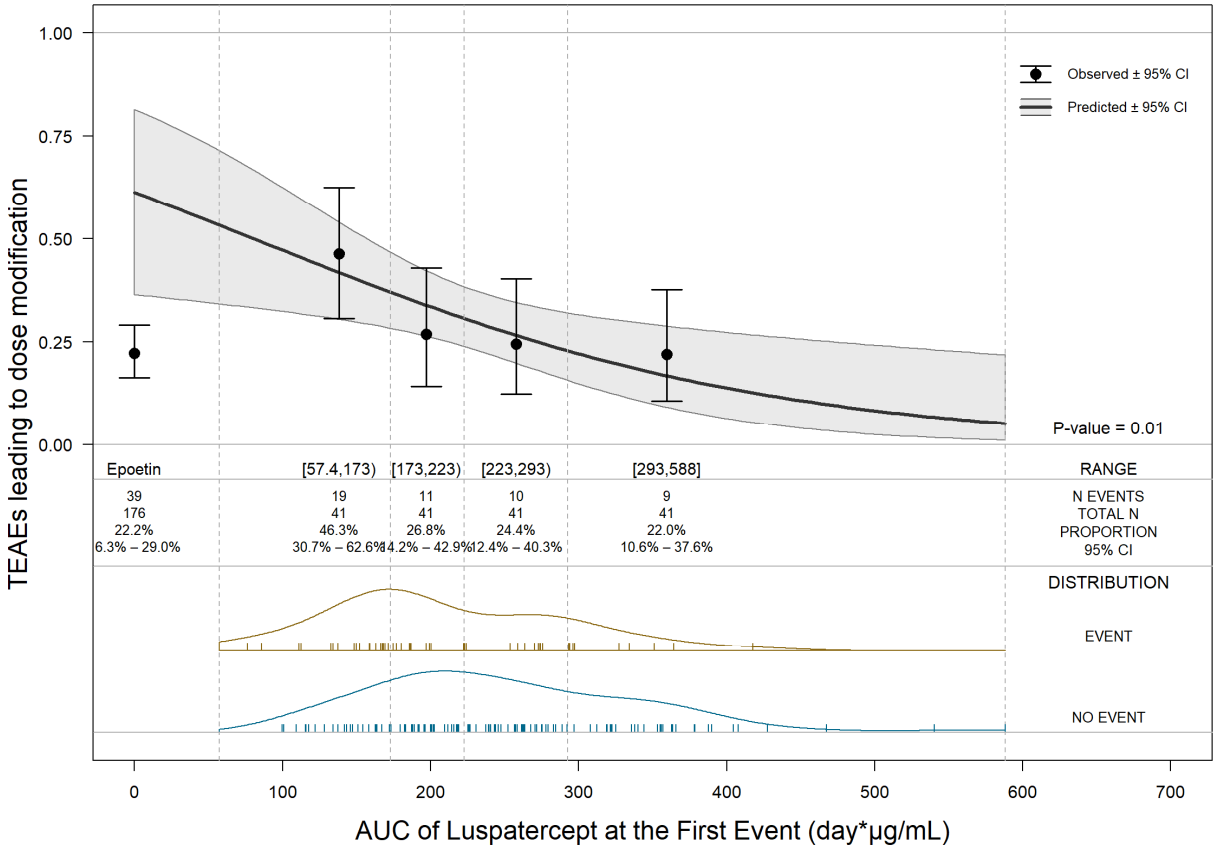
Approved v1.0

### 2.13.2 治験薬投与後に発現し用量調節に至った有害事象

Week 1～Week 6 では、luspatercept の曝露量と用量調節（減量、投与延期又は投与中止）に至った TEAE の発現割合との間に有意な関連性は認められなかった。

Week 1～Week 48 では、luspatercept の曝露量増加と用量調節に至った TEAE の発現割合との間に統計学的に有意な逆相関が認められた（Figure 2.13.2-1）。曝露量が高くなるにつれて用量調節に至った TEAE の発現割合が低下した具体的な理由は明らかでないが、ベースラインの疾患特性又は漸増レジメンの状況が不明であったためと考えられる。

**Figure 2.13.2-1:** **Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積と用量調節に至った治験薬投与後に発現した有害事象発現割合との関連性（単変量解析）**




AUCAE = area under the concentration-time curve at time of event; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event
The p-value of 0 refers to was rounded and corresponds to p-value of <0.001, reflective of a univariate regression between exposure and event.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.4.6-2



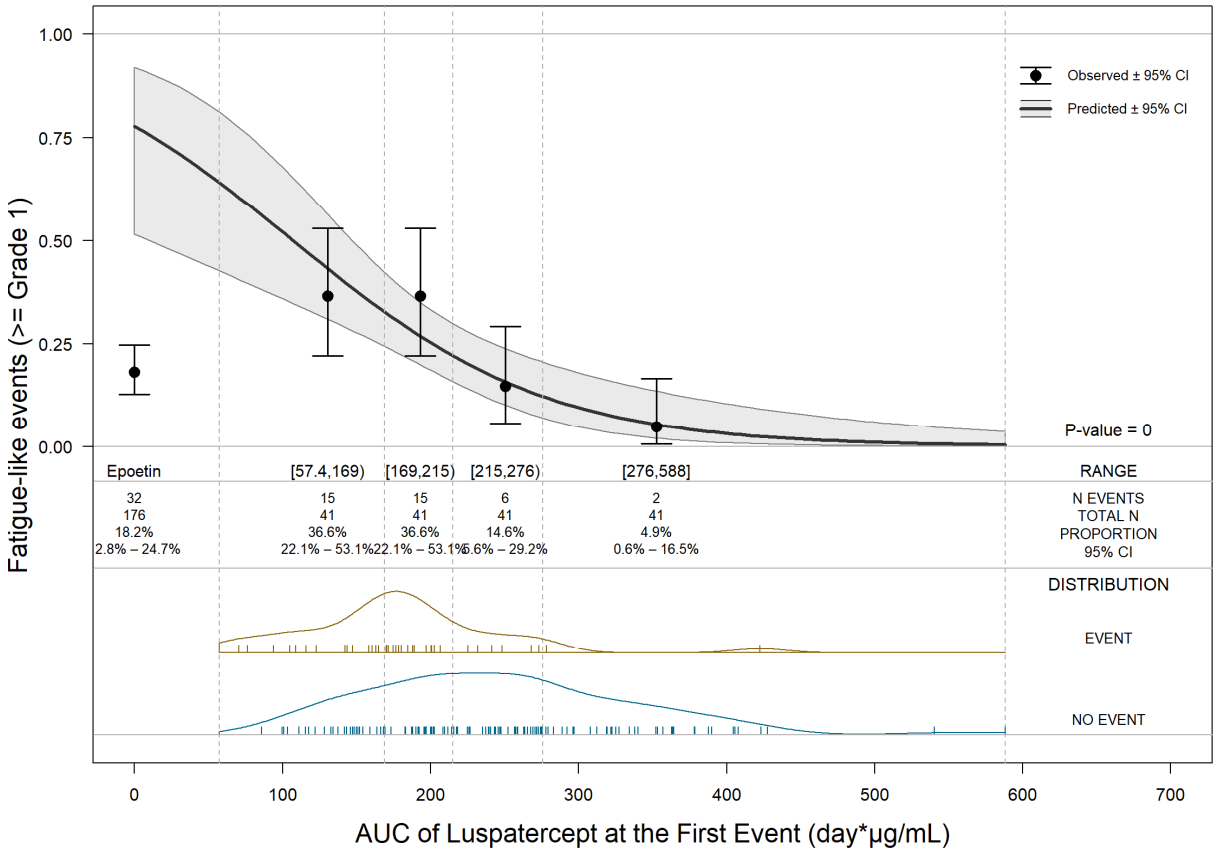
Approved v1.0

### 2.13.3 疲労様事象（全グレード）

Week 1～Week 6 では、luspatercept 曝露量と疲労又は無力症との間に関連性は認められなかった。

Week 1～Week 48 の探索的解析（Figure 2.13.3-1）では、luspatercept 曝露量増加と疲労の発現割合との間に全体的に負の関係が認められた。しかし、AUC の各四分位の間で疲労の発生割合に統計的な差は認められなかった。したがってこの傾向は、低い曝露量範囲においてより貧血の改善が十分でないために、貧血の一般的な症状である疲労様事象の発現割合が高くなった可能性が考えられた。

**Figure 2.13.3-1: Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積と疲労様事象（全グレード）発現割合との関連性（単変量解析）**




AE = adverse event; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event
The trend line represents a univariate regression corresponding to p-value of <0.001. This p-value was rounded during the generation of this figure and shown as 0.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.4.2-2

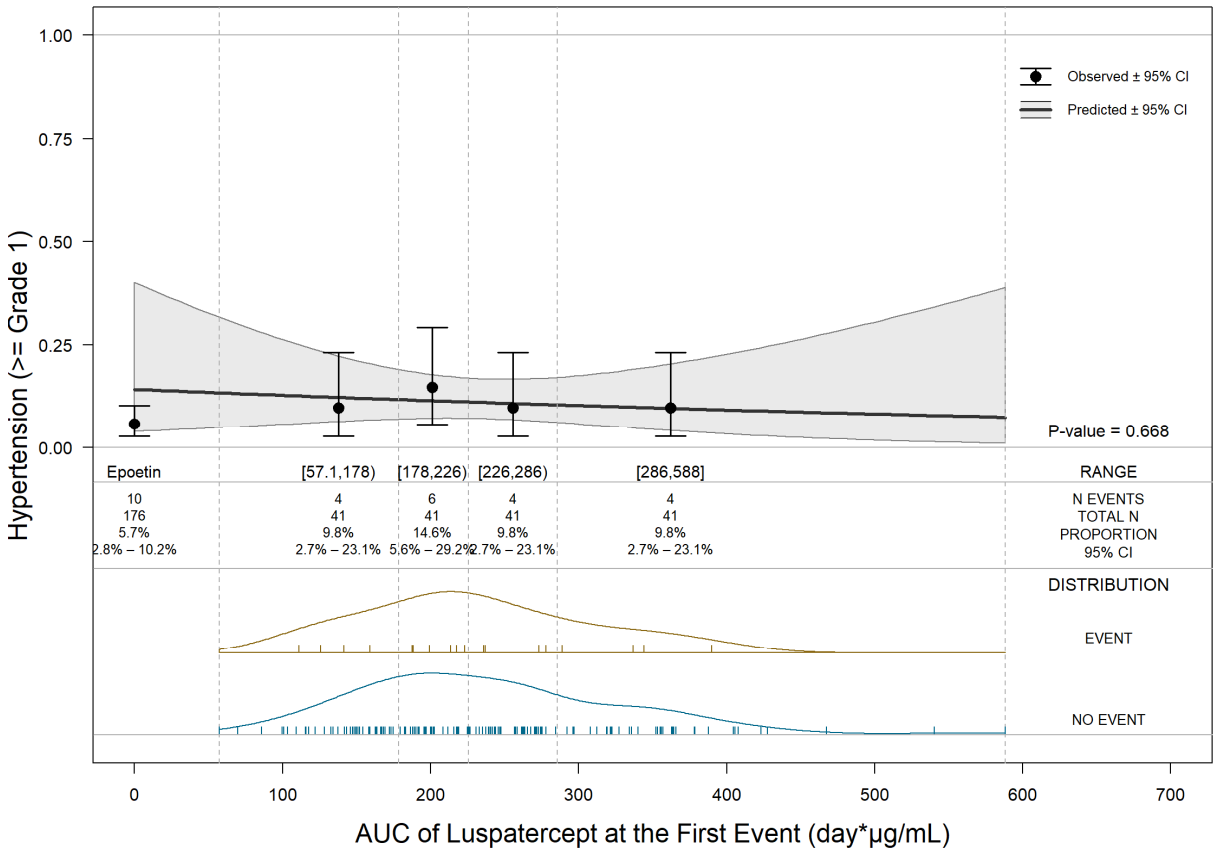
### 2.13.4 高血圧（全グレード）

Week 1～Week 6 及び Week 1～Week 48 のいずれにおいても、luspatercept 曝露量増加と高血圧の発現割合増加との間に統計学的な相関は認められなかった。Week 1～Week 48 のロジスティック回帰プロットを Figure 2.13.4-1 に示す。



Approved v1.0

**Figure 2.13.4-1:** **Week 1～Week 48 の luspatercept の有害事象発現時の濃度時間曲線下面積と高血圧（全グレード）発現割合との関連性（単変量解析）**




AUCAE = area under the concentration-time curve at time of event; CI = confidence interval; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Report ACE-536-MPK-008, Figure 5.4.4-1

### 2.13.5 治験薬投与後に発現したその他の有害事象

Week 1～Week 6 又は Week 1～Week 48 に発現した以下の AE との間に、統計学的に有意な E-R 関係は認められなかった。

- 骨痛様事象（骨痛、関節痛、全グレード）
- 浮動性めまい（全グレード）

## 3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 3.1 薬物動態

#### 3.1.1 吸収

luspatercept を SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ヒトでは評価されていない。いずれの試験対象集団においても、luspatercept は SC 投与後に緩徐に吸収され、血清中 Cmax はいずれの用量でも投与の約 7 日（3～21 日）後に認められた。PPK 解析では、循環血中への luspatercept の



Approved v1.0

吸収は検討した用量範囲で線形であり、吸収に対する SC 注射部位（上腕、大腿、腹部）による影響は有意ではなかった。

MDS 患者における血清中 luspatercept の Cmax 及び AUC は、0.125～1.75 mg/kg への用量増加にほぼ比例して増加した。Q3W で投与したとき、3 回目投与後の血清中 luspatercept 濃度は定常状態に達し、トラフ濃度の累積係数は約 1.5 であった。

luspatercept のいずれの製剤においても、試験した用量レベルにおいて血清中曝露量は同程度であることが示された（モジュール 2.7.1）。

### 3.1.2 分布

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

### 3.1.3 代謝、排泄及び消失

代謝及び排泄に関する試験は実施しなかった。luspatercept は、通常の異化作用により複数の組織内で低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられることから、消失は単一の臓器に依存しないと考えられる。luspatercept は分子量が大きく（76 kDa）、糸球体ろ過量のカットオフ閾値（約 65 kDa）を超えていることから、尿中には排泄されないと推察される。

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

### 3.1.4 内因性要因の影響

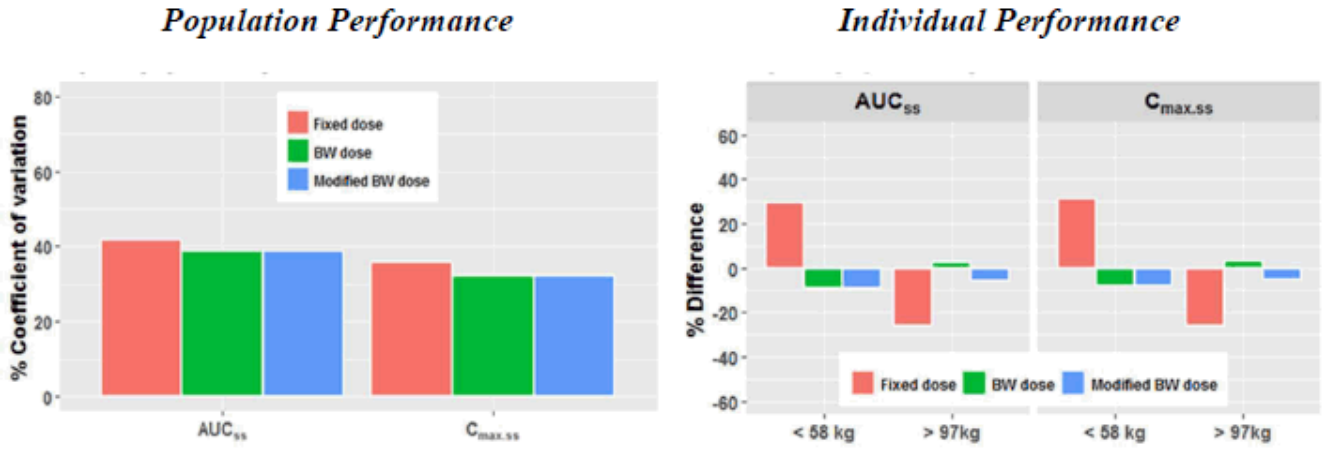
#### 3.1.4.1 体重

MDS 患者を対象とした PPK 解析（ACE-536-MPK-002）において、BW は luspatercept の CL/F 及び V1/F の統計学的に有意な共変量であった。モデルを用いたシミュレーションでは、BW に基づく投与法は、BW が軽い又は重い患者と BW が標準の患者の曝露量の差は 10%未満であったが、固定用量では、その差は 25～30%であった。このことから、BW に基づく投与法は、BW が極端に軽い又は重い患者における過剰曝露又は過小曝露のリスクが低くなり、固定用量よりもより適切な投与法であることが示された（Figure 3.1.4.1-1、右図）。この投与法は第 2 相試験及びレジストレーション試験の主要な治療期に用いられ、有効性及び安全性が検証された。さらに、この投与方法で得られた PK 及び E-R データについても検討されている。



Approved v1.0

**Figure 3.1.4.1-1:** 骨髄異形成症候群患者における血清中 luspatercept 曝露量のシミュレーション



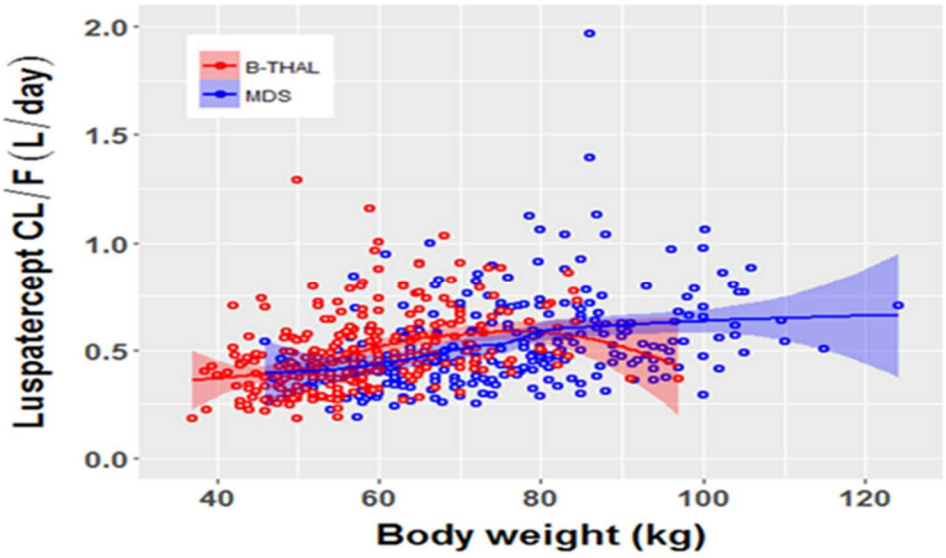

AUCss = area under the concentration-time curve at steady state; BW = body weight; Cmax.ss = maximum concentration at steady state; % difference = % difference in median exposure of the light or heavy subjects relative to the normal BW subjects.
Source: Report ACE-536-MPK-004, Figure 6 and Figure 7

最大投与量の上限設定ありの BW 換算用量（BW 96 kg、用量 1.75 mg/kg の場合の総用量である 168 mg を超えないように制限する）でのパフォーマンスは BW 換算用量と同程度であると予測されたが（Figure 3.1.4.1-1）、BW 96 kg の最大投与量に制限することでより保守的なものとなった。一部の進行中の臨床試験では、極端に重い BW が PK 及び安全性に及ぼす影響が明らかでない場合に、安全性上の予防措置としてこの投与法を用いた。96 kg でのカットオフは経験的に設定したものであるが、90 kg 超の BW の被験者では、BW と CL/F との関係が平坦であることを考慮すると、適切なカットオフであったと考えられる（Figure 3.1.4.1-2）。最大投与量制限ありの用量で得られた血清中 luspatercept 曝露量よりも低い血清中曝露量でプラトーに達したことから（Figure 3.3.1.1-1）、luspatercept の有効性は最大投与量の上限を設定することにより有意な影響を受けないと考えられる。しかしながら、最終的な PPK 解析及び E-R 解析の結果、BW 換算用量が適切であり、最大投与量の上限設定ありの BW 換算用量は不要であることが示唆された。



Approved v1.0

**Figure 3.1.4.1-2:　　体重とクリアランスとの関係**




B-THAL = β-thalassemia; CL/F = apparent clearance; MDS = myelodysplastic syndromes.
The solid line and shaded area denote the predicted mean trend and its 95% confidence interval (CI) from Loess regression. Circles denote the individual Bayesian estimates of CL/F from the final population PK model.
Source: Report ACE-536-MPK-004, Figure 5.

### 3.1.4.2　　腎機能

luspatercept は高分子化合物（約 76 kDa）であり、糸球体濾過のカットオフ値 69 kDa を超えることから、腎排泄される可能性は低いと考えられる。PPK 解析（ACE-536-MPK-008）において、個別化 eGFR（Modification of Diet in Renal Disease 法、mL/min）は CL/F に対する共変量であり、eGFR が低い患者ほど CL/F が低かった。しかし、eGFR が luspatercept の CL/F に及ぼす影響は大きくなく、PPK 解析で評価した eGFR 範囲（29.1～162 mL/min、中央値 79.3 mL/min）の 90 パーセンタイル範囲（45.4～121 mL/min）で CL/F の変動は標準値から 20%未満であった。よって、腎機能障害は luspatercept の消失に重大な影響を及ぼさないと予想され、luspatercept の PK に対する腎機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施しなかった。

MDS 患者における腎機能障害カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値を示す（Table 3.1.4.2-1）。腎機能障害カテゴリーは、個別化 eGFR が 90 mL/min 以上を正常腎機能、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満を軽度腎機能障害、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満を中等度腎機能障害、15 mL/min 以上 30 mL/min 未満を重度腎機能障害と定義した。luspatercept の AUCss の幾何平均値は、腎機能正常被験者と軽度腎機能障害被験者で同程度であった。中等度腎機能障害の被験者では、正常腎機能の被験者と比較して AUCss が約 28%高かった。これらの数値上の差は腎機能の影響に加え、他の共変量（BW、年齢等）の不均衡が原因と考えられた。曝露量と安全性との関連性がみられないことを考慮すると、腎機能障害患者におけるわずかな曝露量の増加に臨床的意義はないと考えられる（2.13）。安全性の部分集団解析では、eGFR 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満、60 mL/min/1.73m$^2$ 以上



Approved v1.0

90 mL/min/1.73m$^2$未満又は90 mL/min/1.73m$^2$以上の各カテゴリーにおける安全性プロファイルに大きな差は認められなかった（モジュール 2.7.4、5.1.5 項）。なお、重度の腎機能障害を有する被験者は1例のみであったため、重度腎機能障害のカテゴリーについては評価することができなかった。



Approved v1.0

**Table 3.1.4.2-1:** **骨髄異形成症候群患者における腎機能障害カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値**

| | **Normal (N = 161)** | **Mild (N = 199)** | **Moderate (N = 87)** | **Severe Renal Impairment (N=1)** | **Unknown (N=6)** | **Total (N=454)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.552 (41.1%) | 0.458 (40.2%) | 0.390 (41.3%) | 0.257 | 0.422 (31.8%) | 0.473 (42.9%) |
| V/F (L) | 10.1 (26.3%) | 9.47 (26.6%) | 9.18 (26.4%) | 4.68 | 9.66 (13.0%) | 9.60 (26.7%) |
| T-HALF (day) | 12.6 (30.1%) | 14.4 (30.8%) | 16.3 (29.5%) | 12.6 | 15.9 (32.3%) | 14.1 (31.7%) |
| Tmax (day) | 5.79 [3.42, 6.92] | 6.04 [3.29, 7.08] | 6.33 [4.13, 7.29] | 5.75 | 6.04 [5.50, 7.04] | 6.00 [3.29, 7.29] |
| Cmax (μg/mL) | 5.54 (20.1%) | 5.68 (20.4%) | 5.76 (19.4%) | 5.15 | 6.02 (12.0%) | 5.65 (20.0%) |
| Cmax.ss (μg/mL) | 8.72 (28.9%) | 9.60 (29.3%) | 10.5 (30.1%) | 7.98 | 10.8 (30.4%) | 9.45 (30.1%) |
| Cavg.ss (μg/mL) | 6.62 (36.3%) | 7.51 (36.2%) | 8.46 (36.3%) | 6.11 | 8.64 (36.9%) | 7.35 (37.4%) |
| AUCss (day•μg/mL) | 139 (36.3%) | 158 (36.2%) | 178 (36.3%) | 128 | 181 (36.9%) | 154 (37.4%) |

All predicted PK parameters reported here were predicted at the starting dose. Table displays median [minimum – maximum] for Tmax, and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.2-1



Approved v1.0

### 3.1.4.3 肝機能

治療用タンパクである luspatercept は肝臓を介して除去されないが、その代わり、全身に分布する細網内皮系によるタンパク分解異化作用によって主に除去されると考えられる。そのため、luspatercept の PK に対する肝機能障害の影響を評価するための臨床試験は実施しなかった。

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）では、患者の肝機能を NCI-ODWG 基準（軽度肝機能障害：総ビリルビンが ULN 以下で AST 若しくは ALT が ULN を超える、又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍を超え、ALT 若しくは AST は問わない；中等度肝機能障害：総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍を超え、ALT 又は AST は問わない；重度肝機能障害：総ビリルビンが ULN の 3 倍を超え、ALT 又は AST は問わない）に従って分類したところ、正常肝機能 299 例、軽度肝機能障害 124 例、中等度肝機能障害 30 例、重度肝機能障害 1 例であった（Table 3.1.4.3-1）。解析の結果、軽度～中等度の肝機能障害は luspatercept の PK に重大な影響を及ぼさないと考えられた。また肝機能障害のカテゴリー間で、luspatercept 曝露量及び PK パラメータ推定値に大きな差は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者は 1 例のみであったため、重度肝機能障害カテゴリーについては評価することができなかった。



Approved v1.0

**Table 3.1.4.3-1:** 骨髄異形成症候群患者における肝機能障害カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値

| Parameter | Normal (N = 299) | Mild (N = 124) | Moderate (N = 30) | Severe (N = 1) | Total (N=454) |
|---|---|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.460 (43.0%) | 0.497 (42.4%) | 0.520 (42.2%) | 0.485 | 0.473 (42.9%) |
| V/F (L) | 9.58 (26.7%) | 9.63 (27.5%) | 9.70 (24.5%) | 8.98 | 9.60 (26.7%) |
| T-HALF (day) | 14.4 (31.1%) | 13.4 (32.4%) | 12.9 (32.6%) | 12.8 | 14.1 (31.7%) |
| Tmax (day) | 6.04 [3.29, 7.29] | 5.90 [3.96, 7.25] | 5.94 [3.42, 6.67] | 5.75 | 6.00 [3.29, 7.29] |
| Cmax (μg/mL) | 5.66 (19.7%) | 5.59 (21.0%) | 5.76 (20.1%) | 6.44 | 5.65 (20.0%) |
| Cmax.ss (μg/mL) | 9.62 (29.8%) | 9.12 (31.1%) | 9.21 (28.3%) | 10.1 | 9.45 (30.1%) |
| Cavg.ss (μg/mL) | 7.53 (36.9%) | 7.02 (38.0%) | 7.02 (38.3%) | 7.76 | 7.35 (37.4%) |
| AUCss (day•μg/mL) | 158 (36.9%) | 147 (38.0%) | 147 (38.3%) | 163 | 154 (37.4%) |

All predicted PK parameters reported here were predicted at the starting dose. Table displays median [minimum – maximum] for Tmax, and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.2-2



Approved v1.0

### 3.1.4.4 年齢

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）から、年齢は CL/F の共変量であり、年齢の増加に伴って CL/F が低下することが予想された。PPK 解析で評価した年齢範囲（27～95 歳、中央値 72 歳）では、5～95 パーセンタイルの範囲で CL/F の変動は標準値から 20%以内であった。全年齢群を通じて PK パラメータ推定値及び曝露量に大きな差は認められなかった（Table 3.1.4.4-1）。安全性サブグループ解析の結果、64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上の被験者で安全性プロファイルに大きな違いはなかった（モジュール 2.7.4、5.1.1 項）。

**Table 3.1.4.4-1: 骨髄異形成症候群患者における年齢カテゴリー別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値**

| Parameter | ≤ 64 Years (N =86) | 65 to 74 Years (N = 182) | ≥ 75 Years (N = 186) | Total (N=454) |
|---|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.529 (33.8%) | 0.516 (45.6%) | 0.414 (39.8%) | 0.473 (42.9%) |
| V/F (L) | 9.54 (22.8%) | 9.78 (26.7%) | 9.46 (28.4%) | 9.60 (26.7%) |
| F-HALF (day) | 12.5 (26.5%) | 13.1 (32.8%) | 15.9 (28.5%) | 14.1 (31.7%) |
| Tmax (day) | 5.71 [4.13, 6.83] | 5.88 [3.29, 7.00] | 6.29 [3.75, 7.29] | 6.00 [3.29, 7.29] |
| Cmax (µg/mL) | 5.72 (17.6%) | 5.58 (21.5%) | 5.67 (19.7%) | 5.65 (20.0%) |
| Cmax.ss (µg/mL) | 8.92 (26.2%) | 9.00 (32.2%) | 10.2 (28.0%) | 9.45 (30.1%) |
| Cavg.ss (µg/mL) | 6.76 (32.2%) | 6.89 (40.3%) | 8.15 (33.9%) | 7.35 (37.4%) |
| AUCss (day•µg/mL) | 142 (32.2%) | 145 (40.3%) | 171 (33.9%) | 154 (37.4%) |

All predicted PK parameters reported here were predicted at the starting dose. Table displays median [minimum – maximum] for Tmax and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.2-3

### 3.1.4.5 人種・民族

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）によりアジア人と非アジア人の影響を比較評価したが、統計学的に有意な影響は認められなかった。人種／民族間で luspatercept の曝露量（CL/F 及び AUCss）に大きな差は認められなかった（Table 3.1.4.5-1）

**Table 3.1.4.5-1: 骨髄異形成症候群患者における人種・民族別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値**

| Parameter | White (N = 353) | Asian (N = 38) | Japanese[a] (N=21) |
|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.483 (42.0%) | 0.350 (34.8%) | 0.324 (23.1%) |
| V/F (L) | 9.72 (25.7%) | 7.84 (24.8%) | 7.89 (21.2%) |
| T-HALF (day) | 14.0 (32.2%) | 15.5 (28.1%) | 16.9 (15.7%) |
| Tmax (day) | 6.00 [3.29, 7.29] | 6.27 [4.13, 7.21] | 6.33 [5.71, 7.08] |
| Cmax (µg/mL) | 5.67 (20.1%) | 5.74 (18.3%) | 6.01 (20.3%) |



Approved v1.0

**Table 3.1.4.5-1:** **骨髄異形成症候群患者における人種・民族別の薬物動態及び曝露パラメータ推定値**

| Parameter | White (N = 353) | Asian (N = 38) | Japanese[a] (N=21) |
|---|---|---|---|
| Cmax.ss (µg/mL) | 9.45 (30.2%) | 10.1 (24.8%) | 11.1 (21.8%) |
| Cavg.ss (µg/mL) | 7.34 (37.7%) | 8.08 (30.7%) | 9.04 (23.3%) |
| AUCss (day•µg/mL) | 154 (37.7%) | 170 (30.7%) | 190 (23.3%) |

a Japanese subjects from Study ACE-536-MDS-003
All predicted PK parameters reported here were predicted at the starting dose. Table displays median [minimum – maximum] for Tmax, and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.2-4

Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS による貧血を有する患者を対象とした第 2 相試験（A536-03 試験）及び Very Low、Low 又は Intermediate リスクの 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とした第 2 相試験（MDS-003 試験）及び海外患者（A536-03 試験）で得られたノンコンパートメント解析による PK パラメータを示す（Table 3.1.4.5-2）。Cmax、Tmax 及び AUC21d の PK パラメータは、これまでに実施した MDS を対象とした臨床試験で得られた結果と大きく異ならなかった。AUC21d において、海外患者（A536-03 試験）と比べて日本人患者（MDS-003 試験）でやや高い傾向にあったが、その差は大きくはなかった。

**Table 3.1.4.5-2:** **骨髄異形成症候群患者における luspatercept のノンコンパートメント薬物動態パラメータの要約（A536-03 試験及び ACE-536-MDS-003 試験）**

| Dose (Cohort) | N | Cmax (µg/mL)[a] | Tmax (day)[b] | AUC21d (day•µg/mL)[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Japanese: MDS-003** | | | | |
| 1.00 mg/kg | 9 | 5.713 (29.27) | 7.921 (2.884 - 13.75) | 94.28 (29.31) |
| **Non-Japanese: A536-03** | | | | |
| 1.00 mg/kg (Expansion 2) | 49 | 5.86 (24.8) | 7 (6-21) | 83.5 (27.1) |
| 1.00 mg/kg (Expansion 3) | 9 | 4.85 (37.1) | 7 (7-11) | 67.8 (33.8) |

AUC = area under the concentration-time curve; AUC21d = AUC from time zero to 21 days; Cmax = maximum concentration observed in first treatment cycle; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; Tmax = time to reach Cmax
a Values for Cmax and AUC21d were reported as geometric mean (geometric CV%).
b Value for Tmax was reported as median (minimum to maximum).
Source: MDS-003 CSR, Table 9.2.1-1, A536-03 Final CSR, Table 36.

### 3.1.4.6 性別

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）から、luspatercept の PK 及び曝露量パラメータ推定値に性別による明らかな差は認められなかった（Table 3.1.4.6-1）。女性被験者 177 例及び男性被験者 277 例から得



Approved v1.0

られたデータを用いた PPK 解析では、性別は luspatercept の PK の有意な共変量として特定されなかった。したがって、性別による開始用量の調節は不要と考えられた。

**Table 3.1.4.6-1: 骨髄異形成症候群患者における性別ごとの薬物動態及び曝露パラメータ推定値**

| Parameter | Male (N = 277) | Female (N = 177) | Total (N=454) |
|---|---|---|---|
| CL/F (L/day) | 0.499 (40.1%) | 0.437 (45.8%) | 0.473 (42.9%) |
| V/F (L) | 10.2 (23.7%) | 8.78 (28.6%) | 9.60 (26.7%) |
| T-HALF (day) | 14.1 (31.7%) | 13.9 (31.8%) | 14.1 (31.7%) |
| Tmax (day) | 6.00 [3.29, 7.29] | 5.96 [3.96, 7.25] | 6.00 [3.29, 7.29] |
| Cmax (μg/mL) | 5.79 (19.3%) | 5.43 (20.6%) | 5.65 (20.0%) |
| Cmax.ss (μg/mL) | 9.72 (29.4%) | 9.05 (30.7%) | 9.45 (30.1%) |
| Cavg.ss (μg/mL) | 7.57 (37.0%) | 7.03 (37.5%) | 7.35 (37.4%) |
| AUCss (day•μg/mL) | 159 (37.0%) | 148 (37.5%) | 154 (37.4%) |

All predicted PK parameters reported here were predicted at the starting dose. Table displays median [minimum – maximum] for Tmax, and Geometric mean (CV%) for all other parameters.
Source: Report ACE-536-MPK-008, Table 5.1.5.2-6

### 3.1.4.7 アルブミン

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）から、アルブミンは luspatercept の CL/F に対する統計学的に有意な共変量であり、アルブミン値が高い被験者では CL/F が低いことが予想される。解析対象集団におけるアルブミン値の 5～95 パーセンタイル範囲（37.7～49.5 g/L）では、CL/F の標準値との比は 0.86～1.21 であった。

### 3.1.4.8 疾患特性

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）から、ベースラインの疾患特性［IPSS-R リスク、環状鉄芽球状態（陽性又は陰性）、血清 EPO 値（範囲：7.80～2920 U/L）、赤血球輸血量（範囲：0～43.4 単位／24 週）、Hgb 値（範囲：4.70～11.0 g/dL）］はいずれも luspatercept の PK に有意な影響を及ぼさなかったことから、MDS 患者における疾患重症度やリスクが luspatercept の PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。

### 3.1.4.9 抗薬物抗体

PPK 解析（ACE-536-MPK-008）により、CL/F に対する時間依存型共変量として ADA の状態（陽性又は陰性）を組み込むことで CL/F に対する ADA の影響を検討した（Figure 2.11.2-1）。ADA 陽性被験者の CL/F は、ADA 陰性被験者より約 25%高かった。しかしフルモデルでの共変量の検討では、ADA の影響は統計的に有意ではなかった（95% CI が 0 を含む）。



Approved v1.0

### 3.1.5 薬物相互作用

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

## 3.2 薬力学

### 3.2.1 ヘモグロビン反応

ベースライン時の赤血球輸血量が 8 週間あたり 4 単位未満の MDS 患者では、luspatercept による Hgb 値の増加は治療開始後 7 日以内に最大に達し、luspatercept の Cmax 到達時間との間に時間的な関連がみられた。Q3W の投与スケジュールでは、初回投与後に最も顕著な Hgb 増加が認められ、2 回目以降の投与では Hgb のさらなる増加は限定的であった。このような動態は、後期赤血球前駆細胞の成熟を促進し、初期赤血球前駆細胞の増殖には直接作用しないという、骨髄における luspatercept の作用モデルと一致している。治療用量レベル（0.75～1.75 mg/kg）では、増加した Hgb がベースライン値に戻るまでの期間は最終投与後約 6 週間であった。

### 3.2.2 心臓電気生理学

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

## 3.3 曝露-反応関係

### 3.3.1 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応・不耐容又は不適格又は治療歴を問わない骨髄異形成症候群（ACE-536-MPK-002）

#### 3.3.1.1 有効性及び安全性

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

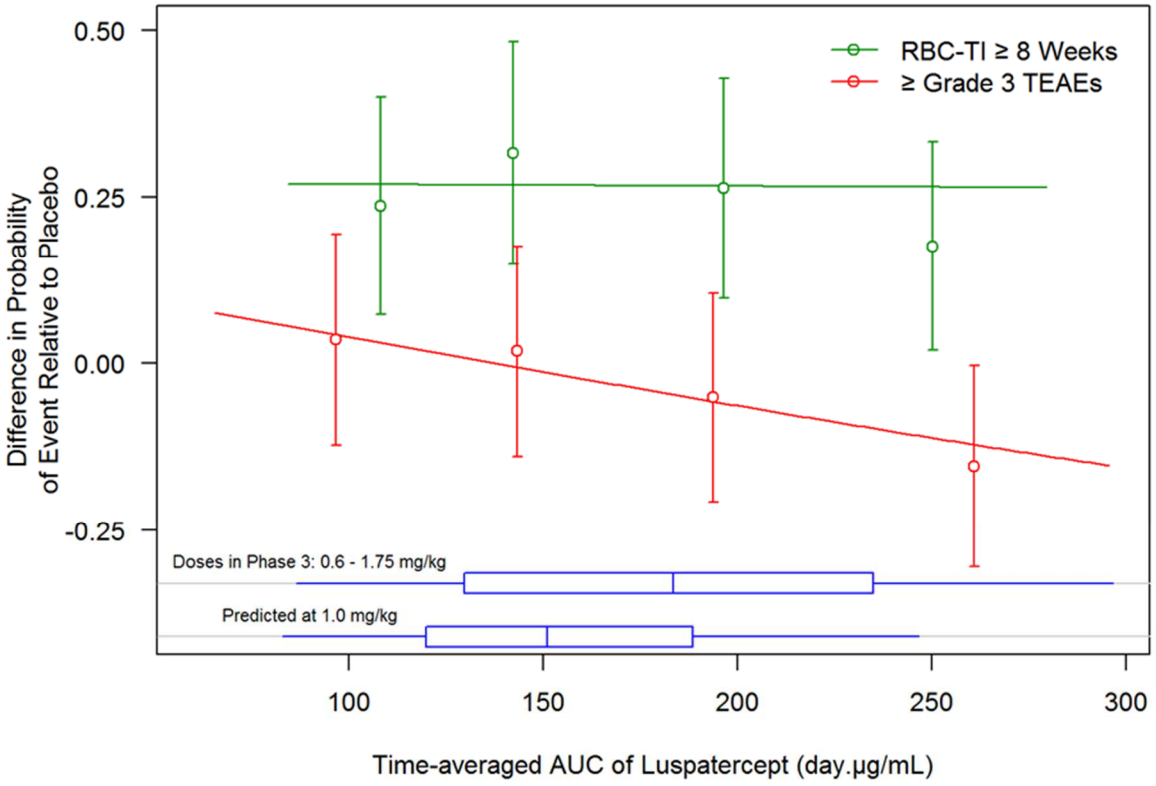
グレード 3 以上の TEAE が発現する割合は、luspatercept の AUC（最初の事象発現までの時間平均 AUC）の増加に伴い、特に長期投与期間中に顕著に低下した。luspatercept の AUC が増加しても、グレード 1 以上の特定の TEAE（無力症、骨痛、骨痛様事象、浮動性めまい、高血圧）の発現割合は増加しなかった。



Approved v1.0

luspatercept は第 3 相試験の用法・用量において広い治療域を示し、プラセボ効果を調整したとき、luspatercept の AUC が高い状態において有効性が飽和し、グレード 3 以上の TEAE が減少することが明らかとなった（Figure 3.3.1.1-1）。

**Figure 3.3.1.1-1:** **ベースライン時に赤血球輸血を必要とした骨髄異形成症候群患者における用量漸増投与レジメンでの luspatercept 治療域の実測値及び予測値**




AUC = area under the concentration-time curve; AUCavg = average AUC prior to the first event; AUCavg24 = average AUC for Week 1 to Week 24; AUCavg48 = average AUC for Week 1 to Week 48; AUCss = AUC at steady state; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The symbols and error bars represent the estimated difference in proportion relative to placebo (90% CI) of subjects who experienced the event, grouped by quartiles of the time-averaged AUC of luspatercept in serum and plotted at the median for each AUC quartile group (AUCavg24 is used for efficacy and AUCavg is used for safety).The lines represent the predicted placebo-adjusted probabilities from the final exposure-response models. Where the models include categorical covariates, the prediction is taken as the weighted average of the predictions for each combination of the categorical covariates, weighted by the relative frequency of each combination in the study population; where the models include continuous covariates, the prediction is taken at the median of the covariates. The horizontal box shows the distribution of the observed AUCavg48 in Study ACE-536-MDS-001 or predicted AUCss at 1 mg/kg. The interior bar represents the median, the two ends of the box represent the 25th and 75th percentiles, and the whiskers represent the 5th and 95th percentiles.
Source: Report ACE-536-MPK-002, Figure 54.



Approved v1.0

### 3.3.1.2 腎機能

MDS-001 試験の部分集団解析では、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者においても、8 週間以上の RBC-TI 又は mHI-E 達成の治療効果が示された（MDS-001 Final CSR、Figure 11 及び Figure 15）。また、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者は、腎機能が正常な被験者と同様に luspatercept による治療に反応することが示された（Table 3.3.1.2-1）。腎機能障害が有効性に直接影響を及ぼさないことは、曝露-有効性解析により裏付けられた。この解析において、luspatercept の曝露量の影響及びベースラインの重要なリスク因子を考慮すると、中等度の腎機能障害は有効性評価項目の達成割合に有意な影響を及ぼさなかった（2.6）。

**Table 3.3.1.2-1: 骨髄異形成症候群患者における腎機能カテゴリー別の luspatercept の有効性の要約**

| Efficacy endpoint | Normal Function | | Mild impairment | | Moderate Impairment | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Value | N | Value | N | Value |
| RBC-TI ≥ 8 weeks in Weeks 1-15, n (%) | 61 | 26 (42.6) | 106 | 33 (31.1) | 46 | 15 (32.6) |
| RBC-TI ≥ 8 weeks in Weeks 1-24, n (%) | 50 | 23 (46.0) | 72 | 25 (34.7) | 31 | 10 (32.3) |
| RBC-TI ≥ 12 weeks in Weeks 1-24, n (%) | 50 | 17 (34.0) | 72 | 19 (26.4) | 31 | 7 (22.6) |
| mHI-E in Week 1-24, n (%) | 50 | 27 (54.0) | 72 | 36 (50.0) | 31 | 18 (58.1) |
| Reduction in RBC units transfused in Weeks 1-15, mean (95% CI) | 61 | -3.8 (-5.0, -2.7) | 103 | -2.5 (-3.5, -1.4) | 45 | -4.1 (-5.5, -2.8) |
| Reduction in RBC units transfused in Weeks 1-24, mean (95% CI) | 50 | -7.2 (-9.2, -5.2) | 70 | -5.1 (-7.1, -3.2) | 31 | -8.3 (-10.7, -5.9) |

CI = confidence interval; HI-E = hematologic improvement – erythroid like response during the first 15 weeks; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response per International Working Group; N = number of subjects; n = number of responders; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence.
Only subjects with a starting dose ≥ 1 mg/kg are included
Source: Report ACE-536-MPK-002, ad-hoc analyses for luspatercept Module 2.7.2-MDS (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

曝露-安全性解析において、曝露量の影響及びベースライン時の重要なリスク因子を考慮すると、血清中 luspatercept 曝露量の増加はグレード 3 以上の TEAE を増加させなかった。また、腎機能障害はグレード 3 以上の TEAE との有意な関連を示さなかった（2.7）。したがって軽度～中等度の腎機能障害を有する患者に対して、投与開始時の用量調整は不要と考えられた。

### 3.3.1.3 肝機能

ベースラインの総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（又は NCI-ODWG 基準に基づく中等度及び重度の肝機能障害）の患者は、総ビリルビンが低値の患者と比較して曝露量の幾何平均値は同程度であったが（Table 3.1.4.3-1）、有効性はより良好であった（Table 3.3.1.3-1）。この所見は、曝露-有効性解析によっても裏付けられており、luspatercept 曝露量とベースライン時の有意なリスク因子の影響を考



Approved v1.0

慮すると、ベースライン時の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えていた luspatercept 投与群が 8 週間以上の RBC-TI（Table 2.6.3-1）、12 週間以上の RBC-TI（Table 2.4.3.3-2）、mHI-E（Table 2.4.3.4-1）を達成する割合は統計学的に高かった。高ビリルビンの影響は、無効造血及び溶血の亢進の結果、ビリルビン増加をきたしている可能性がある患者の部分集団において luspatercept はより有効である可能性を示唆しているが、さらなる検証が必要と考えられる。

**Table 3.3.1.3-1: 骨髄異形成症候群患者における NCI-ODWG による肝機能分類別（ベースラインの総ビリルビン）の luspatercept の有効性の要約**

| Efficacy endpoint | Normal/Mild Impairment Baseline BIL ≤ 1.5 x ULN | | Moderate/Severe Impairment Baseline BIL > 1.5 x ULN | |
|---|---|---|---|---|
| | N | Value | N | Value |
| RBC-TI ≥ 8 weeks in Weeks 1-15, n (%) | 193 | 64 (33.2) | 20 | 10 (50.0) |
| RBC-TI ≥ 8 weeks in Weeks 1-24, n (%) | 140 | 50 (35.7) | 13 | 8 (61.5) |
| RBC-TI ≥ 12 weeks in Weeks 1-24, n (%) | 140 | 36 (25.7) | 13 | 7 (53.8) |
| mHI-E in Weeks 1-24, n (%) | 140 | 69 (49.3) | 13 | 12 (92.3) |
| Reduction in RBC units transfused in Weeks 1-15, mean (95% CI) | 189 | -3.0 (-3.7, -2.3) | 20 | -5.1 (-7.3, -2.9) |
| Reduction in RBC units transfused in Weeks 1-24, mean (95% CI) | 138 | -6.1 (-7.4, -4.9) | 13 | -10.4 (-15.7, -5.1) |

BIL = total bilirubin; CI = confidence interval; mHI-E = Modified hematologic improvement – erythroid response per international working group; N = number of subjects; n = number of responders; NCI-ODWG = National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; ULN = upper limit of normal
Only subjects with a starting dose ≥ 1 mg/kg are included.
Source: Report ACE-536-MPK-002, ad-hoc analyses for luspatercept Module 2.7.2-MDS (Technical Report/Memorandum for Ad-hoc Analyses for Module 2.7.2).

曝露-安全性解析において、曝露量及びベースライン時の重要なリスク因子の影響を考慮すると、血清中 luspatercept 曝露量の増加はグレード 3 以上の TEAE を増加させなかった。また、肝機能障害はグレード 3 以上の TEAE との有意な関連を示さなかった（2.7）。

したがって NCI-ODWG 基準で定義された軽度～重度の肝機能障害を有する患者において、肝酵素値（ALT 又は AST）が ULN の 3 倍未満の場合は、投与開始時の用量調整は不要と考えられた。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上の患者については、臨床データが不十分であるため推奨用量は確立されていない。

### 3.3.1.4 年齢

第 3 相試験（MDS-001 試験）の曝露-有効性の多変量解析では、高齢であるほど RBC-TI を達成する可能性が低下すると考えられたが（Table 2.4.3.3-1 及び Table 2.4.3.3-2）、A536-03 試験と MDS-001 試験を併合した曝露-有効性解析では年齢の影響が認められなかったことから、この影響は重要なもの



Approved v1.0

ではないと考えられた。さらに、有効性に関する部分集団解析では、いずれの年齢群においてもプラセボを上回る luspatercept の治療効果が認められた（MDS-001 Final CSR、Figure 11 及び Figure 13）。

曝露-安全性解析において、高年齢はグレード 3 以上の TEAE の高い発現割合及び事象発現までの時間が短いことに関連する唯一のベースラインリスク因子であることが特定された。この影響は曝露量との関連はなく、曝露量の増加に伴いグレード 3 以上の TEAE が増加することはなかった。

プラセボ群においても、年齢増加に伴う RBC-TI 達成割合の低下（MDS-001 Final CSR、Table 14.2.1.5 及び Table 14.2.1.6）及び 65 歳以上での TEAE 発現割合の増加傾向（MDS-001 Final CSR、Table 14.3.1.10.d）が認められていることから、上述の年齢の影響は luspatercept 投与のみが原因ではないと考えられた。

以上より、PK、有効性、安全性及び E-R のデータから、年齢に基づく開始用量の調節は不要と考えられた。

### 3.3.2 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のない骨髄異形成症候群患者（ACE-536-MPK-008）

#### 3.3.2.1 有効性

- Week 1～Week 24 でのベースラインから平均 1.5 g/dL 以上の Hgb 上昇を伴う 12 週間以上の RBC-TI の達成は、開始用量 1 mg/kg から用量漸増を行わなかった被験者では正の E-R の関係が認められた。E-R 関係の傾向は低曝露量範囲でより明らかであり、高曝露量範囲で有効性は最大反応率付近に達した。用量漸増レジメンでの投与（1～1.75 mg/kg）を行った被験者を含む試験集団全体では明らかな E-R 関係が認められなかったことから、個々の被験者において luspatercept は最大有効曝露量に到達しているか又は漸増投与レジメンにより最大有効曝露量に到達していることが示唆された。
  - ベースラインの輸血量、ベースラインの血清 EPO 値、環状鉄芽球の状態が主要評価項目を達成する割合に対する統計学的に有意な予測因子であった。
- Week 1～Week 24 までの 24 週間の RBC-TI 達成についても同様に、開始用量 1 mg/kg から用量漸増を行わなかった被験者で正の E-R 関係が認められ、高曝露量範囲で有効性は最大反応率付近に達した。用量漸増レジメンでの投与（1～1.75 mg/kg）を行った被験者を含む試験集団全体では、E-R 関係はほぼ平坦であったことから、用量漸増により個々の被験者で最大有効曝露量付近に到達したことが示唆された。
  - ベースラインの赤血球輸血量、ベースラインの血清 EPO 値、ベースラインの BW が評価項目の達成割合に対する統計的に有意な予測因子であった。
- 1～1.75 mg/kg の漸増投与法により RBC-TI が達成されたが、luspatercept の曝露量と初回赤血球輸血までの期間との間には関連性は認められなかった。
  - ベースラインの輸血量及び BW が RBC-TI の期間に影響を及ぼすベースライン特性として特定された。
- 有効性に関連する用量の評価



Approved v1.0

– 用量漸増レジメンにより RBC-TI の期間が延長し、12 週間以上の RBC-TI を達成した 121 例のうち 38.8%（47/121 例）で複数回の増量が行われた。また、48.8%（59/121 例）が RBC-TI の期間中に 1 mg/kg（開始用量）を超える用量が投与されていた。同様に、24 週間の RBC-TI 達成例 94 例のうち 44.7%（42/94 例）で複数回の増量が行われた。また、53.2%（50/94 例）が RBC-TI の期間中に 1 mg/kg を超える用量が投与されていた。これらの結果から、十分な有効性を維持するため用量漸増を行うことが支持される。
– より高い最大用量レベルが投与された被験者において、ベースラインの血清 EPO 値及び赤血球輸血量からより重度の疾患状態にある被験者の割合が高かったことから、疾患の重症度が高い患者に対して増量による臨床的ベネフィットが示唆された。最高用量間で環状鉄芽球陰性患者の割合に大きな差は認められなかった。

#### 3.3.2.2 安全性

- Week 1～Week 6 での疲労、無力症、骨痛、関節痛、高血圧又は浮動性めまい（全グレード）の発現割合について、統計学的に有意な E-R 関係は認められなかった。また、グレード 3 以上の TEAE 又は用量調節に至った TEAE についても統計学的に有意な E-R 関係は認められなかった。
- Week 1～Week 48 での骨痛、関節痛、高血圧及び浮動性めまい又はグレード 3 以上の TEAE について、統計学的に有意な E-R 関係は認められなかった。
- Week 1～Week 48 での疲労又は無力症、用量調節に至った TEAE との間に統計学的に有意な負の E-R 関係が認められたが、同一被験者での増量が行われない Week 1～Week 6 では有意な E-R 関係は認められなかったことから、これらの TEAE の発現割合の低下にはベースラインの疾患特性や疾患進行の状況の不均衡が影響している可能性がある。

## 4 特別な試験

### 4.1 免疫原性

血清中の ADA を、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ、エピトープ特異性及び中和活性の評価により検討した。詳細についてはモジュール 2.7.1 に要約する。

はじめに、バリデートされた電気化学発光免疫測定法により血清中の ADA の有無をスクリーニングした。スクリーニングアッセイで陽性の可能性が判定された試料に対して免疫競合アッセイを行い、luspatercept に対する結合特異性を確認した。確認アッセイが陽性の場合、試料中の ADA レベルを半定量し、抗体価として報告した。さらに確認アッセイが陽性と判定された検体は、免疫競合アッセイによりヒトアクチビン受容体 IIB 型（ActRIIB）の修飾型細胞外ドメイン（ECD）である luspatercept のリガンド結合領域に対する ADA の特異性及びヒト ActRIIB の非修飾型 ECD との ADA の交差反応の可能性を評価した。

陽性が確認された試料はさらに NAb アッセイで評価し、バリデートされた酵素免疫測定法を用いて、ADA が [redacted] 相互作用に干渉する能力を評価した。特異性試験で交差反応性陽性と判定された試料は、バリデートされた酵素免疫測定法に基づく 2 回目の NAb 分析で評価した。この



Approved v1.0

NAb 分析は、ADA が融合タンパクの非修飾型 ECD 領域への[redacted] の結合を阻害する能力を評価するようにデザインされた。

すべての第 2 相及び第 3 相臨床試験で同じ分析法を用いた。

### 4.1.1 抗薬物抗体アッセイの特異度と感度

ADA アッセイで選択した陽性対照は、抗原としてヒト ActRIIB の改変型又は内因性の ECD のいずれかを用いて開発した（Table 4.1.1-1）。スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び中和活性の評価では陽性対照としてポリクローナル抗体を使用し、異なる luspatercept のエピトープを認識できるようにした。第 2 相及び第 3 相試験で用いたスクリーニングアッセイの感度は良好であった（100 ng/mL 未満）。交差反応性 NAb アッセイには陽性対照としてモノクローナル抗体のみを使用したため、アッセイの感度は低かった。

**Table 4.1.1-1: 抗薬物抗体アッセイの特異性と感度**

| Screening/confirmation | Positive Control | Antigen of Positive Control | Assay Sensitivity |
|---|---|---|---|
| Screening/confirmation | Goat polyclonal anti-human ActRIIB antibody | Natural ECD of human ActRIIB | 26.1 to 167 ng/mL [a] |
| Neutralizing luspatercept | Chicken polyclonal anti-luspatercept antibody | Modified ECD of human ActRIIB | 912 ng/mL |
| Neutralizing ActRIIB-ECD-Fc | Mouse monoclonal anti-human ActRIIB antibody | Natural ECD of human ActRIIB | 3681 ng/mL |

ActRIIB-ECD-Fc = a fusion protein joining the natural ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G.
a 26.1 to 41.7 ng/mL in method validation addendums 2 and 3 with multiple reagent lot changes, which have been used for all Phase 2 and 3 studies.
Source: モジュール 5.3.1.4.4、5.3.1.4.5、5.3.1.4.6、5.3.1.4.7、5.3.1.4.9 及び 5.3.1.4.10.

スクリーニングアッセイのカットポイントは、擬陽性率が 5%となるように統計学的に設定した。luspatercept に対する結合特異性及びリガンド結合領域（ヒト ActRIIB の修飾型 ECD の）特異性確認のカットポイントは信頼度 99.9%となるように統計学的に決定した。中和活性のアッセイのカットポイントは、偽陽性率 5%となるように統計学的に設定した。

### 4.1.2 抗薬物抗体アッセイの薬剤耐性

初期のスクリーニングアッセイは、陽性対照 0.5 µg/mL に対して luspatercept 最大 0.1 µg/mL まで、陽性対照 16 µg/mL に対して luspatercep は最大 10 µg/mL までの薬剤の干渉を受けないことが示されており、luspatercept が低い用量（0.25 mg/kg 以下）で検討された第 1 相試験（A536-02 試験）で使用された。複数の試薬ロットを変更した修正スクリーニングアッセイでは、luspatercept 最大 1 µg/mL（0.5 µg/mL 陽性対照）及び最大 50 µg/mL（16 µg/mL 陽性対照）までの薬剤の干渉を受けず、第 2 相及び第 3 相試験で使用された。中和活性のアッセイは遊離の luspatercept の存在に対する感度がより高かったが、薬剤の存在下でも陽性試料の反応は陽性のまま変わらなかった（Table 4.1.2-1）。



Approved v1.0

**Table 4.1.2-1:** 抗薬物抗体アッセイの薬剤耐性

| Assay | Positive Control (µg/mL) | Free Drug Interference (µg/mL) |
|---|---|---|
| Screening (original and addendum 1), for Phase 1 study only | 0.5 | > 0.1 |
| | 16 | > 10 |
| Screening (addendums 2 and 3), for all Phase 2 and Phase 3 studies | 0.5 | > 1 |
| | 16 | > 25 to 50 |
| Neutralizing luspatercept, for all Phase 2 and Phase 3 studies | 15 | ≥ 0.01; the overall response remains positive |
| | 100 | ≥ 0.01; the overall response remains positive |
| Neutralizing ActRIIB-ECD-Fc, for all Phase 2 and Phase 3 studies | 6.25 | ≥ 50 |
| | 20 | ≥ 50 |

ActRIIB-ECD-Fc = a fusion protein joining the natural ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G.
Source: モジュール 5.3.1.4.4、5.3.1.4.5、5.3.1.4.6、5.3.1.4.7、5.3.1.4.9 及び 5.3.1.4.10

## 4.2 臨床評価計画

### 4.2.1 血清中抗薬物抗体の検体採取

血清中の ADA を評価するための血液検体を、各臨床試験のすべての被験者から、ベースライン時（初回投与前）、投与期間中の薬物濃度が最も低くなると予想される時点（トラフ濃度）及び血清中 luspatercept 濃度が ADA 分析に及ぼす影響が最小限になると考えられる追跡調査期間中（通常、最終投与から 2～6 ヵ月後）に定期的に採取した（Table 4.2.1-1）。A536-03 試験では ADA の存在と AE との関連は認められなかったため、ADA の試料採取期間は第 3 相試験（MDS-001 試験）の初回投与から 1 年を上限とした。追跡調査期間の ADA 検体は、中間解析のカットオフ日以降も投与が継続された又は最大採取期間である一年間に達したため、被験者全例から採取することはできなかった。

**Table 4.2.1-1:** 各臨床試験の luspatercept 濃度及び抗薬物抗体評価のための検体採取スケジュール

| Study (Population) | Visits for PK Sampling | Visits for ADA Sampling |
|---|---|---|
| A536-02<br>(healthy post-menopausal women) | D1 (pre-dose, 3 and 6 h postdose), D3, D5, D8, D15 (pre-dose, 3 and 6 hours postdose), D22, D29, D43, D57/EOT, D71 | D1, D29, D57/EOT, D71, D127 |
| A536-03<br>(Myelodysplastic syndromes) | C1D1, C1D8, C1D11, C1D15, C2D1, C2D8, C4D1, C5D1, C5D8, C5D15, EOT, follow-up, and EOS. | C1D1, C4D1, EOT, and EOS.<br>Additional follow-up if applicable[a]. |
| A536-05<br>(Myelodysplastic syndromes) | Once every 4 cycles (C1D1, C5D1, C9D1, C13D1, C17D1, etc.) EOT and EOS. | Once every 4 cycles (C1D1, C5D1, C9D1, C13D1, C17D1, etc.) and EOS.<br>Additional follow-up if applicable[a]. |



Approved v1.0

**Table 4.2.1-1:** 各臨床試験の luspatercept 濃度及び抗薬物抗体評価のための検体採取スケジュール

| Study (Population) | Visits for PK Sampling | Visits for ADA Sampling |
|---|---|---|
| ACE-536-MDS-001<br>(Myelodysplastic syndromes) | On treatment: C1D1, C1D8, C1D15, C2D1, C4D1, C5D8, C6D1, C8D1, and Week 25; then, once every 4 cycles and EOT.<br>Posttreatment: once every 12 weeks.<br>Maximum 1 year of sampling from the first dose in the Primary Treatment Phase. | On treatment: C1D1, C2D1, C4D1, C6D1, C8D1, Week 25; then, once every 4 cycles and EOT.<br>Posttreatment: Week 6, 12, 24, 36, and 48 if applicable[b].<br>Maximum 1 year of sampling from the first dose in the Primary Treatment Phase. |
| ACE-536-MDS-002<br>(ESA-naive TD MDS) | On treatment: W1D1 (pre-dose), W2D1, W3D1, W4D1, W10D1, W16D1, W22D1, 24-Week MDS Disease Assessment Visit, and every 12 weeks from the 24-Week MDS Disease Assessment Visit<br>Maximum 1 year of sampling from W1D1 | On treatment: W1D1 (pre-dose), W4D1, W10D1, W16D1, W22D1, 24-Week MDS Disease Assessment Visit, and every 12 weeks from the 24-Week MDS Disease Assessment Visit<br>Maximum 1 year of sampling from W1D1 |
| ACE-536-MDS-003<br>(Myelodysplastic syndromes) | For the dense PK in the initial 10 subjects; W1D1 (must be collected before the first dose), W1D3, W2D1, W2D3, W3D1, W4D1, W10D1, W13D1, W16D1, W17D1, W18D1, W19D1, W22D1, 24-Week MDS Disease Assessment Visit, and every 12 weeks from the 24-Week MDS Disease Assessment Visit for up to 1 year from the first dose.<br>For the sparse PK in other 10 subjects; W1D1 (must be collected before the first dose), W2D1, W3D1, W4D1, W10D1, W16D1, W22D1, 24-Week MDS Disease Assessment Visit, and every 12 weeks from the 24-Week MDS Disease Assessment Visit for up to 1 year from the first dose. | W1D1 (must be collected before the first dose), W4D1, W10D1, W16D1, W22D1, 24-Week MDS Disease Assessment Visit and every 12 weeks (± 14 days) from the 24-Week MDS Disease Assessment Visit. |

ADA = anti-drug antibodies; C = cycle (or dose); D = day; EOS = end of study (56-84 days after the last dose); EOT = end of treatment (28 days after last dose); PK = pharmacokinetics; W = week
a If the subject had a positive result at their last assessment, the subject was asked to return approximately every three months for additional testing, until a negative result was obtained, or the result was considered stabilized.
b Before study unblinding, sampling continued until reaching the maximum sampling duration. After study unblinding, sampling continued only if subjects' last available assessment was positive and had not reached the maximum sampling duration.
Source: Report ACE-536-MPK-004 Table 4, A536-02 CSR Table 2, MDS-002 Interim CSR and MDS-003 Primary CSR.

また ADA の結果を考察するため、ADA 用検体と同時に PK 検体も採取した。最終投与 84 日後の血清中 luspatercept 濃度の中央値は薬物干渉の下限（1 μg/mL）を下回ったが、投与期間中のトラフ濃度の中央値は薬物干渉の下限を上回った（Table 4.2.1-2）。ベースライン後の ADA 陽性試料は、



Approved v1.0

luspatercept 低濃度範囲でより高頻度に認められ、10 µg/mL を超える luspatercept 濃度では検出されなかった（Table 4.2.1-3）。

**Table 4.2.1-2: 骨髄異形成症候群患者の抗薬物抗体検査来院時の血清中 luspatercept 濃度中央値（最小値-最大値）**

| Studies A536-03/05 [a, b] | | | Study ACE-536-MDS-001 [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Visit** | **N** | **CONC (µg/mL)** | **Visit** | **N** | **CONC (µg/mL)** |
| C4D1 | 66 | 4.89 (1.11-10.8) | C2D1 | 152 | 2.76 (0-7.0) |
| EXT C9D1 | 42 | 5.75 (0.07-21.4) | C4D1 | 142 | 4.60 (0.17-11.0) |
| EXT C13D1 | 22 | 6.4 (0.36-22.2) | C8D1 | 111 | 5.79 (0.36-18.1) |
| EXT C17D1 | 27 | 7.87 (0.06-19.4) | EXT C4D1 | 86 | 6.49 (1.04-16.4) |
| EXT C25D1 | 18 | 8.67 (3.92-19.7) | EXT C8D1 | 73 | 6.82 (1.91-17.2) |
| 84 days after last dose | 36 | 0.217 (0-7.0) | 84 days after last dose | 15 | 0.24 (0-1.29) |

CONC = luspatercept serum concentration; D = day; C = cycle; EXT = extension; N = number of subjects.
a Drug interference lower limit in binding anti-drug antibody assay: > 1 µg/mL for positive control.
b Only include subjects who were treated at starting dose ≥ 1 mg/kg
Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 6

**Table 4.2.1-3: ベースライン後に抗薬物抗体陽性と判定された骨髄異形成症候群患者の検体の割合（検体中の luspatercept 濃度範囲別）**

| Luspatercept Concentration | Total Number of Samples | ADA Positive Sample, n (%) |
|---|---|---|
| ≤ 1 µg/mL | 410 | 33 (8.05) |
| > 1 to 5 µg/mL | 580 | 21 (3.62) |
| > 5 to 10 µg/mL | 586 | 5 (0.85) |
| > 10 µg/mL | 170 | 0 (0) |

n = number of positive samples.
Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 8

### 4.2.2 抗薬物抗体の判定

被験者の ADA の有無は、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び NAb の抗体価に基づいて以下のように判定した。

- 陰性：すべての試料（ベースライン時及びベースライン後）が陰性。
- TEADA 陽性：
  - ベースライン時の検体が陰性である場合に、ベースライン後の検体が 1 回以上陽性。
  - ベースライン時の検体が陽性である場合、ベースライン後の検体の少なくとも 1 検体が陽性で、抗体価がベースラインの 4 倍以上。
- 投与前の ADA 陽性：
  - ベースライン時の検体が陽性であり、ベースライン後の検体がすべて陰性。



Approved v1.0

– ベースライン時及びベースライン後の検体はいずれも陽性であるが、ベースライン後の陽性の検体のいずれも抗体価がベースラインの 4 倍未満。

A536-03 試験及び A536-05 試験の両方に参加した被験者は、ADA の有無について 1 カウントとして集計した。両試験の ADA データを併合し、A536-03 試験の初回投与前に採取した ADA 試料をベースラインとして使用した。

## 4.3 免疫原性の評価結果：A536-03 試験・A536-05 試験・ACE-536-MDS-001 試験

閉経後の健康女性を対象とした試験では ADA の発現が認められなかったため、MDS 患者を対象とした試験での結果のみを本項に示す。

### 4.3.1 投与後に発現した抗 luspatercept 抗体

#### 4.3.1.1 投与後に発現した抗薬物抗体の発現割合

luspatercept の投与を受けた MDS 患者において TEADA の発現が認められた。患者の 8.85%に結合抗体が発現し、3.46%に NAb が発現した（Table 4.3.1.1-1）。しかしながら、プラセボ群でも TEADA が認められたことから、すべての TEADA が luspatercept の投与と関連があるとは考えられなかった。

**Table 4.3.1.1-1: 骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の発現割合**

| Anti-Drug Antibodies | Luspatercept, n (%) | | | Placebo, n (%) |
|---|---|---|---|---|
| | A536-03/05 (N = 107) | ACE-536-MDS-001 (N = 153) | Total (N = 260) | ACE-536-MDS-001 (N = 76) |
| ADA against luspatercept | 12 (11.2) | 11 (7.19) | 23 (8.85) | 3 (3.95) |
| Specificity for ACE-mECD | 2 (1.87) | 5 (3.27) | 7 (2.69) | 1 (1.32) |
| Specificity for ActRIIB ECD | 2 (1.87) | 3 (1.96) | 5 (1.92) | 1 (1.32) |
| Neutralizing luspatercept | 4 (3.74) | 5 (3.27) | 9 (3.46) | 2 (2.63) |
| Neutralizing ActRIIB-ECD-Fc | 1 (0.93) | 0 (0) | 1 (0.38) | 0 (0) |

ActRIIB = activin receptor type IIB; ACE-mECD: modified ECD of human ActRIIB on luspatercept; ActRIIB ECD = natural ECD of human ActRIIB; ActRIIB-ECD-Fc = a fusion protein joining the natural ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G; ADA = anti-drug antibodies; ECD = extracellular domain; N = total number of subjects providing evaluable ADA sample; n = number of subjects with treatment-emergent ADA
Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 9

#### 4.3.1.2 投与後に発現した抗薬物抗体の抗体価及び時間プロファイル

luspatercept 群では、患者間の最大 TEADA 抗体価は 11.5～2944 の範囲であり、最大抗体価が 46 以下であった患者は 60.9%（14/23 例）であった。陽性患者の約 60%（14/23 例）がベースライン後の初回来院時（初回投与～64 日以内）に陽性と判定され、残りの患者は初回投与後の Day 105～Day 315 の間に陽性と判定された。患者の約 22%（5/23 例）が連続 2 回を超える来院時に検体が陽性であった（ACE-536-MPK-004 解析報告書、Appendix 13.1.4）。



Approved v1.0

A536-03 試験で ADA 陰性と判定され、継続投与試験である A536-05 試験で ADA 陽性と判定された患者は 2 例のみであったことから（A536-05 試験報告書）、継続投与又は再投与によって ADA 発現の割合が増加することはないと考えらえた。

#### 4.3.1.3 投与後に発現した抗薬物抗体の結合エピトープ

luspatercept 群では、MDS 患者の 2.69%に luspatercept の修飾型 ActRIIB ECD への TEADA 結合が検出された（Table 4.3.1.1-1）。しかしながら、これはプラセボ投与群の 1 例にも認められたことから、修飾型 ActRIIB ECD に結合した TEADA のすべてが luspatercept との関連によるものとは考えられなかった。

#### 4.3.1.4 投与後に発現した抗薬物抗体の交差反応性

特異性結合試験において、ヒト ActRIIB の内因性 ECD と交差反応する TEADA の発現割合は低く（2%未満）、その発現割合は luspatercept 群とプラセボ群で同様であった（Table 4.3.1.1-1）。交差反応性 NAb アッセイで陽性であったのは 1 例のみであった。

#### 4.3.1.5 投与後に増強した抗薬物抗体

投与前の ADA が luspatercept 投与後に増強する（ベースライン後の ADA 抗体価がベースライン抗体価の 4 倍以上）ことは 1 例のみとまれであった。

### 4.3.2 luspatercept に対する投与前の抗薬物抗体

NAb を含む luspatercept に対する投与前の ADA が luspatercept 群で認められ、プラセボ群と比較するとわずかに高頻度であったが（Table 4.3.2-1）、これはプラセボ群の被験者数が少なかったためと考えられる。ADA の産生は概して一過性で、luspatercept 群における投与前の ADA 抗体価の最大値は 11.5～184 であり、最大抗体価が 46 以下の患者は 73.3%（11/15 例）であった（ACE-536-MPK-004 解析報告書、Appendix 13.1.4）。

**Table 4.3.2-1: 骨髄異形成症候群患者における投与前の抗薬物抗体の発現割合**

| Anti-Drug Antibodies | Luspatercept, n (%) | | | Placebo, n (%) |
|---|---|---|---|---|
| | A536-03/05 (N = 107) | ACE-536-MDS-001 (N = 153) | Total (N = 260) | ACE-536-MDS-001 (N = 76) |
| ADA against luspatercept | 8 (7.48) | 7 (4.58) | 15 (5.77) | 2 (2.63) |
| Specificity for ACE-mECD | 3 (2.80) | 1 (0.65) | 4 (1.54) | 0 (0) |
| Specificity for ActRIIB ECD | 1 (0.93) | 1 (0.65) | 2 (0.77) | 0 (0) |
| Neutralizing luspatercept | 1 (0.93) | 2 (1.30) | 3 (1.15) | 0 (0) |
| Neutralizing ActRIIB-ECD-Fc | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

ActRIIB = activin receptor type IIB; ACE-mECD: modified ECD of human ActRIIB on luspatercept; ActRIIB ECD = natural ECD of human ActRIIB; ActRIIB-ECD-Fc = a fusion protein joining the natural ECD of human ActRIIB to Fc portion of human Ig G; ADA = anti-drug antibody; ECD = extracellular domain; N = total number of subjects providing evaluable ADA sample; n = number of subjects with treatment-emergent ADA



Approved v1.0

Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 11

### 4.3.3 luspatercept の薬物動態に対する抗薬物抗体の影響

個々の濃度プロファイルを検討したところ、ADA 抗体価が低値（100 未満）又は ADA の存在が一過性であった場合には明らかな TEADA の影響は認められず、これは TEADA を発現した患者の大半に該当した。しかしながら、高力価（736～2944）の TEADA が持続した MDS 患者 1 例において、luspatercept 濃度が検出不能となった。この患者は、luspatercept 及びヒト ActRIIB の内因性 ECD のいずれに対しても NAb アッセイにおいて陽性であった（ACE-536-MPK-004 解析報告書）。

MDS 患者の濃度データをさらに検討した。観察された各トラフ濃度値を直近の用量レベルで調整し、1 mg/kg を投与した場合に換算した濃度を算出した。投与期間中の用量補正した濃度の平均値を患者ごとに算出し、ADA 及び NAb の有無別に要約した。用量補正したトラフ濃度は、TEADA（NAb 及び中和活性のない抗体）が認められた患者において低い傾向にあったが、平均値の低下は小さく（ADA 陰性に対して 21%低下）、統計学的に有意ではなかった（Table 4.3.3-1）。中和活性のない TEADA 発現患者と ADA 陰性患者の曝露量に明らかな差はみられなかった。NAb を発現した患者ではトラフ濃度の平均値が 37%低下した（ADA 陰性に対して p 値 = 0.018）。ADA 陰性患者と投与前の ADA を有する患者で、luspatercept 濃度に大きな差は認められなかった。

**Table 4.3.3-1: 骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の有無別の用量補正後の血清中 luspatercept 濃度の要約**

| Dose-Normalized Trough Concentration (µg/mL) | Negative (N = 220) | Preexisting (N = 15) | Treatment-Emergent | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | NAb Negative (N = 14) | NAb Positive (N = 9) | Total (N = 23) |
| Mean (CV%) | 4.11 (45.7) | 3.81 (32.6) | 3.64 (39.6) | 2.59 (64.3) [a] | 3.23 (49.0) |
| 90% CI of mean | 3.90-4.32 | 3.24-4.37 | 2.96-4.32 | 1.56-3.62 | 2.66-3.80 |

ADA = anti-drug antibodies; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; NAb = neutralizing anti-drug antibody against luspatercept
a p = 0.018 versus ADA negative subjects (one-way analysis of variance).
Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 13.

### 4.3.4 有効性に対する抗薬物抗体の影響

TEADA を発現した輸血を受けていない患者 7 例についてそれぞれの Hgb プロファイルを検討したところ、そのうち 6 例については Hgb に対する TEADA の明らかな影響は認められなかった。1 例の患者において、高抗体価（1472～2944）の TEADA の検出後、luspatercept の濃度低下と並行して、Hgb 反応の低下が認められた（ACE-536-MPK-004 解析報告書）。

有効性データを検討した結果、ADA が RBC-TI の達成に影響を及ぼすことを示す強いエビデンスは認められなかった（Table 4.3.4-1）。また、TEADA が認められた患者においても ADA 陰性患者と同程度の期間（投与期間の中央値：46 週間 vs. 41.6 週間）luspatercept の投与が継続されていた（ACE-



Approved v1.0

536-MPK-004 解析報告書）。以上のことから、TEADA が認められた場合でも治療のベネフィットが存在することが示唆された。

有効性の比較（Table 4.3.4-1）では、有効性に有意な影響を及ぼす患者間のベースラインのリスク因子（ベースライン赤血球輸血及びベースライン EPO）の差は考慮しなかった。有効性の E-R 解析において、ADA の状態（TEADA vs.ADA 陰性／投与前の ADA）は、ベースラインのリスク因子及び PK の影響を考慮したとき、有効性の達成割合に影響を及ぼす有意な共変量ではないことが明らかになった（2.6.3 及び 2.6.4）。

**Table 4.3.4-1: luspatercept の投与を受けた骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の状態別の有効性評価項目の要約**

| Efficacy Endpoint | Negative | | Preexisting | | Treatment-Emergent | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| RBC-TI ≥ 8 weeks (Weeks 1-15) [a] | 184 | 63 (34.2) | 12 | 7 (58.3) | 18 | 5 (27.8) |
| RBC-TI ≥ 8 weeks (Weeks 1-24) [b] | 135 | 49 (36.3) | 7 | 4 (57.1) | 11 | 5 (45.5) |
| RBC-TI ≥ 12 weeks (Weeks 1-24) [b] | 135 | 38 (28.1) | 7 | 3 (42.9) | 11 | 2 (18.2) |

N = number of subjects; n = number of responders; RBC-T = red blood cell transfusion; RBC-TI = red blood cell transfusion independency.
a Based on data pooled from Study A536-03 and Study ACE-536-MDS-001. Only subjects who received a starting dose ≥ 1 mg/kg and had a baseline RBC-T burden ≥ 2 units/8 weeks are included.
b Based on data from Study ACE-536-MDS-001 only.
Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 15

### 4.3.5 安全性に対する免疫原性の影響

TEAE のデータセット（最長 776 日間）から、免疫原性様反応に関連する可能性のある 53 の基本語を ICH 国際医薬用語集 version 20 に基づいて検索した。luspatercept 群では、免疫原性様反応の発現割合は TEADA を発現した患者で低く（13%）、グレード 1 の注射部位反応のみであった（注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹）。この発現割合は、ADA 陰性の患者又は投与前の ADA を有する患者で認められた発現割合と大きな差はなかった（Table 4.3.5-1）。全身性過敏症反応は ADA 陽性患者で報告されなかった。

**Table 4.3.5-1: 骨髄異形成症候群患者における抗薬物抗体の有無別の免疫原性様反応の発現割合**

| | Anti-Drug Antibody Status | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Negative | | Preexisting | | Treatment-Emergent | |
| Treatment | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Luspatercept | 222 | 19 (8.56) | 15 | 2 (13.3) | 23 | 3 (13.0) |
| Placebo | 71 | 4 (5.63) | 2 | 0 (0) | 3 | 0 (0) |

N = total number of subjects; n = number of subjecs with the defined TEAE



Approved v1.0

Source: Report ACE-536-MPK-004, Table 16

安全性の E-R 解析では、ADA の有無はベースラインのリスク因子及び PK 曝露量を考慮した後のグレード 3 以上の TEAE 発現割合に影響を及ぼす重要な共変量ではないことが明らかとなった（2.7）。

### 4.3.6 投与前の抗薬物抗体の影響

投与前の ADA は、luspatercept の PK、有効性及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった（Table 4.3.3-1、Table 4.3.4-1 及び Table 4.3.5-1）。

## 4.4 免疫原性の評価結果：ACE-536-MDS-002 試験

### 4.4.1 抗薬物抗体の発現割合

安全性解析対象集団で評価可能な ADA 検体が 1 検体以上得られた被験者を、免疫原性の解析対象とした。luspatercept に対する ADA 評価可能被験者のうち、TEADA の発現割合は約 5.6%であった（Table 4.4.1-1）。最も高い抗体価（抗体価 736 及び 368）は、それぞれ ADA 陽性被験者 1 例で認められた（MDS-002 試験報告書）。他の ADA 陽性試料の抗体価は概して低く、抗体価 12～184 の範囲であった。特異性結合アッセイでは、5 例（約 2.8%）で luspatercept の ActRIIB 改変 ECD 部分への結合が検出され、2 例（約 1.1%）で内因性のヒト ActRIIB の ECD 部分に対して交差反応を示した。TEADA 発現例のうち 9 例（約 5.1%）で、luspatercept に対する中和活性を有する TEADA が検出された。

**Table 4.4.1-1: 抗薬物抗体の発現割合（ACE-536-MDS-002 試験）**

| | Luspatercept (N = 178) Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| **Population** | **Pre-Existing** | **Treatment-Emergent** | **Total** |
| Anti-luspatercept [a] | 4 (2.2) | 10 (5.6) | 14 (7.9) |
| Specificity for ACE-mECD [b] | 0 | 5 (2.8) | 5 (2.8) |
| Specificity for ActRIIB-ECD [b] | 0 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Neutralizing Luspatercept [b] | 1 (0.6) | 9 (5.1) | 10 (5.6) |

ACE-mECD = modified extracellular domain of human ActRIIB on luspatercept, ADA against ACE-mECD is named as ANTI-536[redacted] in the source data; ActRIIB-ECD = natural extracellular domain of human ActRIIB; Neutralizing luspatercept = Nab ACE-536 in the source data.
a Treatment-Emergent- subject must have a positive post-baseline sample with a baseline sample that was ADA negative, or a positive post-baseline sample with a titer ≥ 4-fold of the baseline titer with a baseline sample that was ADA positive. Preexisting: subject had a baseline sample that was ADA positive (and not qualified for 'Treatment-Emergent').
b Number of subjects with at least 1 positive result for each test.
Included both scheduled and unscheduled visits.
Source: MDS-002 Interim CSR, Table 11.1-1



Approved v1.0

### 4.4.2 ACE-536-MDS-002 試験と ACE-536-MDS-001 試験との比較

MDS 患者を対象とした 2 つのピボタル第 3 相試験（MDS-002 試験及び MDS-001 試験）における ADA 発現割合を要約した（Table 4.4.2-1）。TEADA 及び中和活性を有する TEADA の発現割合は、各試験に参加した MDS 患者集団間でおおむね同程度であった。

**Table 4.4.2-1: 投与後に発現した抗薬物抗体（ACE-536-MDS-002 試験及び ACE-536-MDS-001 試験）**

| Treatment-emergent Anti-Drug Antibodies | ACE-536-MDS-001 | | ACE-536-MDS-002 | Total |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=76), n (%) | Luspatercept (N=153), n (%) | Luspatercept (N=178), n (%) | Luspatercept (N=331), n (%) |
| ADA against luspatercept | 3 (3.95) | 11 (7.19) | 10 (5.6) | 21 (6.34) |
| Specificity for ACE-mECD | 1 (1.32) | 5 (3.27) | 5 (2.8) | 10 (3.02) |
| Specificity for ActRIIB ECD | 1 (1.32) | 3 (1.96) | 2 (1.1) | 5 (1.51) |
| Neutralizing luspatercept | 2 (2.63) | 5 (3.27) | 9 (5.1) | 14 (4.23) |

ActRIIB = activin receptor type IIB; ACE-mECD = modified ECD of human ActRIIB on luspatercept; ActRIIB ECD = natural ECD of human ActRIIB; ADA = anti-drug antibodies; ECD = extracellular domain; N = total number of subjects providing evaluable ADA sample; n = number of subjects with treatment-emergent ADA
Source: MDS-001 Final CSR and MDS-002 Interim CSR

### 4.4.3 luspatercept の薬物動態に対する抗薬物抗体の影響

ADA が luspatercept の薬物動態に及ぼす影響を PPK 解析で評価した。本解析では、ADA の状態を時間依存型共変量として定義した。その結果、ADA 陽性の場合にクリアランスが増加する傾向が認められたが統計学的に有意な変動ではなく、95% CI は 0 を含んでいた。したがって、luspatercept の PK に対する ADA の影響は限定的であることが示唆された。

### 4.4.4 安全性に対する抗薬物抗体の影響

MDS-002 試験では、luspatercept を投与した 10 例に ADA が発現した。これらの被験者における TEAE の要約を Table 4.4.4-1 に示す。TEAE の発現割合は、ADA の陽性被験者と陰性被験者で同程度であった。TEADA 発現例では、注射部位発疹の 1 例を除き、過敏症事象及び注射関連反応は報告されなかった。併合した TD MDS 安全性解析対象集団において、治験薬投与前に発現した ADA、TEADA 及び ADA 陰性の被験者間で、過敏症事象及び注射部位反応の発現割合に大きな差は認められなかった［1L TD MDS Integrated Summary of Safety Appendix 1 Table 14.3.2.19.1、Table 14.3.2.19.2 及び Table 14.3.2.19.3（モジュール 5.3.5.3.2）］。よって、ADA が luspatercept の安全性に及ぼす影響は認められなかった。



Approved v1.0

**Table 4.4.4-1: 抗薬物抗体陽性被験者ごとの投与後に発現した有害事象（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Subjects with Luspatercept Treatment-emergent ADA | SAEs (Study Day) | Grade 3/4 TEAEs (Study Day) | Grade 5 TEAE (Study Day) | Hypersensitivity Type Reactions Treatment-Emergent Adverse Event (Study Day) |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | COVID-19 pneumonia (D176) | Leukopenia (D173)<br>COVID-19 pneumonia (D176) | | |
| [redacted] | | | | |
| [redacted] | | Dizziness (D53, D99) | | |
| [redacted] | General physical health deterioration (D177, D194)<br>Decreased appetite (D889) | General physical health deterioration (D177, D194)<br>Weight decreased (D848)<br>Decreased appetite (D889)<br>Dysphagia (D889)<br>Pneumonia aspiration (D893)<br>Cystitis (D909) | | |
| [redacted] | Pneumonia (Unknown)<br>Cerebrovascular accident (D277)<br>Ischaemic stroke (D284) | Pneumonia (Unknown)<br>Cerebrovascular accident (D277) | Ischaemic stroke (D284) | |
| [redacted] | Pneumonia (D315) | Hypoacusis (D189)<br>Pneumonia (D315)<br>Pulmonary embolism (D315) | | |
| [redacted] | | Hypertension (D155) | | |
| [redacted] | Chronic myelomonocytic leukaemia (D361) | Chronic myelomonocytic leukaemia (D361) | | |
| [redacted] | Leukocytosis (D85)<br>Gastrointestinal haemorrhage (D269)<br>Peripheral ischaemia (D462) | Leukocytosis (D85)<br>Aortic valve stenosis (D197)<br>Gastrointestinal haemorrhage (D269)<br>Peripheral ischaemia (D462, D478, D565) | | |



Approved v1.0

**Table 4.4.4-1:** **抗薬物抗体陽性被験者ごとの投与後に発現した有害事象（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Subjects with Luspatercept Treatment-emergent ADA | SAEs (Study Day) | Grade 3/4 TEAEs (Study Day) | Grade 5 TEAE (Study Day) | Hypersensitivity Type Reactions Treatment-Emergent Adverse Event (Study Day) |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Candida pneumonia (D753)<br>Septic Shock (D753) | Candida pneumonia (D753)<br>Septic Shock (D753) | | Injection site rash (D45) |
| **Total** | **7/10** | **9/10** | **1/10** | **1/10** |

Source: MDS-002 Interim CSR: Listing 16.2.6.1.2 (Episodes of Transfusion Independence), Listing 16.2.7.2 (SAEs), Listing 16.2.7.3 (Grade 3/4 TEAEs), Listing 16.2.7.4 (Grade 5), Listing 16.2.7.6.6 (local reactions)

### 4.4.5 有効性に対する抗薬物抗体の影響

luspatercept を投与した治療下で ADA が発現した患者における臨床効果（Week 1～Week 24 での 12 週間以上の RBC-TI 又は 24 週間の RBC-TI）を示す（Table 4.4.5-1）。12 週間以上の RBC-TI 達成は 10 例中 7 例、24 週間以上の RBC-TI 達成は 10 例中 4 例であった。ADA 陽性被験者で認められた治療反応率は全体集団（12 週間以上の RBC-TI 達成例 66.7%、24 週間の RBC-TI 達成例は 47.6%）と同程度であった。これらの結果から、臨床効果に対する TEADA による明らかな影響はないことが示された。

**Table 4.4.5-1:** **投与後に発現した抗薬物抗体陽性被験者ごとの有効性（ACE-536-MDS-002 試験）**

| Subjects with Luspatercept Treatment-emergent ADA | RBC-TI ≥ 12 weeks [Week 1-24] | RBC-TI for 24 weeks [Week 1-24] |
|---|---|---|
| [redacted] | Y | Y |
| [redacted] | Y | Y |
| [redacted] | N | N |
| [redacted] | Y | N |
| [redacted] | Y | N |
| [redacted] | Y | Y |
| [redacted] | Y | Y |
| [redacted] | N | N |
| [redacted] | N | N |
| [redacted] | Y | N |
| **Total** | **7/10** | **4/10** |

Source: MDS-002 Interim CSR, Listing 16.2.6.1.2



Approved v1.0

### 4.5 免疫原性の評価結果：ACE-536-MDS-003 試験

初回投与から 24 週間後のデータカットオフ時点で、luspatercept に対する ADA 陽性の被験者は存在しなかった。

### 4.6 要約及び結論

#### 4.6.1 A536-03 試験・A536-05 試験・ACE-536-MDS-001 試験

- A536-03 試験、A536-05 試験及び MDS-001 試験で luspatercept の投与を受けた MDS 患者 260 例のうち、23 例（8.85%）が luspatercept に対する TEADA 陽性であり、9 例（3.46%）に中和活性を有する TEADA が検出された。
- ヒト ActRIIB の内因性 ECD と交差反応する TEADA の発現割合は 2%未満であり、luspatercept 投与群とプラセボ投与群で同程度であったことから、luspatercept 投与による内因性 ActRIIB との交差反応のリスクは低いと考えられた。
- 用量補正した血清中 luspatercept トラフ濃度は TEADA の存在下で低下する傾向があり、その低下は中和活性を有する TEADA を有する患者でより明らかであった（MDS では-37%）。
- TEADA を発現した患者において、1 例を除き、Hgb 値又は赤血球輸血量に対する有効性の明らかな低下は認められず、luspatercept による治療の継続的なベネフィットが示唆された。
- TEADA を発現した患者では免疫原性に関連した反応が現れるリスクは高くないと考えられる。全身性過敏症反応の報告はなく、グレード 1 の注射部位反応が 3 例において報告されたのみであった。
- 投与前の ADA は、PK、有効性又は安全性に影響を及ぼすものではないと考えられた。

#### 4.6.2 ACE-536-MDS-002 試験

- MDS-002 試験で luspatercept を投与した被験者 178 例のうち、10 例（5.6%）が TEADA 陽性であり、9 例（5.1%）で中和活性を有する TEADA が検出された。
- TEADA の発現割合は、ESA 未治療（MDS-002 試験）被験者と ESA 治療抵抗性（MDS-001 試験）被験者で同程度であり、それぞれ 5.6%及び 7.2%であった（併合 6.34%）。
- ヒト ActRIIB の内因性 ECD との TEADA 交差反応の発現割合は 1.1%であり、luspatercept 投与下で内因性 ActRIIB との相互作用のリスクは低いことが示唆される。
- TEADA 陽性患者では、luspatercept 曝露量が低い傾向がわずかに認められたが、PPK 解析に基づくと、TEADA は luspatercept の PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- TEADA は luspatercept の有効性及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。
- MDS-002 試験に含まれた日本人被験者においては、ADA 陽性被験者は認められなかった。

#### 4.6.3 ACE-536-MDS-003 試験

MDS-003 試験で luspatercept を投与した被験者 21 例のうち、TEADA 陽性例は認められなかった。



Approved v1.0