Table of Contents

1 まとめ....4
2 分析法....5
3 吸収....8
3.1 単回投与試験....9
3.1.1 ラットを用いた単回投与試験....9
3.1.2 ウサギを用いた単回投与試験....9
3.1.3 サルを用いた単回投与試験....10
3.2 反復投与試験....10
3.2.1 ラットを用いた反復投与試験....10
3.2.2 ウサギを用いた反復投与試験....17
3.2.3 サルを用いた反復投与試験....19
4 分布....22
5 代謝....22
6 排泄....23
7 薬物動態学的薬物相互作用....23
8 その他の薬物動態試験....23
9 考察及び結論....23

Approved v1.0

List of Tables

Table 2-1: 非臨床試験における luspatercept の血清中濃度測定のための生体試料分析法バリデーション 7

Table 2-2: 非臨床試験における血清中抗 luspatercept 抗体の検出のための生体試料分析法バリデーション 8

Table 3.2.1-1: 雄性 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び Day 15 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 11

Table 3.2.1-2: 雌性 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び Day 15 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 12

Table 3.2.1-3: Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び Day 15 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 13

Table 3.2.1-4: 妊娠 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 3 日及び 10 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 14

Table 3.2.1-5: 妊娠 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 3 日及び 10 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 15

Table 3.2.1-6: 雌雄幼若 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（サブセット 1） 16

Table 3.2.1-7: 雌雄幼若 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（サブセット 2） 16

Table 3.2.1-8: 雌雄幼若 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（生後 91 日） 17

Table 3.2.2-1: 妊娠 New Zealand White ウサギに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 4 日及び 11 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 18

Table 3.2.2-2: 妊娠 New Zealand White ウサギに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 4 日及び 11 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 19

Table 3.2.3-1: カニクイザルに luspatercept を皮下及び静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値 20

Table 3.2.3-2: カニクイザルに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び 85 のトキシコキネティクスパラメータの平均値 21

Table 3.2.3-3: カニクイザルに luspatercept を皮下投与したときの Day 1、85 及び 183 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値 22

Approved v1.0

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUC(0-Xh)	area under the serum concentration-time curve from time zero to X hours postdose	投与後 0 時間から X 時間までの血清中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	area under the serum concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity	投与開始から無限時間までの血清中濃度時間曲線下面積
AUC(last)	area under the serum concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint	投与開始から最終定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HRP	horse radish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
JVC	jugular vein catheterization	頚静脈カテーテル
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NA	not applicable	該当なし
NC	not calculated	算出せず
NE	not evaluable	評価不能
NR	not reportable	報告不可
NZW	New Zealand White	-
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Rc	accumulation ratio	累積係数
SD	Sprague-Dawley	-
T-HALF	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

Approved v1.0

1 まとめ

Luspatercept（別名 ACE-536 又は BMS-986346）の薬物動態（PK）を検討するため、Sprague-Dawley（SD）ラット、New Zealand White（NZW）ウサギ及びカニクイザルを用いて、luspatercept の単回及び反復投与試験を行った。胎盤を介した胎児血清中への luspatercept の移行及びラット乳汁中への luspatercept の移行を検討するため、妊娠ラット及び授乳中ラットを用いた分布試験を行った。生体試料中の luspatercept 濃度の測定及びトキシコキネティクス（TK）試験で luspatercept の抗薬物抗体（ADA）の検出のために、頑健で高感度かつ再現性のある分析法のバリデーションを行った。

主要な毒性試験に使用した動物種である SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルを用いて、luspatercept の PK パラメータを評価した。なお、PK・TK 試験では luspatercept を主にトリス緩衝生理食塩液に溶解して投与した。これらの動物種における単回静脈内（サル）及び皮下（ラット、ウサギ及びサル）投与時の PK の特性を評価した。動物を用いた luspatercept の組織内分布に関する検討を行わなかった。しかしながら、授乳中ラット及び妊娠ラットを用いて luspatercept の乳汁中移行及び胎盤移行を評価した。Luspatercept は、その異化が蛋白質分解経路を介して起こり、また、分子量に基づくと腎排泄されないと予測される蛋白質医薬品であることから、動物を用いた代謝及び排泄に関する検討を行わなかった。同様に、luspatercept は高分子量の蛋白質医薬品であるため、チトクローム P450 により代謝される化合物との相互作用を起こす可能性は低いと考えられることから、薬物相互作用に関する検討を行わなかった。

ラット、ウサギ及びサルを用いて、単回投与 PK 試験を行った。その結果、単回皮下投与後の最高血清中濃度到達時間（Tmax）はラットで約 4 日、ウサギで約 3 日、サルで約 2～3 日であることが示された。いずれの動物種においても、luspatercept の血清中濃度は一次吸収及び一次消失の推移を示した。ラット、ウサギ及びサルにおける最高血清中濃度（Cmax）及び血清中濃度時間曲線下面積（AUC）の平均値は、用量にほぼ比例して増加した。消失半減期（T-HALF）はラットで約 5 日、ウサギで約 7 日、サルで約 6～7 日であった。クリアランスは用量及び投与経路（皮下又は静脈内）に依存しなかった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。

妊娠 SD ラットに luspatercept を皮下投与し、投与後 24、48 及び 72 時間のラット血清中及び乳汁中濃度を測定した。その結果、luspatercept の乳汁中濃度は、同一時点で母動物の血清中濃度の 6%～17%であり、試験期間中及び全動物において平均で 12%であった。

SD ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で、luspatercept の胎盤通過を検討するため、投与後 8 及び 24 時間に母動物及び胎児の血清中濃度を測定した。その結果、母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度の割合は 4%～33%であり、投与後 8 及び 24 時間での割合はそれぞれ平均で 18%及び 9%であった。

反復投与毒性試験における luspatercept の TK は、高感度かつバリデートされた競合的又はサンドイッチ酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法により測定した。Luspatercept の曝露量は、医薬品の安全

Approved v1.0

性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の、SD ラットを用いた 1 及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験、SD ラット及びNZW ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、カニクイザルを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験並びに幼若ラットを用いた毒性試験の一部として評価した。その結果、循環血中における luspatercept の T-HALF は、幼若及び成熟ラットで約 3～9 日、ウサギで約 2～3 日、サルで約 5～8 日であったことから、2 週間に 1 回の投与スケジュールは、毒性試験の生存期間中、luspatercept の曝露を維持すると予測された。Luspatercept の TK プロファイルは線形性を示し、AUC 及び Cmax は用量にほぼ比例して増加し、すべての動物種の雌雄で類似していた。反復皮下投与後の Tmax は、用量に関係なく、ラットで約 2～4 日、ウサギで約 3 日、サルで約 2～3 日であった。サルにおけるクリアランスは、用量及び投与経路に依存しなかった。2 週間に 1 回の投与による蓄積量は、すべての動物種で約 2 倍であった。

カニクイザルに単回及び反復投与したときの luspatercept のバイオアベイラビリティは、同用量（単回投与で 10 mg/kg、反復投与で 2 mg/kg）を皮下又は静脈内投与したときの曝露量を比較することにより算出した。その結果、luspatercept の絶対的バイオアベイラビリティは 76%～135%であったことから、皮下投与したときのバイオアベイラビリティは高いことが示された。

胚・胎児発生に関する試験において、胎児発生の重要な段階で十分な曝露量を確保するため、妊娠ラット及びウサギに luspatercept を器官形成期に 1 週間間隔で 2 回投与した。その結果、ラット及びウサギで、すべての用量で曝露量（AUC 及び Cmax）が用量依存的に増加した。Luspatercept の曝露は妊娠期間を通して維持された。ラット及びウサギの胎児の血清中に luspatercept が検出された。

ラットを用いた一般毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験で、luspatercept に特異的な ADA が検出されたが、ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で発現頻度が高値（63.8%）を示したことを除き、その発現頻度は低かった。ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、高力価の ADA の産生により luspatercept の血清中濃度が低下した。ただし、他の試験では TK に対する影響は認められなかった。また、サルを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験では、ADA 陽性率は低かった。サルを用いた 1 及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、luspatercept に対する低力価の ADA は個々の血清中 TK プロファイルに影響を及ぼさなかった。しかしながら、6 ヵ月間反復投与毒性試験の Day 183 以降で、ADA 陽性の 1 例の TK パラメータに影響が認められた。ADA は少数のウサギでも検出され、母動物及び胎児における luspatercept の濃度低下と関連性が認められた。

2 分析法

SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルを用いた GLP 適用毒性試験において、luspatercept の TK を明らかにするため、血清中 luspatercept 濃度測定用の ELISA 法を開発し、バリデーションを行った。Luspatercept の非臨床試験では 2 種類の分析法を用いた。AP384 試験（M4.2.2.2-1）、024488 試験（M4.2.3.2-1）、024265 試験（M4.2.2.2-4）、WHH00067 試験（M4.2.3.2-3）及び 20017483 試験（M4.2.3.2-4）では競合 ELISA 法を用いた。アッセイには、ウサギ抗ヤギ IgG 抗体被覆プレートを使

Approved v1.0

用し、ヤギ抗アクチビン受容体IIB型ポリクローナル抗体及びビオチン標識luspatercept（トレーサー）を用い、アビジン・ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）複合体とインキュベートした後に、テトラメチルベンジジンペルオキシダーゼ基質を添加し、トレーサーを検出した（M4.2.2.1-1）（M4.2.2.1-9）。また、CC-DISC-ET-1995 試験（M4.2.2.2-2）、ACE-536-DMPK-2549 試験（M4.2.2.3-1）、20017484 試験（M4.2.3.2-2）、20040547 試験（M4.2.3.5.2-1）、20040548 試験（M4.2.3.5.2-2）、[redacted]-961002 試験（M4.2.3.5.4-1）、ACE-536-TOX-2485 試験（M4.2.3.5.3-1）、[redacted]-961003 試験（M4.2.3.5.4-2）、20047020 試験（M4.2.2.2-3）、20040549 試験（M4.2.3.5.2-3）、20040550 試験（M4.2.3.5.2-4）及び 20039148 試験（M4.2.3.2-5）ではサンドイッチ ELISA 法を用いた。アッセイには、ヤギ抗 luspatercept ポリクローナル抗体被覆プレートを使用し、SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザル血清中 luspatercept を HRP 標識ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体及びテトラメチルベンジジンペルオキシダーゼ基質を用いて検出した（M4.2.2.1-3）（M4.2.2.1-5）（M4.2.2.1-7）。競合 ELISA 法及びサンドイッチ ELISA 法の定量下限（LLOQ）はそれぞれ 78.13 及び 50.0 ng/mL であった。血清検体の保存、調製及び分析条件下で、luspatercept は安定であった。詳細な分析法及びバリデーションの要約は報告書に記載する（M4.2.2.1-1）（M4.2.2.1-3）（M4.2.2.1-5）（M4.2.2.1-7）（M4.2.2.1-9）。これらの分析法バリデーションの要約を Table 2-1 に示し、分析法バリデーションの各パラメータの詳細を薬物動態試験概要表に示す（M2.6.5.2）。

GLP 適用毒性試験において、SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザル血清中の抗 luspatercept 抗体を検出するため、Meso Scale Discovery 社の電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイを行った。本分析法では、luspatercept の二価特性を利用した。ADA が存在する場合、プレートに被覆した luspatercept と添加したビオチン標識 luspatercept との間に架橋が形成される。そこにルテニウム金属キレート（Sulfo-Tag）標識ストレプトアビジンを添加し、ビオチン標識 luspatercept を検出した。Drug tolerance、再現性及び特異性の評価はバリデーション報告書に記載する（M4.2.2.1-2）（M4.2.2.1-4）（M4.2.2.1-6）（M4.2.2.1-8）（M4.2.2.1-10）。これらの分析法バリデーションの要約を Table 2-2 に示し、分析法バリデーションの各パラメータの詳細を薬物動態試験概要表に示す（M2.6.5.2）。

Approved v1.0

Table 2-1: 非臨床試験における luspatercept の血清中濃度測定のための生体試料分析法バリデーション

試験番号	動物種	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)	QC (day)	精度 (%)[a]	真度 (%)[a]	分析法を用いた非臨床試験
■008-BD-PQ-R	ラット	78.13	2,500	日内[a]	≤ 13.3	-13.6～1.3	AP384, 024488
				日間[a]	≤ 17.3	-3.3～5.3	
178905	ラット	50.0	600	日内	≤ 4.44	-3.20～3.50	CC-DISC-ET-1995, ACE-536-DMPK-2549, 20017484, 20040547, 20040548,
				日間	≤ 5.99	-3.11～3.50	ACE-536-TOX-2485, ■-961002, ■-961003
180510	ウサギ	50.0	600	日内	≤ 6.16	-6.67～-4.28	20047020, 20040549, 20040550
				日間	≤ 7.24	-6.80～-4.33	
179464	サル	50.0	600	日内	≤ 4.94	-8.90～-2.90	20039148
				日間	≤ 5.16	-8.83～-3.20	
■007-BD-PQ-R	サル	78.13	2,500	日内[a]	≤ 16.6	-15.0～-1.7	024265, WHH00067, 20017483
				日間[a]	≤ 12.9	-18.3～-4.1	

LLOQ：定量下限、QC：quality control、ULOQ：定量上限

[a] ■008-BD-PQ-R 及び■007-BD-PQ-R の精度及び真度は LLOQ QC 試料、その他の試験については QC 試料の値を示す。

Approved v1.0

Table 2-2: **非臨床試験における血清中抗 luspatercept 抗体の検出のための生体試料分析法バリデーション**

試験番号	動物種	陽性対照を含む分析法感度	Drug tolerance	分析法を用いた非臨床試験
[redacted]004-BD-PQ-R	ラット	0.038 µg/mL	NC	024488, 20017484
179470	ラット	93.8 ng/mL	Luspatercept（1.00 又は 25.0 µg/mL 以下）の存在下で、陽性対照（それぞれ 500 又は 15,000 ng/mL）を用いた ADA の検出に影響は認められなかった	20040547, 20040548, [redacted]-961002, [redacted]-961003
180514	ウサギ	31.3 ng/mL	Luspatercept（5.00 又は 50.0 µg/mL 以下）の存在下で、陽性対照（それぞれ 500 又は 15,000 ng/mL）を用いた ADA の検出に影響は認められなかった	20040549, 20040550
179468	サル	327 ng/mL	Luspatercept（1.00 又は 25.0 µg/mL 以下）の存在下で、陽性対照（それぞれ 500 又は 15,000 ng/mL）を用いた ADA の検出に影響は認められなかった	20039148
[redacted]003-BD-PQ-R	サル	≤ 0.037 µg/mL	Luspatercept（20.0 µg/mL 以下）の存在下で、陽性対照（16,000 ng/mL）を用いた ADA の検出に影響が認められた Luspatercept（5.0～20 µg/mL）の存在下で、陽性対照（250 ng/mL）を用いた ADA の検出に影響は認められなかった	WHH00067, 20017483

NC：算出せず

これらの分析法バリデーションは、バリデーション実施時の米国食品医薬品局のガイダンス「Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation」（2001 年）及び「Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins」（2009 年）並びに欧州医薬品庁のガイドライン「Guideline on bioanalytical method validation」（2012 年）及び「Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins」（2008 年）に準拠した。

GLP 非適用の PK・TK 試験及び ADA の検出に用いたその他の方法については、それぞれの報告書に記載した。

3 吸収

SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルを用いて、ヒトにおける臨床適応経路と同様に、皮下に luspatercept を投与したときの PK パラメータを検討した。

Approved v1.0

3.1 単回投与試験

ラット、ウサギ及びサルを用いた単回投与 PK 試験を行った（M4.2.2.2-1）（M4.2.2.2-2）（M4.2.2.2-3）（M4.2.2.2-4）。また、サルを用いた試験では、絶対的バイオアベイラビリティを算出した。全身曝露量データから、Tmax はラットで約 4 日、ウサギで約 3 日、サルで約 2～3 日であることが示された。いずれの動物種においても、luspatercept の血清中濃度は一次吸収及び一次消失の推移を示した。ラット、ウサギ及びサルにおいて、Cmax 及び AUC は投与量にほぼ比例した。T-HALF はラットで約 5 日、ウサギで約 7 日、サルで約 6～7 日であった。クリアランスは用量及び投与経路（皮下又は静脈内）に依存しなかった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。

3.1.1 ラットを用いた単回投与試験

雄 SD ラット（4 匹、10 mg/kg）及び雌 CD-IGS 頚静脈カテーテル（JVC）ラット（6 匹、0.5 及び 5 mg/kg）に luspatercept を皮下投与し、PK を検討した（M4.2.2.2-1）（M4.2.2.2-2）。分析は競合又はサンドイッチ ELISA 法により行い、PK は一次吸収及び一次消失過程を有するモデル（WinNonlin PK モデル 3）により解析した。

その結果、SD ラットに luspatercept を単回皮下投与したとき、血清中濃度は一次吸収及び一次消失の推移を示し、投与開始から無限時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC(INF)）の平均値は 27261 µg•h/mL であり、Cmax の平均値は 84.2 µg/mL であった。個々の Tmax（約 3～5 日）及び個々の T-HALF（約 3～7 日）から、ラットに 2 週間ごとに皮下投与することは、毒性試験で連続的な血清中濃度を維持するのに適切であることが示された。

雌の CD-IGS JVC ラットにおける luspatercept の血清中濃度は、一次吸収及び一次消失速度で推移した。投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC(0-336h)）の平均値は、0.5 及び 5 mg/kg の用量でそれぞれ 816 及び 5095 µg•h/mL であった。

3.1.2 ウサギを用いた単回投与試験

雌非交尾 NZW ウサギ（6 匹）に luspatercept を 10、25 及び 40 mg/kg の用量で単回皮下投与し、PK を検討した（M4.2.2.2-3）。分析はバリデートされたサンドイッチ ELISA 法を用いて行った。PK は WinNonlin のノンコンパートメント解析（NCA200）により解析した。

皮下投与後の血清中 luspatercept 濃度は上昇し、Tmax は 48～96 時間であり、平均で 80 時間であった。終末相の T-HALF は 128～225 時間であり、平均で 169 時間（約 7 日）であった。Cmax の平均値は 10、25 及び 40 mg/kg の用量でそれぞれ 102、280 及び 425 µg/mL であった。投与開始から最終定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC(last)）の平均値は、10、25 及び 40 mg/kg の用量でそれぞれ 22504、60986 及び 94017 µg•h/mL であった。検討した 3 用量で Cmax 及び AUC(last)のいずれにおいても、用量比例性が認められた。

Approved v1.0

3.1.3 サルを用いた単回投与試験

カニクイザル（雌雄各 1 匹）に luspatercept を 1、3 及び 10 mg/kg の用量で単回皮下投与し、また雌雄各 1 匹のカニクイザルに 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの PK の特性を検討した（4.2.2.2-4）。分析は、競合 ELISA 法により行った。皮下投与群のすべての動物について、一次吸収及び一次消失の WinNonlin PK モデル 3 により PK を解析した。静脈内ボーラス投与群の動物における血清中濃度は、一次消失過程を有する 2 コンパートメント WinNonlin PK モデルで適切にモデル化した。

サルに皮下投与したときの曝露量（Cmax 及び AUC(INF)）は、用量にほぼ比例して増加した。Cmax の平均値は、13.4 µg/mL（1 mg/kg）～147.4 µg/mL（10 mg/kg）であった。その他の重要な PK パラメータ（Tmax、吸収半減期及び T-HALF）は用量に依存しなかった。皮下投与群のすべての動物における Tmax の平均値は 60 時間であった。血清中 T-HALF の平均値は、すべての用量群で約 6～7 日であった。皮下及び静脈内曝露量を比較すると、10 mg/kg 投与時のバイオアベイラビリティは 100%超であった。血清中からの消失はすべての用量群で一次速度式に従い、luspatercept の T-HALF は皮下及び静脈内ボーラス投与群間で類似していた。

カニクイザルに luspatercept を単回皮下及び静脈内ボーラス投与したとき、血清中濃度は 3 週間にわたり用量に依存して維持された。

3.2 反復投与試験

Luspartercept の TK は、SD ラットを用いた 1 及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験、ラット及び NZW ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、カニクイザルを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験並びに幼若ラットを用いた毒性試験の一部として検討した。感度が高く、バリデートされた競合 ELISA 法又はサンドイッチ ELISA 法を用いて、luspatercept の血清中濃度を測定した。循環血中における luspatercept の T-HALF は幼若及び成熟ラットで約 3～9 日、ウサギで約 2～3 日、サルで約 5～8 日であったことから、2 週間に 1 回の投与スケジュールで、毒性試験での生存期間中、luspatercept に継続的に曝露されると予測された。

妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胎児発生の重要な段階での継続的な曝露を確保するため、器官形成期に luspatercept を 1 週間間隔で 2 回投与した。

3.2.1 ラットを用いた反復投与試験

雌雄 SD ラットを用いた 1 及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験で得られた濃度データを用いて TK を検討した（M4.2.3.2-1）（M4.2.3.2-2）。雌 SD ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験及び胚・胎児発生に関する最終的試験において TK を検討した（M4.2.3.5.2-1）（M4.2.3.5.2-2）。また、幼若 SD ラットを用いた用量設定毒性試験及び幼若 SD ラットを用いた最終的な毒性試験で TK を検討した（M4.2.3.5.4-1）（M4.2.3.5.4-2）。

Approved v1.0

ラットを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験で、luspatercept を 6、20 及び 60 mg/kg の用量で Day 1 及び Day 15 に皮下投与したときの血清中曝露量を測定した（M4.2.3.2-1）。Luspatercept の初回投与後の Cmax の平均値は 47.5 µg/mL（6 mg/kg 群の雄）～462.9 µg/mL（60 mg/kg 群の雌）であり、用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.1-1、Table 3.2.1-2）。AUC(INF)の平均値も用量依存的に増加し、14750 µg•h/mL（6 mg/kg 群の雄）～106094 µg•h/mL（60 mg/kg 群の雌）であった。T-HALF の平均値が 134 時間（約 6 日）であったことに関連して、循環血中に luspatercept のわずかな蓄積が認められた［累積係数（Rc）の平均値：1.3］。クリアランスは用量に依存せず、0.341～0.694 mL/h/kg の範囲であった。全身曝露量に性差は認められなかった。ADA は 54 例中 12 例（22.2%）で検出された。ADA との反応は用量及び性別とは無関係であり、全用量群を通じて発現頻度は同程度であった（6 mg/kg 投与群：18 例中 4 例、20 mg/kg 投与群：18 例中 3 例、60 mg/kg 投与群：18 例中 5 例）。特異性試験を実施したところ、ラットにおける ADA との反応は、luspatercept のヒト IgG Fc 部分上のエピトープに向けられることが示された（M4.2.3.2-3）。ADA の存在は血清中濃度に影響を及ぼさなかったため、すべての動物データを TK 解析に含めた。

Table 3.2.1-1: 雄性 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び Day 15 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値

投与量 (mg/kg)	6		20		60	
Day	1	15	1	15	1	15
Tmax (h)	70.3	48	73.1	72	70.1	48
Cmax (µg/mL)	47.5	87.8	155.1	249.9	385.1	489.3
T-HALF (h)	158	157	139	171	92	130
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	10791	15792	34811	54551	76906	87770
Rc	NA	1.46	NA	1.57	NA	1.14

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、h：時間、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（Day 15）/AUC(0-336h)（Day 1）］、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典：M4.2.3.2-1

Approved v1.0

Table 3.2.1-2: 雌性 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び Day 15 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値

投与量 (mg/kg)	6		20		60	
Day	1	15	1	15	1	15
Tmax (h)	69.7	48	61.4	48	62.7	48
Cmax (µg/mL)	52.4	99.7	187.9	301.2	462.9	727.1
T-HALF (h)	186	125	124	138	105	124
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	12462	17070	39342	48722	91810	104260
Rc	NA	1.37	NA	1.24	NA	1.14

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、h：時間、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（Day 15）/AUC(0-336h)（Day 1）］、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典：M4.2.3.2-1

ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で、luspatercept を成熟動物（17 週齢）に 1、3 及び 15 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、計 7 回皮下投与し、また、若齢動物（8 週齢）に 15 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、計 7 回皮下投与し、血清中曝露量を測定した（M4.2.3.2-2）。SD ラットに luspatercept を初回投与したときの全身曝露量（AUC(0-336h)及びCmax）は、1～15 mg/kgの範囲で用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.1-3）。15 mg/kg の用量で初回投与したとき、雌雄間の曝露量に差は認められず、成熟動物と幼若動物との間にも顕著な差は認められなかった。これは 1 ヵ月間反復投与毒性試験の結果と一致しており、加齢に関連した変化は認められなかった。ADA 陽性動物は 47 例中 30 例（63.8%）であり、これらの動物では luspatercept の血清中濃度は低く、曝露量は低下した。ADA 陽性を示した動物は Day 85 の平均値の算出から除外したため、評価可能な PK パラメータを有する動物数は限られていた。ADA 陰性動物では、Day 85 の曝露量に影響は認められず、AUC(0-336h)及び Cmax は 1～15 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した。T-HALF が約 3～9 日であったことに関連して、ADA 陰性動物における循環血中 luspatercept の Rc は 1.46～2.42 であった。

Approved v1.0

Table 3.2.1-3: **Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び Day 15 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値**

週齢	17 週齢（成熟動物）						8 週齢（若齢動物）	
投与量 (mg/kg)	1		3		15		15	
Day	1	85	1	85	1	85	1	85
Tmax (h)	72	72	96	72	72	96	48	48
Cmax (µg/mL)	7.82	12.64	21.16	19.86	83.27	100.67	136.01	131.14
T-HALF (h)	152.09	190.53	118.05	215.1	78.01	202.04	69.74	183.66
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	1615.18	3916.65	4005.81	6681.52	16659.58	30755.03	25503.27	37252.34
Rc	NA	2.42	NA	1.67	NA	1.85	NA	1.46

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、h：時間、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（Day 85）/AUC(0-336h)（Day 1）、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典： M4.2.3.2-2

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験で、luspatercept を 3、15、30 及び 60 mg/kg の用量で妊娠 3 日及び 10 日に皮下投与し、血清中曝露量を測定した（M4.2.3.5.2-1）。Luspatercept の Cmax 及び AUC(last)は線形性を示し、用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.1-4）。妊娠 3 日及び 10 日における Tmax はそれぞれ 48～72 時間及び 24～48 時間であった。T-HALF の平均値が 35 時間（約 1.5 日）であることに関連して、1 週間に 1 回、計 2 回投与したとき、循環血中 luspatercept にわずかな蓄積（Rc の平均値：1.3）が認められた。T-HALF が、ラットの反復投与毒性試験における結果（約 3～9 日）よりも顕著に短かった。本試験では ADA は認められなかった。以上、着床から硬口蓋の閉鎖までに曝露が継続的に認められたことから、ラットを用いた最終的な胚・胎児発生に関する試験における投与間隔の妥当性が裏付けられた。

Approved v1.0

Table 3.2.1-4: 妊娠 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 3 日及び 10 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値

投与量 (mg/kg)	3		15		30		60	
測定日	妊娠 3 日	妊娠 10 日	妊娠 3 日	妊娠 10 日	妊娠 3 日	妊娠 10 日	妊娠 3 日	妊娠 10 日
T-HALF (h)	NR	34.2	NR	37.1	NR	32.1	NE	34.9
Tmax (h)	48	48	48	48	48	48	72	24
Cmax (µg/mL)	24.5	32.4	107	154	214	272	381	480
AUC(last)a (µg•h/mL)	2176	3618	10033	14538	20063	26428	36859	49412
Vz/F (mL/kg)	NE	37.7	NR	51.8	NR	49.3	NE	56.7
CL/F (mL/h/kg)	NE	0.76	NR	0.97	NR	1.07	NE	1.13
Rc	NA	1.4	NA	1.3	NA	1.2	NA	1.2

AUC(last)：投与開始から最終定量可能時点までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、CL/F：見かけの総クリアランス、h：時間、NA：該当なし、NE：評価不能、NR：報告不可、Rc：累積係数 ［AUC(last)（妊娠 10 日）/AUC(last)（妊娠 3 日）、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間、Vz/F：見かけの終末相分布容積

[a] AUC(last)：妊娠 3 日については AUC(0-120h)、妊娠 10 日については AUC(0-168h)の値を示す。
出典：M4.2.3.5.2-1

ラットの胚・胎児発生に関する最終的試験で、luspatercept を妊娠 3 日及び 10 日に 5、15 及び 30 mg/kg の用量で皮下投与したときの血清中曝露量を算出した（M4.2.3.5.2-2）。妊娠 SD ラットにおける luspatercept の全身曝露量［投与後 0 時間から 168 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC(0-168h)）及び Cmax］は、5～30 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.1-5）。妊娠 3 日及び 10 日における Tmax はそれぞれ 72 時間及び 48 時間であった。用量設定試験と同様に、2 回目の luspatercept 投与後の T-HALF の平均値は非妊娠動物と比較して短く、蓄積はわずかであった（Rc の平均値：1.1）。ADA 陽性動物［18 例中 3 例（16.7%）］を除外すると、TK パラメータへの影響は認められなかったことから、T-HALF の低下は抗体によるクリアランスと関連性がないと考えられた。また、妊娠 21 日に同腹仔血清中に luspatercept が検出され、胎児血清中濃度は 5、15 及び 30 mg/kg 投与群でそれぞれ 1.19、1.38 及び 3.61 µg/mL であった。なお、母動物／胎児血清中濃度比は、ACE-536-TOX-2485 試験（M4.2.3.5.3-1）で検討した。

Approved v1.0

Table 3.2.1-5: 妊娠 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 3 日及び 10 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値

投与量(mg/kg)	5		15		30	
測定日	妊娠 3 日	妊娠 10 日	妊娠 3 日	妊娠 10 日	妊娠 3 日	妊娠 10 日
T-HALF (h)	NR	21.6	NR	18.1	NR	25.2
Tmax (h)	72	48	72	48	72	48
Cmax (µg/mL)	45.5	58.2	130	171	262	326
AUC(0-168h) (µg•h/mL)	5818	6166	15750	16128	28543	34488
Vz/F (mL/kg)	NE	23.6	NR	23.1	NE	30
CL/F (mL/h/kg)	NE	0.758	NR	0.884	NE	0.826
Rc	NA	1.1	NA	1.0	NA	1.2

AUC(0-168h)：投与後 0 時間から 168 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、CL/F：見かけの総クリアランス、h：時間、NA：該当なし、NE：評価不能、NR：報告不可、Rc：累積係数［AUC(0-168h)（妊娠 10 日）/AUC(0-168h)（妊娠 3 日）、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間、Vz/F：見かけの終末相分布容積
出典：M4.2.3.5.2-2

幼若ラットを用いた用量設定毒性試験で、luspatercept を生後 7 日、21 日、35 日及び 49 日（サブセット 1：各群雌雄 42 匹）並びに生後 21 日、35 日、49 日及び 63 日（サブセット 2：各群雌雄 39 匹）に 1、6 及び 15 mg/kg の用量で皮下投与したときの血清中曝露量を測定した（M4.2.3.5.4-1）。幼若ラットにおける luspatercept の曝露量（AUC(0-336h)及び Cmax）は、1～15 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.1-6、Table 3.2.1-7）。サブセット 1 では、Tmax の平均値は生後 7 日及び 49 日で 24～48 時間、サブセット 2 では生後 21 日及び 63 日で 24～72 時間であった。初回及び最終投与後の T-HALF の平均値はそれぞれ 99 時間（4 日）及び 145 時間（6 日）であった。また、反復投与後に luspatercept のわずかな蓄積が認められた（Rc の平均値：サブセット 1 で 2.4～3.2、サブセット 2 で 1.5～1.9）。曝露量に性差は認められなかった。ADA 測定を行った動物 108 例のうち、サブセット 1 で ADA 陽性動物はなく、サブセット 2 では 7 例が ADA 陽性であったが、ADA をスクリーニングした動物数は限られていたため、すべての濃度データを TK 解析に含めた。

Approved v1.0

Table 3.2.1-6: **雌雄幼若 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（サブセット 1）**

投与量 (mg/kg)	1		6		15	
測定日	生後 7 日	生後 49 日	生後 7 日	生後 49 日	生後 7 日	生後 49 日
T-HALF (h)	111	194	85.4	116	100	126
Tmax (h)	48	48	36	48	24	48
Cmax (µg/mL)	5.66	11.6	38.2	66.9	98	145
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	829	2392	4449	14319	11138	27225
Rc	NA	2.9	NA	3.2	NA	2.4

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、h：時間、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（生後 49 日）/AUC(0-336h)（生後 7 日）］、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典：M4.2.3.5.4-1

Table 3.2.1-7: **雌雄幼若 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（サブセット 2）**

投与量 (mg/kg)	1		6		15	
測定日	生後 21 日	生後 63 日	生後 21 日	生後 63 日	生後 21 日	生後 63 日
T-HALF (h)	106	138	106	139	85.2	155
Tmax (h)	36	72	36	72	24	48
Cmax (µg/mL)	15.5	13.3	57.6	73.8	142	165
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	1606	2375	8633	16581	19960	33840
Rc	NA	1.5	NA	1.9	NA	1.7

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、h：時間、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（生後 63 日）/AUC(0-336h)（生後 21 日）］、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典：M4.2.3.5.4-1

幼若ラットを用いた最終的な毒性試験で、luspatercept を生後 7 日、21 日、35 日、49 日、63 日、77 日及び 91 日に 1、3 及び 10 mg/kg の用量で皮下投与し、定常状態（Day 91）における血清中曝露量を算出した（M4.2.3.5.4-2）。Luspatercept の曝露量［投与後 0 時間から 624 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC(0-624h)）］は、1～3 mg/kg の範囲では用量に比例して増加したが、3～10 mg/kg の範囲では用量比をわずかに下回った（Table 3.2.1-8）。Cmax の平均値は 1～10 mg/kg の範囲で用量比例性を示した。Tmax の平均値は 72～108 時間、T-HALF の平均値は 161 時間（7 日）で

Approved v1.0

あった。曝露量に性差は認められなかった。ADA 陽性の動物は 6 例（7.8%）であり、これらの動物の値は TK パラメータの算出から除外した。

Table 3.2.1-8: 雌雄幼若 Sprague-Dawley ラットに luspatercept を皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値（生後 91 日）

投与量 (mg/kg)	1	3	10
T-HALF (h)	142	168	174
Tmax (h)	108	72	72
Cmax (µg/mL)	10.4	37.5	94.1
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	2636	8486	20054
AUC(0-624h) (µg•h/mL)	3455	10941	25177

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、AUC(0-624h)：投与後 0 時間から 624 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、h：時間、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典：M4.2.3.5.4-2

3.2.2 ウサギを用いた反復投与試験

妊娠 NZW ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験及び最終的な胚・胎児発生に関する試験で得られた濃度データを用いて TK を検討した（M4.2.3.5.2-3）（M4.2.3.5.2-4）。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において、luspatercept を 10、25 及び 40 mg/kg の用量で妊娠 4 日及び 11 日に皮下投与したときの血清中曝露量を測定した（M4.2.3.5.2-3）。Luspatercept の Cmax 及び AUC(0-168h)は線形性を示し、用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.2-1）。Luspatercept を 2 週間に 1 回投与したとき、luspatercept の循環血中へのわずかな蓄積が認められ（Rc の平均値：1.6）、2 回目の luspatercept 投与後の T-HALF は 2 日であり、非妊娠ウサギを用いた単回投与 PK 試験の結果（7 日）よりも短かった。TK 評価のための動物で投与後に ADA 陽性反応は認められなかったことから、この T-HALF の低下は ADA との反応に直接起因するものではないと考えられた。また、T-HALF は単回投与 PK 試験と比べて低下したものの、本試験で用いた投与スケジュールで持続的な曝露が得られたため、同じ投与スケジュール（2 週間に 1 回投与）でウサギの最終的試験を実施した。

Approved v1.0

Table 3.2.2-1: **妊娠 New Zealand White ウサギに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 4 日及び 11 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値**

投与量 (mg/kg)	10		25		40	
測定日	妊娠 4 日	妊娠 11 日	妊娠 4 日	妊娠 11 日	妊娠 4 日	妊娠 11 日
T-HALF (h)	NA	45.4	NA	56.4	NA	61.2
Tmax (h)	88	48	72	32	64	56
Cmax (µg/mL)	91.6	154	231	353	310	454
AUC(0-168h) (µg•h/mL)	11465	18771	28454	43327	38279	59955
Vz/F (mL/kg)	NA	24	NA	30.9	NA	39.9
CL/F (mL/h/kg)	NA	0.369	NA	0.399	NA	0.449
Rc	NA	1.6	NA	1.5	NA	1.6

AUC(0-168h)：投与後 0 時間から 168 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、CL/F：見かけの総クリアランス、NA：該当なし、Rc：累積係数［AUC(0-168h)（妊娠 11 日）/AUC(0-168h)（妊娠 4 日）］、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間、Vz/F：見かけの終末相分布容積
出典：M4.2.3.5.2-3

ウサギ胚・胎児発生に関する最終的試験で、luspatercept を妊娠 4 日及び 11 日に 5、20 及び 40 mg/kg の用量で皮下投与したときの血清中曝露量を測定した（M4.2.3.5.2-4）。妊娠 NZW ウサギにおける曝露量（AUC(0-168h)及び Cmax）は、5～20 mg/kg の範囲では用量比を下回り、20～40 mg/kg の範囲では用量比例性を示した（Table 3.2.2-2）。用量設定試験と同様に、2 回目の luspatercept 投与後の T-HALF の平均値は非妊娠ウサギの PK 試験より低く、反復投与後の蓄積がわずかに認められた（Rc の平均値：1.6）。曝露量が減少した ADA 陽性動物は群平均値の算出から除外したため、妊娠ウサギで認められた T-HALF の減少は ADA との反応に起因するものではない。また、妊娠 29 日に胎児の血清中に luspatercept が検出され、血清中濃度は 5、20 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 3.46、4.86 及び 12.5 µg/mL であった。ADA 陽性母動物の胎児は群平均値の算出から除外した。

Approved v1.0

Table 3.2.2-2: 妊娠 New Zealand White ウサギに luspatercept を皮下投与したときの妊娠 4 日及び 11 日におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値

投与量 (mg/kg)	5		20		40	
測定日	妊娠 4 日	妊娠 11 日	妊娠 4 日	妊娠 11 日	妊娠 4 日	妊娠 11 日
T-HALF (h)	NA	55	NA	74.3	NA	46.7
Tmax (h)	104	72	64	60	72	48
Cmax (µg/mL)	59.1	91.1	179	279	370	616
AUC(0-168h) (µg•h/mL)	7794	12420	22216	36314	47160	75690
Vz/F (mL/kg)	NA	20.7	NA	35.8	NA	25
CL/F (mL/h/kg)	NA	0.264	NA	0.353	NA	0.373
Rc	NA	1.6	NA	1.6	NA	1.6

AUC(0-168h)：投与後 0 時間から 168 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、CL/F：見かけの総クリアランス、NA：該当なし、Rc：累積係数［AUC(0-168h)（妊娠 11 日）/AUC(0-168h)（妊娠 4 日）、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間、Vz/F：見かけの終末相分布容積
出典：M4.2.3.5.2-4

3.2.3 サルを用いた反復投与試験

雌雄カニクイザルを用いた、GLP 適用の 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験から得られた濃度データを用いて TK を評価した（M4.2.3.2-3）（M4.2.3.2-4）（M4.2.3.2-5）。

サルを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験で、luspatercept を 0.4～30 mg/kg の用量で Day 1 及び 15 に皮下投与（各群雌雄 3～5 匹）又は 10 mg/kg の用量で静脈内投与（各群雌雄 5 匹）し、血清中曝露量を測定した（M4.2.3.2-3）。Luspatercept を皮下投与した結果、AUC 及び Cmax は線形性を示し、用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.3-1）。初回皮下投与後の Cmax の平均値及び AUC(INF)の平均値は 5.1～404 µg/mL 及び 1239～102530 µg•h/mL であった。Tmax 及びクリアランスは用量に依存せず、luspatercept の絶対的バイオアベイラビリティは 10 mg/kg の用量で約 76%であった。血清中曝露量は単回投与 PK 試験で得られたデータと類似しており、性差は認められなかった。ADA は用量に関係なく 42 例中 4 例（9.5%）に検出された。抗体反応のうち 3 例は一過性であったが、高用量群の雌 1 例（30 mg/kg 皮下投与）では休薬期間終了後まで認められた。再検査時、ADA 陽性検体は確定的ではなかったため、検体の特異性を測定することはできなかった。個々の血清中曝露量は抗体産生の影響を受けなかったことから、抗体反応は luspatercept のクリアランスに影響しないことが示された。

Approved v1.0

Table 3.2.3-1: **カニクイザルに luspatercept を皮下及び静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータの平均値**

投与経路	皮下				静脈内
投与量 (mg/kg)	0.4	2	10	30	10
Cmax 又は C0 (µg/mL)	5.1	29.5	139	404	275
Tmax (h)	49.4	51.0	42.9	41.4	NA
AUC(INF) (µg•h/mL)	1239	7805	35588	102530	46838
T-HALF 又は T-HALF(β) (h)	127	141	147	150	185
CL (mL/h/kg)	0.431	0.295	0.288	0.297	0.221
VF (mL)	142	121	135	144	129
F (%)	NA	NA	NA	NA	76

AUC(INF)：投与開始から無限時間までの血清中濃度時間曲線下面積、C0：静脈内投与直後（投与後 0 時間）の最高血清中濃度の推定値、Cmax：最高血清中濃度、CL：クリアランス、F：バイオアベイラビリティ、h：時間、T-HALF：消失半減期、T-HALF(β)：消失半減期（2 コンパートメントモデル）、Tmax：最高血清中濃度到達時間、VF：終末相分布容積
出典：M4.2.3.2-3

サルを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で、luspatercept を 1、6 及び 30 mg/kg（各群雌雄 3～5 匹）の用量で 2 週間に 1 回、13 週間にわたり皮下投与し、血清中曝露量を測定した（M4.2.3.2-4）。TK プロファイルに性差が認められなかったため、雌雄を合算した平均値（各群 6～10 匹）を示す。その結果、平均血清中濃度は投与後約 2 日に最高値又は最高値に近い値を示した。Luspatercept の初回投与後、全身曝露量は 1～30 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.3-2）。反復投与後、わずかな蓄積が認められた（Rc の平均値：1.3～2.5）。Day 85 の曝露量はほぼ用量に比例して増加した。初回投与と最終投与との間でクリアランスに顕著な変化は認められなかった。ADA は 22 例中 2 例（9.1%）のみに認められ、その力価は低かった。

Approved v1.0

Table 3.2.3-2: **カニクイザルに luspatercept を皮下投与したときの Day 1 及び 85 のトキシコキネティクスパラメータの平均値**

投与量(mg/kg)	1		6		30	
Day	1	85	1	85	1	85
Cmax (µg/mL)	20.1	25.8	111	301	393	696
Tmax (h)	52	52	68	48	43.2	38.4
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	4195	5571	22877	53448	74617	129535
CL/F (mL/h/kg)	0.17	0.18	0.19	0.15	0.27	0.29
Rc	NA	1.3	NA	2.3	NA	1.7

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、CL/F：見かけの総クリアランス、h：時間、NA：該当なし、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（Day 85）/AUC(0-336h)（Day 1）］、Tmax：最高血清中濃度到達時間
出典：M4.2.3.2-4

サルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験で、luspatercept を 0.3、1 及び 6 mg/kg（各群雌雄各 5 匹）の用量で 2 週間に 1 回、6 ヵ月間にわたり皮下投与し、血清中曝露量を測定した（M4.2.3.2-5）。なお、TK プロファイルに性差が認められなかったため、雌雄合算した平均値（各群 10 匹）を示す。その結果、平均血清中濃度は投与後約 2～3 日で最高値に達した。各投与間隔における luspatercept の全身曝露量は、0.3～6 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した（Table 3.2.3-3）。T-HALF の平均値は各投与間隔で同程度であり、128～178 時間（約 5～7 日）であった。Day 1 と比較して、Day 85 又は Day 183 後に luspatercept のわずかな蓄積が認められ（Rc の平均値：1.4～1.7）、Day 85 から Day 183 までの蓄積に顕著な変化は認められなかったことから、luspatercept は試験の途中で定常状態に達したことが示唆された。クリアランスは休薬群の休薬期間終了時に算出し、3 ヵ月間反復投与毒性試験の値と同程度であった。Luspatercept を投与した 30 例中 1 例（3.3%）に ADA 陽性反応が Day 127 から Day 232 まで認められたため、この動物を Day 183 の TK パラメータの群平均算出から除外した。

Approved v1.0

Table 3.2.3-3: カニクイザルに luspatercept を皮下投与したときの Day 1、85 及び 183 におけるトキシコキネティクスパラメータの平均値

投与量 (mg/kg)	0.3			1			6		
Day	1	85	183	1	85	183	1	85	183
T-HALF (h)	170	178	174	175	175	152	174	150	128
Tmax (h)	67.2	64.8	58.7	62.4	72	66	46.2	51	45.6
Cmax (µg/mL)	3.87	5.55	5.4	12.2	18	19.7	70.9	97.4	111
AUC(0-336h) (µg•/mL)	866	1209	1228	2569	4160	4412	14891	20677	21627
Rc	NA	1.4	1.4	NA	1.6	1.7	NA	1.4	1.4

AUC(0-336h)：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、Cmax：最高血清中濃度、CL/F：見かけの総クリアランス、h：時間、NA：該当なし、Rc：累積係数［AUC(0-336h)（Day 85 又は Day 183）/AUC(0-336h)（Day 1）］、T-HALF：消失半減期、Tmax：最高血清中濃度到達時間、Vz/F：見かけの終末相分布容積
出典：M4.2.3.2-5

4 分布

妊娠 SD ラット（9 匹）に luspatercept を 30 mg/kg の用量で単回皮下投与し、乳汁中移行を検討した（M4.2.2.3-1）。投与後約 24、48 及び 72 時間に 1 時点当たり 3 匹から乳汁及び血清を採取し、サンドイッチ ELISA 法を用いて、ラット乳汁中及び血清中の luspatercept 濃度を測定した。各動物について、全身血清中濃度に対する乳汁中濃度の比を算出した。その結果、luspatercept の血清中濃度に対する乳汁中濃度の比の平均値は 0.12 であり、すべての測定時点で 0.06～0.17 の範囲であった。平均乳汁移行率（平均比×100 として計算）は 12%であった。

胚・胎児発生に関する試験で luspatercept が胚から検出されたことから、luspatercept は胎盤膜を通過することが示唆された。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の一部として、SD ラットに luspatercept を 3、10 及び 30 mg/kg の用量で皮下投与したときの胎盤通過を定量的に測定し、子宮内での luspatercept の曝露を検討した（M4.2.3.5.3-1）。サンドイッチ ELISA 法を用いて、母動物及び胎児の血清中の luspatercept 濃度を測定した。その結果、母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度の比は、4%～33%であり、平均値は投与後 8 及び 24 時間でそれぞれ 18%及び 9%であった。平均胎盤通過率（すべての母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度の割合の平均値）は 13.4%であった。

5 代謝

Luspatercept は天然のアミノ酸からなる蛋白質医薬品であるため、その異化は通常の蛋白質分解経路を介して起こると考えられることから、代謝に関する検討を行わなかった。

Approved v1.0

6 排泄

Luspatercept の分子量に基づくと、生理的に正常な腎臓からの luspatercept の排泄は起こらないと考えられることから、排泄に関する検討を行わなかった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

Luspatercept は高分子量の蛋白質医薬品であるため、チトクローム P450 により代謝される化合物との相互作用を生じる可能性は低いと考えられることから、薬物相互作用に関する検討を行わなかった。

8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験を行わなかった。

9 考察及び結論

成熟、幼若及び妊娠 SD ラット、非妊娠及び妊娠成熟 NZW ウサギ並びに成熟カニクイザルに luspatercept を静脈内（サルのみ）及び皮下投与したときの PK パラメータを検討した。いずれの動物種においても、luspatercept の PK 特性は予測可能であった。初回投与後の血清中濃度は一次吸収及び一次消失の推移を示した。Luspatercept の PK プロファイルは線形性を示し、AUC 及び Cmax はいずれの動物種においても用量にほぼ比例し、雌雄で同程度であった。Tmax は、ラットで約 2～4 日、ウサギで約 3 日、サルで約 2～3 日であり、用量に依存しなかった。クリアランスは用量及び投与経路に依存しなかった。Luspatercept の絶対的バイオアベイラビリティは 76%～135%であった。反復投与試験における T-HALF は、幼若及び成熟ラットで約 3～9 日、ウサギで約 2～3 日、サルで約 5～8 日であった。妊娠ラット及びウサギに 2 回目の luspatercept 投与後の T-HALF はラットで約 1.5 日、ウサギで約 2 日であった。単回投与試験の半減期と呼応して、2 週間に 1 回の投与スケジュールで投与期間を通じて持続的な曝露が得られ、反復投与毒性試験で軽度の蓄積が認められた。

ラットを用いた一般毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験で ADA が検出されたが、ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験（63.8%）を除き、その発現頻度は低かった。ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験で、高力価の ADA の産生により luspatercept の血清中濃度が低下したが、他の試験では TK プロファイルに及ぼす影響は認められなかった。また、サルを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験で、ADA 陽性率は低かった。サルを用いた 1 及び 3 ヵ月間試験では、低力価の ADA が産生されたが、TK プロファイルに影響を及ぼさなかった。一方、6 ヵ月間試験の Day 183 以降で、ADA 陽性の 1 例の TK プロファイルに影響が認められた。ADA は少数のウサギでも検出され、母動物及び胎児における luspatercept の濃度低下と関連性が認められた。

胚・胎児発生に関する試験で luspatercept が胚に検出されたことから、luspatercept は胎盤膜を通過することが示唆された。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で luspatercept の胎盤通過を定量的に評価した結果、母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度の割合は 13.4%であった。

Approved v1.0

授乳ラットを用いて薬物の乳汁中への移行を検討した結果、luspatercept の平均乳汁中移行率は 12%であった。Luspatercept は、その異化が蛋白質分解経路を介して起こり、また、分子量に基づくと腎排泄されないと予測される蛋白質医薬品であることから、動物を用いた代謝及び排泄に関する検討を行わなかった。同様に、luspatercept は高分子量の蛋白質医薬品であるため、チトクローム P450 により代謝される化合物との相互作用を生じる可能性は低いと考えられることから、薬物相互作用に関する検討を行わなかった。

以上、非臨床動物種を用いて luspatercept の吸収及び分布について総合的に評価した結果、いずれの動物種においても PK 特性は予測可能であり、これらの動物種で luspatercept の安全性及び PK・TK が評価可能であることが示された。

Approved v1.0

Table of Contents

1 薬物動態試験：一覧表 2
2 分析方法及びバリデーション試験 6
3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 10
4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
5 薬物動態試験： 分布 26
6 薬物動態試験： 蛋白結合 26
7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 27
8 薬物動態試験： その他の分布試験 34
9 薬物動態試験： In Vivo での代謝 34
10 薬物動態試験： In Vitro での代謝 34
11 薬物動態試験： 推定代謝経路 34
12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 34
13 薬物動態試験： 排泄 34
14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 34
15 薬物動態試験： 薬物相互作用 34
16 薬物動態試験： その他 35

Approved v1.0

1 薬物動態試験：一覧表

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Overview				**Test Article: Luspatercept**	
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study No.**	**Location in dossier**
Analytical Methods and Validation Reports					
Bioanalytical method validation report for: determination of luspatercept in serum by competition ELISA	SD rat serum	NA	Acceleron Pharma	[redacted]008-BD-PQ-R	4.2.2.1-1
Immunoassay method validation report from luspatercept ADA assay	SD rat serum	NA	Acceleron Pharma	[redacted]004-BD-PQ-R	4.2.2.1-2
Validation for the determination of luspatercept in rat serum by quantitative ELISA	SD rat serum	NA	[redacted]	178905	4.2.2.1-3
Immunoassay validation report for the detection of luspatercept ADA in rat serum by ECL	SD rat serum	NA	[redacted]	179470	4.2.2.1-4
Bioanalytical method validation report for the determination of luspatercept in rabbit serum by quantitative ELISA	NZW rabbit serum	NA	[redacted]	180510	4.2.2.1-5
Immunoassay method validation report for the detection of luspatercept ADA in rabbit serum by ECL	NZW rabbit serum	NA	[redacted]	180514	4.2.2.1-6
Method validation report for the determination of luspatercept in cynomolgus monkey serum by quantitative ELISA	Cynomolgus monkey serum	NA	[redacted]	179464	4.2.2.1-7

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Overview				**Test Article: Luspatercept**	
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study No.**	**Location in dossier**
Immunoassay validation report for the detection of luspatercept ADA in monkey serum by ECL	Cynomolgus monkey serum	NA	[redacted]	179468	4.2.2.1-8
Bioanalytical method validation report for determination of luspatercept in serum by competition ELISA	Cynomolgus monkey serum	NA	Acceleron Pharma	[redacted]007-BD-PQ-R	4.2.2.1-9
Immunoassay method validation report from luspatercept ADA assay	Cynomolgus monkey serum	NA	Acceleron Pharma	[redacted]003-BD-PQ-R	4.2.2.1-10
Absorption: Single-dose administration					
PK in SD rats	SD rats	SC	Acceleron Pharma	AP384	4.2.2.2-1
14-Day PK Study of ACE-011/RAP-011 and luspatercept/RAP-536 in female CD-IGS rats	CD-IGS rats	SC	Celgene Corporation	CC-DISC-ET-1995	4.2.2.2-2
PK in NZW rabbits	NZW rabbits	SC	Acceleron Pharma	20047020	4.2.2.2-3
Pilot PK study of luspatercept in cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkeys	IV/SC	[redacted]	024265	4.2.2.2-4
Absorption: Multiple-dose administration					
1-month TK in SD rats	SD rats	SC	[redacted]	024488	4.2.3.2-1
13-week TK in SD rats	SD rats	SC	[redacted]	20017484	4.2.3.2-2
4-week TK in cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkeys	IV/SC	[redacted]	WHH00067	4.2.3.2-3
13-week TK in cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkeys	SC	[redacted]	20017483	4.2.3.2-4

Approved v1.0

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Overview					**Test Article: Luspatercept**
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study No.**	**Location in dossier**
6-month TK in cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkeys	SC	[redacted]	20039148	4.2.3.2-5
Dose range-finding embryo-fetal TK in pregnant rats	SD rats	SC	[redacted]	20040547	4.2.3.5.2-1
Definitive embryo-fetal TK in pregnant rats	SD rats	SC	[redacted]	20040548	4.2.3.5.2-2
Dose range-finding embryo-fetal TK in pregnant rabbits	NZW rabbits	SC	[redacted]	20040549	4.2.3.5.2-3
Definitive embryo-fetal TK in pregnant rabbits	NZW rabbits	SC	[redacted]	20040550	4.2.3.5.2-4
Dose range-finding study in juvenile SD rats	Juvenile SD rats	SC	[redacted]	[redacted]-961002	4.2.3.5.4-1
Definitive study in juvenile SD rats	Juvenile SD rats	SC	[redacted]	[redacted]-961003	4.2.3.5.4-2
Distribution					
Lacteal transfer in SD rats	SD rats	SC	[redacted]	ACE-536-DMPK-2549	4.2.2.3-1
Placental transfer in SD rats	SD rats	SC	[redacted]	ACE-536-TOX-2485	4.2.3.5.3-1
Metabolism					
Studies not conducted.					
Excretion					
Studies not conducted.					
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Studies not conducted.					

Approved v1.0

Table 2.6.5.1: 薬物動態試験：一覧表

Overview					**Test Article: Luspatercept**
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study No.**	**Location in dossier**
Other					
Studies not conducted.					

ADA = anti-drug antibody; ECL = electrochemiluminescence-based immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; SC = subcutaneous; NA = not applicable; NZW = New Zealand White; PK = pharmacokinetic(s); SD = Sprague-Dawley; TK = toxicokinetics.

Approved v1.0

2 分析方法及びバリデーション試験

Table 2.6.5.2.A: 分析方法及びバリデーション試験

Study Number	**[redacted]008-BD-PQ-R**	**178905**	**180510**	**179464**	**[redacted]007-BD-PQ-R**
Location in Dossier	4.2.2.1-1	4.2.2.1-3	4.2.2.1-5	4.2.2.1-7	4.2.2.1-9
Analyte	Luspatercept	Luspatercept	Luspatercept	Luspatercept	Luspatercept
Matrix	Rat serum	Rat serum	Rabbit serum	Monkey serum	Monkey serum
Anticoagulant	None	None	None	None	None
Stabilizer	NA	NA	NA	NA	NA
Method	Competition ELISA	Sandwich ELISA	Sandwich ELISA	Sandwich ELISA	Competition ELISA
Regression Model	Five-parameter logistic	Five-parameter logistic	Five-parameter logistic	Five-parameter logistic	Five-parameter logistic
Calibration range (ng/mL)	78.13 to 2500.00	50.0 to 600	50.0 to 600	50.0 to 600	78.13 to 2500
Precision (% CV)	≤ 6.0	≤ 3.83	≤ 5.78	≤ 2.51	≤ 10.6
Accuracy (% RE)	-2.4 to 5.3	-1.25 to 3.00	-1.00 to 3.50	-1.33 to 4.50	-0.8 to 1.9
Intra-day QC: LLOQ QCs (ng/mL)	78.13, 156.25, 625.00, 2500.00	50.0	50.0	50.0	78.13, 156.25, 625.00, 2500.00
Precision (% CV)	≤ 13.3	2.69	2.83	3.93	≤ 16.6
Accuracy (% RE)	-13.6 to 1.3	-0.233	3.30	-3.38	-15.0 to -1.7
Intra-day QC: Analytical QCs (ng/mL)	NA	125, 250, 450, 600	125, 250, 450, 600	125, 250, 450, 600	NA
Precision (% CV)	NA	≤ 4.44	≤ 6.16	≤ 4.94	NA
Accuracy (% RE)	NA	-3.20 to 3.50	-6.67 to -4.28	-8.90 to -2.90	NA
Inter-day QC: LLOQ QCs (ng/mL)	78.13, 156.25, 625.00, 2500.00	50.0	50.0	50.0	78.13, 156.25, 625.00, 2500.00
Precision (% CV)	≤ 17.3	3.43	3.17	5.08	≤ 12.9
Accuracy (% RE)	-3.3 to 5.3	-0.200	3.20	-3.40	-18.3 to -4.1

Approved v1.0

Table 2.6.5.2.A: 分析方法及びバリデーション試験

Study Number	**[redacted]008-BD-PQ-R**	**178905**	**180510**	**179464**	**[redacted]007-BD-PQ-R**
Inter-day QC: Analytical QCs (ng/mL)	200.00, 600.00, 1800.00	125, 250, 450, 600	125, 250, 450, 600	125, 250, 450, 600	200.00, 600.00, 1800.00
Precision (% CV)	≤ 15.4	≤ 5.99	≤ 7.24	≤ 5.16	≤ 16.7
Accuracy (% RE)	-10.7 to -4.2	-3.11 to 3.50	-6.80 to -4.33	-8.83 to -3.20	-9.4 to 2.9
Dilution integrity (ng/mL)	156.25, 312.5, 625, 1250	100, 200, 400	62.5, 250, 500	62.5, 250, 500	156.25, 312.5, 625, 1250
Precision (% CV)	NA	≤ 4.05	≤ 3.41	≤ 4.75	NA
Accuracy (% RE)	10.3 to 24.3	2.00 to 17.0	-13.6 to -3.52	-13.8 to -0.160	-5.9 to 1.5
Stability	F/T=7 cycles at ≤-65°C LTS=754 days at ≤-65°C	BTS=19.5 hours at AT F/T=9 cycles at -70°C LTS=367 days at -70°C[a]	BTS=24.5 hours t AT F/T=6 cycles at -70°C LTS=407 days at -70°C[b]	BTS=18 hours at AT F/T=5 cycles at -70°C LTS=328 days at -70°C[c]	F/T=7 cycles at ≤-65°C[d] LTS=960 days at -65°C

AT = ambient temperature; BTS = benchtop stability; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F/T = freeze/thaw; LLOQ = lower limit of quantitation; LTS = long-term stability; NA = not applicable; QC = quality control; % CV = coefficient of variation, expressed as a percent; % RE = relative error, expressed as a percent.

[a] LTS for 367 days was performed under study number 178906.
[b] LTS for 407 days was performed under study number 180511.
[c] LTS for 328 days was performed under study number 179465.
[d] F/T cycle number 5 had a % RE of 31.2% for 1800 ng/mL.

Approved v1.0

Table 2.6.5.2.B: 分析方法及びバリデーション試験

Study Number	**[redacted]004-BD-PQ-R**	**179470**	**180514**	**179468**	**[redacted]003-BD-PQ-R**
Location in Dossier	4.2.2.1-2	4.2.2.1-4	4.2.2.1-6	4.2.2.1-8	4.2.2.1-10
Analyte	Anti-luspatercept antibodies	Anti-luspatercept antibodies	Anti-luspatercept antibodies	Anti-luspatercept antibodies	Anti-luspatercept antibodies
Matrix	Rat serum	Rat serum	Rabbit serum	Monkey serum	Monkey serum
Anticoagulant	None	None	None	None	None
Stabilizer	None	None	None	None	None
Method	ECL	ECL	ECL	ECL	ECL
Negative Control	Pooled SD rat serum	Pooled SD rat serum	Pooled NZW rabbit serum	Pooled cynomolgus monkey serum	Pooled cynomolgus monkey serum
Positive Control	Goat anti-ActRIIB antibody	Goat anti-ActRIIB antibody	Goat anti-ActRIIB antibody	Goat anti-ActRIIB antibody	Goat anti-ActRIIB antibody
Minimum Required Dilution	1:5 in 300 mM acetic acid in water	1:11.5 in 300 mM acetic acid in water	1:11.5 in 300 mM acetic acid in water	1:11.5 in 300 mM acetic acid in water	1:5 in 300 mM acetic acid in water
Cut Point Factor	84.24	1.4	1.09	1.83	73.03
Assay Sensitivity	0.038 µg/mL	93.8 ng/mL	31.3 ng/mL	327 ng/mL	≤ 0.037 µg/mL
Specification Cut Point	≥ 55.91%	47.2%	26.3%	40.0%	43.56%
Drug Tolerance	NC	At 15,000 ng/mL of positive control antibody, ≥25.0 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response. At 500 ng/mL of positive control antibody, addition of ≥1.00 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response.	At 15,000 ng/mL of positive control antibody, ≥50.0 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response. At 500 ng/mL of positive control antibody, addition of ≥5.00 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response.	At 15,000 ng/mL of positive control antibody, 25.0 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response. At 500 ng/mL of positive control antibody, addition of ≥1.00 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response.	At 16,000 ng/mL of positive control antibody, 20.0 µg/mL of luspatercept did not result in a negative response. At 250 ng/mL of positive control antibody, addition of ≥5.0 µg/mL of luspatercept resulted in a negative response.

Approved v1.0

Table 2.6.5.2.B: 分析方法及びバリデーション試験

Study Number	**[redacted]004-BD-PQ-R**	**179470**	**180514**	**179468**	**[redacted]003-BD-PQ-R**
Stability	NA	BTS =4 hours at AT F/T=3 cycles at -70°C	BTS=4 hours at AT F/T=3 cycles at -70°C	BTS=22 hours at AT F/T=3 cycles at -70°C	NA

ActRIIB = activin type II B; AT = ambient temperature; BTS = benchtop stability; ECL = electrochemiluminescence-based immunoassay; F/T = freeze/thaw; NA = not applicable; NC = not calculated; NZW = New Zealand White; SD = Sprague-Dawley.

Approved v1.0

3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Table 2.6.5.3.A: 薬物動態試験：単回投与後の吸収

			Test Article: Luspatercept
Study Number/ Location in Dossier:	AP384 / 4.2.2.2-1	CC-DISC-ET-1995 / 4.2.2.2-2	
Route:	Subcutaneous	Subcutaneous	
Species:	Male Sprague-Dawley rat	Female CD-IGS JVC rat	
Number of Animals:	4	3 animals/group	
Matrix:	Serum	Serum	
Feeding Condition:	Fed	Fed	
Analyte:	Luspatercept	Luspatercept	
Assay:	ELISA	ELISA	
Vehicle:	10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2	10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2	
Dose (mg/kg)	**10**	**0.5**	**5**
Cmax (µg/mL)	84.2	4.58610	31.94684
Tmax (h)	97.7	NA	NA
AUC(INF) (µg•h/mL)	27261	NA	NA
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	NA	816	5095
T-HALF(abs) (h)	42.4	NA	NA
T-HALF (h)	130.3	NA	NA
CLF (mL/h/kg)	0.396	NA	NA
VF (mL)	22.9	NA	NA
VF(norm) (%BW)	6.9	NA	NA

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(0-336h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours postdose; BW = body weight; Cmax = maximum serum concentration; CLF = clearance from serum; h = hours; JVC = jugular vein catheterization; NA = not applicable; Tmax = time at which maximum concentration was measured; T-HALF(abs) = absorption half-life; T-HALF = elimination half-life; VF = terminal volume of distribution; VF(norm) = terminal volume of distribution, normalized to body weight.
Note: Values are mean of n = 4 (Study Number AP384) or 3 (Study Number CC-DISC-ET-1995).

Approved v1.0

Table 2.6.5.3.B: **薬物動態試験：単回投与後の吸収**

Test Article: Luspatercept
Location in Dossier: 4.2.2.2-3
Study Number: 20047020

Route: Subcutaneous **Species:** Non-mated female NZW rabbits **Number of Animals:** 2 animals/group
Matrix: Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA
Vehicle: 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2

Dose (mg/kg)	**10**			**25**			**40**		
Animal Number	**1195**	**1196**	**Mean**	**1197**	**1198**	**Mean**	**1199**	**1200**	**Mean**
T-HALF (h)	199	153	176	225	154	190	152	128	140
T-HALF (days)	8.3	6.4	7.3	9.4	6.4	7.9	6.4	5.3	5.8
Tmax (h)	72	96	84	96	96	96	72	48	60
Cmax (µg/mL)	108	96.4	102	279	281	280	444	405	425
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	10.8	9.6	10.2	11.2	11.2	11.2	11.1	10.1	10.6
AUC(last) (µg•h/mL)	23170	21838	22504	62935	59036	60986	96915	91118	94017
AUC(last) /Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	2317	2184	2250	2517	2361	2439	2423	2278	2350

AUC(last) = area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable timepoint; AUC(last) /Dose = area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable timepoint per dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration per dose; h = hour; NZW = New Zealand White; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration.

Approved v1.0

Table 2.6.5.3.C: 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article: Luspatercept
Location in Dossier: 4.2.2.2-4
Study Number: 024265

Species: Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 1 animal/sex/group **Assay:** ELISA
Matrix: Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept
Vehicle: 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2

Route	**Subcutaneous**			**Subcutaneous**			**Subcutaneous**			**Intravenous**		
Dose (mg/kg)	**1**			**3**			**10**			**10**		
Sex	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**
Cmax (µg/mL)	14.9	11.9	13.4	39.8	26.5	33.2	152.3	142.5	147.4	353.3	316.1	334.7
Tmax (h)	92.8	55.4	74.1	44.2	67.1	55.6	50.9	50.6	50.7	NA	NA	NA
AUC(INF) (µg•h/mL)	5393	3017	4205	10963	6969	8966	51219	40899	46059	35903	32093	33998
T-HALF(abs) (h)	30.5	16.1	23.3	10.6	22.0	16.3	11.8	12.8	12.3	NA	NA	NA
T-HALF (h)	174	131	152	157	126	141	195	160	177	135	151	143
CLF (mL/h)	0.56	1.06	0.81	0.77	1.33	1.05	0.59	0.66	0.62	0.96	0.78	0.87
VF (mL)	139	200	170	173	242	208	164	152	158	187	159	173
VF(norm) (% BW)	4.7	6.2	5.5	6.2	7.8	7.0	5.5	5.6	5.6	5.4	6.4	5.9

Additional Information: Bioavailability from 10 mg/kg was 135%.

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; BW = body weight; Cmax = observed maximum concentration; CLF = clearance from serum; F = female; h = hours; M = male; NA = not applicable; Tmax = time at which maximum concentration was measured; T-HALF(abs) = absorption half-life; T=HALF = elimination half-life; VF = terminal volume of distribution; VF(norm) = terminal volume of distribution, normalized to body weight.

Approved v1.0

4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

Table 2.6.5.4.A: 薬物動態試験：反復投与後の吸収

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 024488 / 4.2.3.2-1

Route: Subcutaneous **Species:** Sprague-Dawley rats **Number of Animals:** 3 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2 **Dosing schedule:** Twice on Day 1 and Day 15

Sex	Male						Female					
Dose (mg/kg)	6		20		60		6		20		60	
Day	1	15	1	15	1	15	1	15	1	15	1	15
Cmax (µg/mL)	47.5	87.8	155.1	249.9	385.1	489.3	52.4	99.7	187.9	301.2	462.9	727.1
Tmax (h)	70.3	48.0	73.1	72.0	70.1	48.0	69.7	48.0	61.4	48.0	62.7	48.0
AUC(INF) (µg•h/mL)	14750	NA	44740	NA	86572	NA	18275	NA	47406	NA	106094	NA
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	10791	15792	34811	54551	76906	87770	12462	17070	39342	48722	91810	104260
AUC(0-336h) Ratio[a]	NA	1.46	NA	1.57	NA	1.14	NA	1.37	NA	1.24	NA	1.14
AUC(0-840h) (µg•h/mL)	NA	20824	NA	71864	NA	103890	NA	20002	NA	59675	NA	120623
T-HALF(abs) (h)	20.9	NA	23.8	NA	28.8	NA	19.0	NA	19.3	NA	22.0	NA
T-HALF (h)	158	157	139	171	92	130	186	125	124	138	105	124
CLF (mL/h)	0.075	NA	0.080	NA	0.125	NA	0.055	NA	0.068	NA	0.090	NA
CLF/kg (mL/h/kg)	0.414	NA	0.447	NA	0.694	NA	0.341	NA	0.421	NA	0.565	NA
VF (mL)	17.0	NA	16.1	NA	16.5	NA	14.7	NA	12.1	NA	13.7	NA
VF(norm) (%BW)	9.4	NA	9	NA	9.2	NA	9.2	NA	7.5	NA	8.6	NA

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(0-336h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours post-dose; AUC(0-840h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 840 hours post-dose; BW = body weight; Cmax = maximum concentration; CLF = clearance from serum; CLF/kg = clearance from serum; h = hours; Tmax = time at which maximum concentration was measured; T-HALF(abs) = absorption half-life; T-HALF = elimination half-life; VF = terminal volume of distribution; VF(norm) = terminal volume of distribution, normalized to body weight.
Note: Values are the mean of n = 3 per group.

[a] AUC(0-336h) Ratio = AUC(2nd Dose)/AUC(1st Dose)

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.B: 薬物動態試験：反復投与後の吸収

						Test Article:	Luspatercept	
						Location in Dossier:	4.2.3.2-2	
						Study Number:	20017484	
Route:	Subcutaneous	**Species:**	Sprague-Dawley rats	**Number of Animals:**	3 animals/sex/timepoint			
Matrix:	Serum	**Feeding Condition:**	Fed	**Analyte:**	Luspatercept	**Assay:**	ELISA	
Vehicle:	10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2	**Dosing schedule:**	Every 2 weeks for a total of 7 doses					

Age	**Mature Adult (17 weeks)**						**Young Adult (8 weeks)**	
Dose (mg/kg)	**1**		**3**		**15**		**15**	
Day	**1**	**85**	**1**	**85**	**1**	**85**	**1**	**85**
Cmax (µg/mL)	7.82	12.64	21.16	19.86	83.27	100.67	136.01	131.14
Tmax (h)	72	72	96	72	72	96	48	48
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	1615.18	3916.65	4005.81	6681.52	16659.58	30755.03	25503.27	37252.34
T-HALF (h)	152.09	190.53	118.05	215.1	78.01	202.04	69.74	183.66
Rc	NA	2.42	NA	1.67	NA	1.85	NA	1.46

AUC(0-336h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours post-dose; Cmax = observed maximum concentration; h = hour; NA = not applicable; Rc = accumulation: AUC(0-336h) (Day 85)/AUC(0-336h) (Day 1); T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration.

[a] Rc = AUC(0-336h) (Day 85)/AUC(0-336h) (Day 1).

[b] Animals identified as statistical outliers were not included in the exposure estimates (Day 85 Group 2 [1 mg/kg] = 9 animals, Group 3[3 mg/kg] = 3 animals, Group 4[15 mg/kg, mature adult] = 3 animals, Group 6[15 mg/kg, young adult] = 5 animals excluded).

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.C: 薬物動態試験：反復投与後の吸収

Test Article: Luspatercept

Study Number / Location in Dossier: [redacted]-961002 / 4.2.3.5.4-1

Route: Subcutaneous **Species:** Juvenile Sprague-Dawley rats **Number of Animals:** 42 (Subset 1) and 39 (Subset 2) animals/sex/group
Matrix: Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: PND7, 21, 35 and 49 (Subset 1) and PND21, 35, 49 and 63 (Subset 2)

Study Schedule	**Subset 1**						**Subset 2**					
Dose (mg/kg)	1		6		15		1		6		15	
PND	7	49	7	49	7	49	21	63	21	63	21	63
T-HALF (h)	111 (9.07)	194 (NA)	85.4 (3.29)	116 (18.5)	100 (NA)	126 (11.9)	106 (6.89)	138 (NA)	106 (23.6)	139 (3.11)	85.2 (12.5)	155 (76.3)
Tmax (h)	48 (0)	48 (0)	36 (17)	48 (0)	24 (0)	48 (0)	36 (17)	72 (34)	36 (17)	72 (34)	24 (0)	48 (0)
Cmax (µg/mL)	5.66 (0.674)	11.6 (1.39)	38.2 (0.670)	66.9 (6.53)	98.0 (2.08)	145 (19.6)	15.5 (8.76)	13.3 (1.07)	57.6 (4.40)	73.8 (8.32)	142 (8.01)	165 (3.11)
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	5.66 (0.674)	11.6 (1.39)	6.36 (0.112)	11.1 (1.09)	6.54 (0.139)	9.64 (1.31)	15.5 (8.76)	13.3 (1.07)	9.59 (0.734)	12.3 (1.39)	9.50 (0.534)	11.0 (0.21)
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	829 (111)	2392 (31.8)	4449 (259)	14319 (1098)	11138 (1126)	27225 (4707)	1606 (321)	2375 (593)	8633 (499)	16581 (1041)	19960 (986)	33840 (2079)
AUC(0-336h)/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	829 (111)	2392 (31.8)	742 (43.1)	2387 (183)	743 (75.1)	1815 (314)	1606 (321)	2375 (593)	1439 (83.2)	2764 (174)	1331 (65.8)	2256 (139)
AUC(INF) (µg•h/mL)	950 (107)	NA	4777 (192)	17249 (1989)	11903 (NA)	32873 (4455)	1788 (343)	NA	9715 (201)	NA	21422 (602)	NA
Vz/F (mL/kg)	170 (32.9)	NA	155 (12.2)	58.0 (2.60)	182 (NA)	84.5 (19.3)	86.7 (11.1)	NA	94.3 (22.9)	NA	86.3 (15.1)	53.5 (NA)
CL/F (mL/h/kg)	1.06 (0.119)	NA	1.26 (0.050)	0.350 (0.040)	1.26 (NA)	0.461 (0.062)	0.570 (0.109)	NA	0.618 (0.013)	NA	0.700 (0.020)	0.367 (NA)
Rc	NA	2.9 (0.4)	NA	3.2 (0.1)	NA	2.4 (0.2)	NA	1.5 (0.7)	NA	1.9 (0.0)	NA	1.7 (0.0)

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(0-336h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours post-dose; AUC(0-336h)/Dose = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours post-dose, normalized to dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; CL/F = apparent total clearance from serum after administration; h = hour; PND = postnatal day; NA = not applicable; Rc = Subset 1: AUC(0-336h) (PND49)/AUC(0-336h) (PND7), Subset 2: AUC(0-336h) (PND63)/AUC(0-336h) (PND21); T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration. Note: Values are the mean and (standard deviation) of n = 42 (Subset 1) and 39 (Subset 2) per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.D: **薬物動態試験：反復投与後の吸収**

Test Article: Luspatercept
Location in Dossier: 4.2.3.5.4-2
Study Number: [redacted]-961003

Route: Subcutaneous **Species:** Juvenile Sprague-Dawley rats **Number of Animals:** 42 animals/sex/group **Matrix:** Serum
Feeding Condition: Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: PND7, 21, 35, 49, 63, 77 and 91

PND	**91**		
Dose Group (mg/kg)	**1**	**3**	**10**
T-HALF (h)	142 (9.72)	168 (20.7)	174 (24.6)
Tmax (h)	108 (85)	72 (34)	72 (34)
Cmax (µg/mL)	10.4 (0.31)	37.5 (0.79)	94.1 (4.08)
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	10.4 (0.31)	12.5 (0.26)	9.41 (0.41)
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	2636 (350)	8486 (880)	20054 (2953)
AUC(last)[a] (µg•h/mL)	3455 (758)	10941 (1832)	25177 (5272)
AUC(last)[a]/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	3455 (758)	3647 (611)	2518 (527)
AUC(INF) (µg•h/mL)	3759 (991)	12166 (2581)	28344 (7389)
Vz/F (mL/kg)	55.9 (11.0)	60.2 (5.41)	90.0 (10.9)
CLF (mL/h/kg)	0.276 (0.073)	0.252 (0.054)	0.365 (0.095)

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(0-336h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours post-dose; AUC(last) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint; AUC(last)/Dose = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint, normalized to dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; CL/F = apparent total clearance from serum after administration; h = hour; PND = postnatal day; NA = not applicable; SD = standard deviation; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration.

[a] AUC(last) = AUC(0-624h)

Note: Values are the mean and (SD) of n = 42 per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.E: **薬物動態試験：反復投与後の吸収**

Test Article: Luspatercept

Study Number / Location in Dossier: WHH00067 / 4.2.3.2-3

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 3 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2 **Dosing schedule:** Twice on Days 1 and 15

Day	**1**													
Dose (mg/kg)	**0.4**							**2**						
Sex	**Male**			**Female**				**Male**			**Female**			
Animal Number	**2001**	**2002**	**2003**	**2501**	**2502**	**2503**	**Mean**	**3001**	**3002**	**3003**	**3502**	**3503**	**3601**	**Mean**
Cmax (µg/mL)	6.8	3.4	5.6	4.9	5.1	5.1	5.1	28.9	23.9	35.6	28.3	31.2	29.1	29.5
Tmax (h)	46.4	29.6	53.3	72.1	40.3	54.8	49.4	43.2	34.0	65.1	49.1	59.1	55.4	51.0
AUC(INF) (µg•h/mL)	1791	373	1700	1479	1202	891	1239	7993	3407	11024	6816	8926	8662	7805
T-HALF(abs) (h)	11.6	10.6	12.9	21.5	9.9	20.4	14.5	10.3	10.4	18.2	13.5	16.3	14.3	13.8
T-HALF (h)	150	48	185	161	136	83	127	156	72	166	129	155	166	141
CLF (mL/h)	0.558	2.416	0.470	0.744	0.749	1.01	0.991	0.576	1.467	0.435	0.646	0.493	0.462	0.680
CLF/kg (mL/h/kg)	0.233	1.098	0.224	0.266	0.325	0.439	0.431	0.250	0.587	0.181	0.293	0.224	0.231	0.295
VF (mL)	121	167	126	173	146	121	142	130	152	104	120	110	111	121
VF(norm) (% BW)	5.0	7.6	6.0	6.2	6.4	5.3	6.1	5.6	6.1	4.3	5.5	5.0	5.5	5.3

Table 2.6.5.4.E: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: WHH00067 / 4.2.3.2-3

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 5 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2 **Dosing schedule:** Twice on Days 1 and 15

Day						**1**					
Dose (mg/kg)						**10**					
Sex			**Male**					**Female**			
Animal number	**4001**	**4002**	**4003**	**4004**	**4005**	**4501**	**4502**	**4503**	**4504**	**4505**	**Mean**
Cmax (µg/mL)	141	121	142	126	140	167	160	147	111	140	139
Tmax (h)	53.8	34.1	46.4	32.4	36.0	31.9	53.7	50.0	38.8	52.2	42.9
AUC(INF) (µg•h/mL)	32628	32085	36047	46286	36308	40255	36177	39413	24709	31967	35588
T-HALF(abs) (h)	15.9	7.4	12.0	6.1	7.7	6.9	15.1	12.9	9.9	15.4	10.9
T-HALF (h)	122	155	139	218	168	148	135	150	119	120	147
CLF (mL/h)	0.674	0.717	0.638	0.497	0.578	0.571	0.58	0.609	0.931	0.719	0.652
CLF/kg (mL/h/kg)	0.306	0.312	0.277	0.216	0.275	0.248	0.276	0.254	0.405	0.313	0.288
VF (mL)	119	160	128	156	140	122	113	132	159	125	135
VF(norm) (% BW)	5.4	7.0	5.6	6.8	6.7	5.3	5.4	5.5	6.9	5.4	6.0

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.E: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: WHH00067 / 4.2.3.2-3

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 5 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2 **Dosing schedule:** Twice on Days 1 and 15

Day						**1**					
Dose (mg/kg)						**30**					
Sex			**Male**					**Female**			
Animal number	**5001**	**5002**	**5003**	**5004**	**5005**	**5501**	**5502**	**5503**	**5504**	**5505**	**Mean**
Cmax (µg/mL)	425	469	348	333	424	446	358	408	440	388	404
Tmax (h)	31.6	35.7	65.4	37.6	36.1	29.8	35.6	37.8	47.4	57.0	41.4
AUC(INF) (µg•h/mL)	89166	117298	95568	101567	123779	90859	101921	87261	119155	98724	102530
T-HALF(abs) (h)	7.1	7.9	20.3	8.1	7.8	6.4	7.3	9.7	11.7	16.3	10.3
T-HALF (h)	132	153	135	178	167	142	186	116	157	139	150
CLF (mL/h)	0.707	0.588	0.691	0.709	0.533	0.759	0.677	0.791	0.554	0.699	0.671
CLF/kg (mL/h/kg)	0.336	0.256	0.314	0.295	0.242	0.33	0.294	0.344	0.252	0.304	0.297
VF (mL)	134	130	134	182	128	156	182	132	125	140	144
VF(norm) (% BW)	6.4	5.7	6.1	7.6	5.8	6.8	7.9	5.8	5.7	6.1	6.4

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.E: **薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）**

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: WHH00067 / 4.2.3.2-3

Route: Intravenous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 5 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2 **Dosing schedule:** Twice on Days 1 and 15

Day						**1**					
Dose (mg/kg)						**10**					
Sex			**Male**					**Female**			
Animal number	**6001**	**6002**	**6003**	**6004**	**6005**	**6501**	**6502**	**6503**	**6504**	**6505**	**Mean**
C0 (µg/mL)	362	319	286	308	304	253	127	275	247	269	275
Tmax (h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC(INF) (µg•h/mL)	40233	43792	70671	53393	53636	45455	34978	44325	38063	43838	46838
T-HALF(abs) (h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
T-HALF(β) (h)	133	177	275	200	209	164	154	153	197	189	185
CL (mL/h)	0.572	0.548	0.354	0.487	0.447	0.528	0.629	0.496	0.604	0.502	0.517
CL/kg (mL/h/kg)	0.249	0.228	0.142	0.187	0.186	0.22	0.286	0.226	0.263	0.228	0.221
Vss (mL)	109	129	135	136	128	121	135	105	160	130	129
Vss(norm) (% BW)	4.7	5.4	5.4	5.2	5.3	5.1	6.1	4.8	7	5.9	5.5
F (%)[a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	76

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; BW = body weight; C0 = maximum concentration in serum extrapolated to time zero; Cmax = observed maximum concentration; CL = clearance from serum after an intravenous dose; CL/kg = clearance from serum after an intravenous dose; CLF = clearance from serum; CLF/kg = clearance from serum; F = bioavailability; h = hours; Tmax = time at which maximum concentration was measured; T-HALF(abs) = absorption half-life; T-HALF = elimination half-life (1st order absorption); T-HALF(β) = elimination half-life (2-compartment model); VF = volume of distribution, based on terminal elimination; VF(norm) = volume of distribution, based on terminal elimination, normalized to body weight; Vss = terminal volume of distribution; Vss(norm) = terminal volume of distribution, normalized to body weight.

[a] Calculated based on AUC(INF) comparison at 10 mg/kg subcutaneous and 10 mg/kg intravenous dosing.

Note: Values are the mean of n = 3 or 5 per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.F: **薬物動態試験：反復投与後の吸収**

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20017483 / 4.2.3.2-4

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 3 or 5 animals/sex/group
Matrix: Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: Once every two weeks on Days 1, 15, 29, 43, 57, 71, and 85

Dose (mg/kg)	**1**				**6**			
Sex	**Male**		**Female**		**Male**		**Female**	
Day	**1**	**85**	**1**	**85**	**1**	**85**	**1**	**85**
T-HALF (h)	134.36 (80.01)	232.1 (74.2)	210.55 (77.76)	138.2 (19.2)	121.14 (0.56)	127.7 (4.6)	203.57 (54.41)	116.3 (19.8)
CL/F (mL/h/kg)	0.18 (0.04)	0.17 (0.01)	0.16 (0.02)	0.19 (0.03)	0.16 (0.01)	0.10 (0.04)	0.21 (0.05)	0.19 (0.09)
Vz/F (mL/kg)	32.17 (17.97)	57.58 (18.89)	47.82 (14.75)	37.04 (1.62)	40.64 (22.34)	18.04 (7.34)	60.18 (4.84)	32.59 (18.91)
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	4548.11 (745.47)	5822.13 (326.36)	3842.13 (285.44)	5319.73 (783.95)	26962.72 (6709.12)	67155.54 (22508.22)	18791.68 (2329.66)	39740.69 (24135.10)
Tmax (h)	56.00 (36.66)	48.00 (0.00)	48.00 (24.00)	56.00 (13.86)	72.00 (24.00)	40.00 (13.86)	64.00 (36.66)	56.00 (13.86)
Cmax (µg/mL)	20.85 (3.06)	27.04 (1.50)	19.28 (3.96)	24.47 (3.70)	136.71 (48.44)	381.98 (170.75)	84.81 (13.36)	219.57 (124.70)

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.F: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20017483 / 4.2.3.2-4

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 3 or 5 animals/sex/group
Matrix: Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: Once every two weeks on Days 1, 15, 29, 43, 57, 71, and 85

Dose (mg/kg)	**30[a]**			
Sex	**Male**		**Female**	
Day	**1**	**85**	**1**	**85**
T-HALF (h)	199.57 (92.80)	183.1 (52.2)	247.77 (185.80)	185.1 (71.1)
CL/F (mL/h/kg)	0.26 (0.04)	0.30 (0.08)	0.27 (0.07)	0.27 (0.05)
Vz/F (mL/kg)	72.58 (23.67)	76.66 (13.25)	81.55 (21.71)	69.35 (21.15)
AUC(0-336h) (µg•h/mL)	75016.51 (5547.59)	126311.42 (59049.09)	74217.01 (6334.75)	132758.80 (41513.65)
Tmax (h)	38.40 (13.15)	33.60 (21.47)	48.00 (16.97)	43.20 (20.08)
Cmax (µg/mL)	397.34 (49.78)	711.62 (181.88)	389.02 (59.19)	681.01 (123.15)

AUC(0-336h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours post-dose; CL/F = apparent total clearance from plasma after administration; Cmax = observed maximum concentration; h = hour; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration.

[a] Values are the mean and (standard deviation) of n = 5 (2 recovery animals) while all others were a mean of n = 3.

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.G: **薬物動態試験：反復投与後の吸収**

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20039148 / 4.2.3.2-5

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 5 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: Once every 2 weeks on Days 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169 and 183

Dose (mg/kg)	**0.3**								
Day	**1**			**85**			**183**		
Sex	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**
T-HALF (h)	169 (58.1)	172 (32.0)	170 (44.3)	197 (59.4)	160 (37.6)	178 (50.8)	178 (37.3)	168 (18.4)	174 (29.1)
Tmax (h)	62.4 (21.5)	72.0 (24.0)	67.2 (22.1)	62.4 (32.2)	67.2 (20.1)	64.8 (25.4)	62.4 (32.2)	54.0 (23.0)	58.7 (27.1)
Cmax (µg/mL)	3.85 (0.710)	3.90 (0.432)	3.87 (0.555)	5.72 (0.614)	5.38 (0.673)	5.55 (0.632)	5.36 (0.551)	5.46 (0.57)	5.40 (0.526)
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	12.8 (2.37)	13.0 (1.44)	12.9 (1.85)	19.1 (2.05)	17.9 (2.24)	18.5 (2.11)	17.9 (1.84)	18.2 (1.90)	18.0 (1.75)
AUC(last) [a] **(µg•h/mL)**	858 (62.9)	875 (68.6)	866 (62.7)	1214 (196)	1204 (113)	1209 (151)	1219 (177)	1240 (171)	1228 (164)
AUC(last)/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	2859 (210)	2916 (229)	2888 (209)	4045 (655)	4014 (378)	4030 (504)	4063 (591)	4132 (570)	4094 (546)
Rc(Day 85/Day 1)	NA	NA	NA	1.4 (0.2)	1.4 (0.1)	1.4 (0.1)	NA	NA	NA
Rc(Day 183/Day 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.4 (0.2)	1.4 (0.1)	1.4 (0.1)

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.G: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20039148 / 4.2.3.2-5

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 5 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: Once every 2 weeks on Days 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, and 183

Dose (mg/kg)	**1**								
Day	**1**			**85**			**183**		
Sex	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**
T-HALF (h)	153 (54.1)	198 (26.6)	175 (46.6)	153 (51.5)	197 (40.9)	175 (49.6)	138 (40.3)	166 (28.2)	152 (36.0)
Tmax (h)	72.0 (29.4)	52.8 (10.7)	62.4 (23.2)	62.4 (21.5)	81.6 (13.1)	72.0 (19.6)	62.4 (27.4)	69.6 (34.4)	66.0 (29.5)
Cmax (µg/mL)	11.3 (1.99)	13.0 (0.961)	12.2 (1.74)	15.6 (3.47)	20.5 (2.55)	18.0 (3.86)	16.6 (4.18)	22.9 (2.06)	19.7 (4.56)
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	11.3 (1.99)	13.0 (0.961)	12.2 (1.74)	15.6 (3.47)	20.5 (2.55)	18.0 (3.86)	16.6 (4.18)	22.9 (2.06)	19.7 (4.56)
AUC(last) [a] **(µg•h/mL)**	2270 (789)	2868 (298)	2569 (645)	3491 (1237)	4829 (935)	4160 (1251)	3694 (1392)	5130 (508)	4412 (1244)
AUC(last)/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	2270 (789)	2868 (298)	2569 (645)	3491 (1237)	4829 (935)	4160 (1251)	3694 (1392)	5130 (508)	4412 (1244)
Rc(Day 85/Day 1)	NA	NA	NA	1.5 (0.1)	1.7 (0.2)	1.6 (0.2)	NA	NA	NA
Rc(Day 183/Day 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.6 (0.2)	1.8 (0.1)	1.7 (0.2)

Approved v1.0

Table 2.6.5.4.G: 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20039148 / 4.2.3.2-5

Route: Subcutaneous **Species:** Cynomolgus monkeys **Number of Animals:** 5 animals/sex/group **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed
Analyte: Luspatercept **Assay:** ELISA **Vehicle:** 10 mM Tris-buffered saline, pH 7.2
Dosing schedule: Once every 2 weeks on Days 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, and 183

Dose (mg/kg)	**6**								
Day	**1**			**85**			**183**		
Sex	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**	**Male**	**Female**	**Mean (SD)**
T-HALF (h)	166 (70.2)	181 (42.9)	174 (55.4)	147 (42.5)	154 (17.8)	150 (31.0)	124 (27.5)	133 (27.6)	128 (26.4)
Tmax (h)	34.8 (19.2)	57.6 (13.1)	46.2 (19.6)	39.6 (25.3)	62.4 (21.5)	51.0 (25.2)	38.4 (21.5)	52.8 (10.7)	45.6 (17.7)
Cmax (µg/mL)	74.4 (5.90)	67.5 (11.2)	70.9 (9.21)	96.8 (13.3)	98.0 (20.8)	97.4 (16.47)	119 (24.2)	104 (19.2)	111 (22.0)
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	12.4 (0.984)	11.3 (1.87)	11.8 (1.54)	16.1 (2.22)	16.3 (3.47)	16.2 (2.75)	19.8 (4.03)	17.3 (3.20)	18.5 (3.67)
AUC(last) [a] (µg•h/mL)	15042 (3334)	14740 (1413)	14891 (2419)	20789 (5550)	20566 (3790)	20677 (4482)	22525 (5774)	20729 (5215)	21627 (5273)
AUC(last) /Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	2507 (556)	2457 (236)	2482 (403)	3465 (925)	3428 (632)	3446 (747)	3754 (962)	3455 (869)	3604 (879)
Rc(Day 85/Day 1)	NA	NA	NA	1.4 (0.1)	1.4 (0.3)	1.4 (0.2)	NA	NA	NA
Rc(Day 183/Day 1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.5 (0.1)	1.4 (0.3)	1.4 (0.2)

AUC(last) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint; AUC(last)/Dose = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint, normalized to dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; Rc = AUC(last) (Day 183 or Day 85)/AUC(last) (Day 1); SD = standard deviation; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration.

[a] AUC(last) = AUC(0-336h).

Note: Values are the mean and (SD) of n = 5 per group.

Approved v1.0

5 薬物動態試験： 分布

該当試験なし。

6 薬物動態試験： 蛋白結合

該当試験なし。

Approved v1.0

7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験

Table 2.6.5.7.A: 薬物動態試験：妊娠動物における試験

Test Article: Luspatercept

Study Number / Location in Dossier: 20040547 / 4.2.3.5.2-1

Route: Subcutaneous **Species:** Pregnant Sprague-Dawley female rats **Number of Animals:** 6 animals/group **Matrix:** Serum
Feeding Condition: Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Twice on GD3 and GD10
Vehicle: 10 mM Tris-buffered saline, 137 mM Sodium Chloride, and 2.7 mM Potassium Chloride, pH 7.2

Dose Group (mg/kg)	**3**		**15**		**30**		**60**	
GD	**3**	**10**	**3**	**10**	**3**	**10**	**3**	**10**
T-HALF (h)	NR	34.2	NR	37.1	NR	32.1	NE	34.9
Tmax (h)	48	48	48	48	48	48	72	24
Cmax (µg/mL)	24.5	32.4	107	154	214	272	381	480
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	8.16	10.8	7.10	10.3	7.14	9.08	6.35	8.01
AUC(last)[a] (µg•h/mL)	2176	3618	10033	14538	20063	26428	36859	49412
AUC(last)/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	725	1206	669	969	669	881	614	824
AUC(INF) (µg•h/mL)	NE	3930	NR	15499	NR	28139	NE	53251
Vz/F(mL/kg)	NE	37.7	NR	51.8	NR	49.3	NE	56.7
CL/F(mL/h/kg)	NE	0.76	NR	0.97	NR	1.07	NE	1.13
AUC(0-120h) (µg•h/mL)	2176	3092	10033	12731	20063	23371	36859	43906
Rc	NA	1.4	NA	1.3	NA	1.2	NA	1.2

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint; AUC(last)/Dose = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint, normalized to dose; AUC(0-120h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 120 hours post-dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; CL/F = apparent total clearance from plasma after administration; h = hour; GD = day of gestation; NA = not applicable; NE = not evaluable; NR = not reportable; Rc = AUC(0-120h) (GD10) /AUC(0-120h) (GD3); T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration.
[a] AUC(last) = AUC(0-120h) for GD3 and AUC(0-168h) for GD10.
Note: Values are the mean of n = 6 per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.7.B: 薬物動態試験：妊娠動物における試験

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20040548 / 4.2.3.5.2-2

Route: Subcutaneous **Species:** Pregnant Sprague-Dawley female rats **Number of Animals:** 6 animals/group **Matrix:** Serum
Feeding Condition: Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Twice on GD3 and GD10
Vehicle: 10 mM Tris-buffered saline, 137 mM Sodium Chloride, and 2.7 mM Potassium Chloride, pH 7.2

Dose (mg/kg)	**5**		**15**		**30**	
GD	**3**	**10**	**3**	**10**	**3**	**10**
T-HALF (h)	NR	21.6	NR	18.1	NR	25.2
Tmax (h)	72	48	72	48	72	48
Cmax (µg/mL)	45.5	58.2	130	171	262	326
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	9.11	11.6	8.64	11.4	8.72	10.9
AUC(last) [a](µg•h/mL)	5818	6564	15750	16943	28543	36079
AUC(last)/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	1164	1313	1050	1130	951	1203
AUC(INF) (µg•h/mL)	NE	6595	NR	16974	NE	36312
Vz/F(mL/kg)	NE	23.6	NR	23.1	NE	30.0
CL/F(mL/h/kg)	NE	0.758	NR	0.884	NE	0.826
AUC(0-168h) (µg•h/mL)	5818	6166	15750	16128	28543	34488
Rc	NA	1.1	NA	1.0	NA	1.2

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint; AUC(last)/Dose = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint, normalized to dose; AUC(0-168h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours post-dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; CL/F = apparent total clearance from plasma after administration; GD = day of gestation; h = hour; NA = not applicable; NE = not evaluable; NR = not reportable; Rc = AUC(0-168h) (GD10)/AUC(0-168h) (GD3); T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration.
[a] AUC(last) = AUC(0-168h) for GD3 and AUC(0-240h) for GD10.
Note: Values are the mean of n = 6 per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.7.C: 薬物動態試験：妊娠動物における試験

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20040549 / 4.2.3.5.2-3

Route: Subcutaneous **Species:** Pregnant NZW female rabbits **Number of Animals:** 3 animals/group **Matrix:** Serum
Feeding Condition: Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Twice on GD4 and GD11
Vehicle: 10 mM Tris-buffered saline, 137 mM Sodium Chloride, and 2.7 mM Potassium Chloride, pH 7.2

Dose (mg/kg)	**10**		**25**		**40**	
GD	**4**	**11**	**4**	**11**	**4**	**11**
T-HALF (h)	NA	45.4 (11.8)	NA	56.4 (19.7)	NA	61.2 (31.3)
Tmax (h)	88 (14)	48 (0)	72 (42)	32 (14)	64 (14)	56 (28)
Cmax (µg/mL)	91.6 (3.41)	154 (27.1)	231 (45.4)	353 (85.6)	310 (29.2)	454 (40.7)
Cmax/Dose (µg/mL)/(mg/kg)	9.16 (0.341)	15.4 (2.71)	9.23 (1.82)	14.1 (3.43)	7.74 (0.731)	11.4 (1.02)
AUC(last) (µg•h/mL)	11465 (590)	26894 (666)	28454 (5227)	63660 (13758)	38279 (1283)	87665 (7275)
AUC(last)$_t$/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	1146 (59.0)	2689 (66.6)	1138 (209)	2546 (550)	957 (32.1)	2192 (182)
AUC(INF) (µg•h/mL)	NA	27149 (909)	NA	65043 (15207)	NA	89412 (6735)
Vz/F (mL/kg)	NA	24.0 (5.37)	NA	30.9 (4.09)	NA	39.9 (22.0)
CL/F (mL/h/kg)	NA	0.369 (0.012)	NA	0.399 (0.094)	NA	0.449 (0.033)
AUC(0-168h) (h·µg/mL)	11465 (590)	18771 (921)	28454 (5227)	43327 (8048)	38279 (1283)	59955 (3666)
Rc	NA	1.6 (0.0)	NA	1.5 (0.2)	NA	1.6 (0.1)

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint; AUC(last) /Dose = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint, normalized to dose; AUC(0-168h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours post-dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; CL/F = apparent total clearance from plasma after administration; GD = day of gestation; h = hour; NA = not applicable; NZW = New Zealand White; Rc = AUC(0-168h) (GD11)/AUC(last) (GD4); SD = standard deviation; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration.
Note: Values are the mean and standard deviation of n = 3 per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.7.D: 薬物動態試験：妊娠動物における試験

Test Article: Luspatercept
Study Number / Location in Dossier: 20040550 / 4.2.3.5.2-4

Route: Subcutaneous **Species:** Pregnant NZW female rabbits **Number of Animals:** 3 animals/group **Matrix:** Serum
Feeding Condition: Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Twice on GD4 and GD11
Vehicle: 10 mM Tris-buffered saline, 137 mM Sodium Chloride, and 2.7 mM Potassium Chloride, pH 7.2

Dose (mg/kg)	**5**		**20**		**40**	
GD	**4**	**11**	**4**	**11**	**4**	**11**
T-HALF (h)	NA	55.0 (12.7)	NA	74.3 (30.5)	NA	46.7 (8.81)
Tmax (h)	104 (36.7)	72.0 (33.9)	64.0 (13.9)	60.0 (17.0)	72.0 (0.0)	48.0 (0.0)
Cmax (µg/mL)	59.1 (1.22)	91.1 (1.72)	179 (8.49)	279 (2.66)	370 (26.3)	616 (39.5)
Cmax/Dose(µg/mL)/(mg/kg)	11.8 (0.244)	18.2 (0.344)	8.96 (0.425)	13.9 (0.133)	9.24 (0.657)	15.4 (0.986)
AUC(last) (µg•h/mL)	7794 (432)	18707 (1339)	22216 (304)	56276 (12656)	47160 (1174)	106471 (6859)
AUC(last)/Dose (µg•h/mL)/(mg/kg)	1559 (86.5)	3741 (268)	1111 (15.2)	2814 (633)	1179 (29.4)	2662 (171)
AUC(INF) (µg•h/mL)	NA	19040 (1615)	NA	58728 (15413)	NA	107449 (7489)
Vz/F(mL/kg)	NA	20.7 (3.06)	NA	35.8 (5.62)	NA	25.0 (3.05)
CL/F(mL/h/kg)	NA	0.264 (0.022)	NA	0.353 (0.093)	NA	0.373 (0.026)
AUC(0-168h) (µg•h/mL)	7794 (432)	12420 (64.3)	22216 (304)	36314 (3392)	47160 (1174)	75690 (2625)
Rc	NA	1.6 (0.1)	NA	1.6 (0.2)	NA	1.6 (0.1)

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration extrapolated to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint; AUC(last)/Dose = area under the concentration-time curve from the start of dose administration to last quantifiable timepoint, normalized to dose; AUC(0-168h) = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours post-dose; Cmax = observed maximum concentration; Cmax/Dose = observed maximum concentration, normalized to dose; CL/F = apparent total clearance from plasma after administration; GD = day of gestation; h = hour; NA = not applicable; NZW = New Zealand White; Rc = AUC(0-168h) (GD11)/AUC(0-168h) (GD4); SD = standard deviation; T-HALF = elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during terminal phase after administration.
Note: Values are the mean and (SD) of n = 3 per group.

Approved v1.0

Table 2.6.5.7.E: 薬物動態試験：授乳動物における試験

		Test Article:	Luspatercept
		Location in Dossier:	4.2.2.3-1
		Study Number:	ACE-536-DMPK-2549
Route: Subcutaneous **Species:** Female Pregnant Sprague-Dawley rats **Number of Animals:** 3 animals/timepoint **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Single dose **Vehicle:** 9% Sucrose and 0.02% Polysorbate 80 in 10 mM Citrate buffer in sterile water, pH 6.31			
Dose (mg/kg)	**30**		
Timepoint (h)	**24**	**48**	**72**
Serum (µg/mL)	350.91 ± 71.33	273.04 ± 19.84	218.47 ± 45.57
Milk (µg/mL)	30.98 ± 5.32	37.67 ± 0.78	30.01 ± 2.05
Milk/Serum Concentration Ratio	0.09 ± 0.04	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.03
Additional Information: Overall Mean Ratio = 0.12			

h = hours.
Note: Values are mean ± standard deviation.

Approved v1.0

Table 2.6.5.7.F: **薬物動態試験：妊娠動物における試験**

Test Article: Luspatercept
Location in Dossier: 4.2.3.5.3-1
Study Number: ACE-536-TOX-2485

Route: Subcutaneous **Species:** Timed-mated female Sprague-Dawley rats **Number of Animals:** 3 animals/timepoint **Matrix:** Serum
Feeding Condition: Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Once every 2 weeks from GD 6 to PND 20
Vehicle: 9% Sucrose and 0.02% Polysorbate 80 in 10 mM Citrate buffer in sterile water, pH 6.3 to 6.7

Dose (mg/kg)	**3**						**10**					
Timepoint (h)		**8**			**24**			**8**			**24**	
Animal Number	**601**	**602**	**603**	**604**	**605**	**606**	**701**	**702**	**703**	**704**	**705**	**706**
Fetal Serum (ng/mL)	512	724	297	859	1213	1076	1804	1222	2076	2660	3799	1620
Maternal Serum (ng/mL)	1969	3164	1170	17161	9172	14222	13548	3743	11796	49581	44417	10436
Fetal/Maternal Serum Concentration Ratio (%)	26.0	22.9	25.4	5.01	13.2	7.57	13.3	32.6	17.6	5.36	8.55	15.5

Approved v1.0

Table 2.6.5.7.F: **薬物動態試験：妊娠動物における試験（続き）**

				Test Article: Luspatercept		
				Location in Dossier: 4.2.3.5.3-1		
				Study Number: ACE-536-TOX-2485		
Route: Subcutaneous **Species:** Timed-mated female Sprague-Dawley rats **Number of Animals:** 3 animals/timepoint **Matrix:** Serum **Feeding Condition:** Fed **Analyte:** Luspatercept **Assay:** ELISA **Dosing schedule:** Once every 2 weeks from GD 6 to PND 20 **Vehicle:** 9% Sucrose and 0.02% Polysorbate 80 in 10 mM Citrate buffer in sterile water, pH 6.3 to 6.7						
Dose (mg/kg)	**30**					
Timepoint (h)		**8**			**24**	
Animal number	**801**	**802**	**803**	**804**	**805**	**806**
Fetal Serum (ng/mL)	7053	479	2438	11485	8283	4744
Maternal Serum (ng/mL)	68769	5935	46452	88553	102323	133443
Fetal/Maternal Serum Concentration Ratio (%)	10.3	8.07	5.25	13.0	8.09	3.56

GD = day of gestation; h = hour; PND = postnatal day.

Approved v1.0

8 薬物動態試験： その他の分布試験

該当試験なし。

9 薬物動態試験： In Vivo での代謝

該当試験なし。

Luspatercept は天然のアミノ酸から構成される蛋白質医薬品であることから、その異化は蛋白分解経路を介して起こると考えられる。

10 薬物動態試験： In Vitro での代謝

該当試験なし。

11 薬物動態試験： 推定代謝経路

該当試験なし。

12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試験なし。

13 薬物動態試験： 排泄

該当試験なし。

Luspatercept の分子量に基づくと、生理的に正常な腎臓からの排泄は起こらないと考えられる。

14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中

該当試験なし。

15 薬物動態試験： 薬物相互作用

該当試験なし。

Luspatercept は高分子量の蛋白質医薬品であるため、チトクローム P450 により代謝される化合物との相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

Approved v1.0

16 薬物動態試験： その他

該当試験なし。

Approved v1.0