目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.4.1 まとめ
2.6.4.2 分析法
2.6.4.3 吸収
2.6.4.3.1 静脈内投与経路
2.6.4.3.1.1 ラットを用いた単回静脈内投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.1.2 サルを用いた単回静脈内投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.2 皮下投与経路
2.6.4.3.2.1 ラットを用いた単回皮下投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.2.2 サルを用いた単回皮下投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.3 反復投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.3.1 ラットを用いた反復投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.3.2 ウサギを用いた反復投与時の薬物動態試験
2.6.4.3.3.3 サルを用いた反復投与時の薬物動態試験
2.6.4.4 分布
2.6.4.5 代謝
2.6.4.6 排泄
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用
2.6.4.8 その他の薬物動態試験
2.6.4.9 考察及び結論
2.6.4.10 参考文献

表一覧

表 2.6.4-1　Sotatercept の生体試料分析法及び薬物動態解析 又は TK 解析を実施した in vivo 試験の一覧表
表 2.6.4-2　非臨床試験における血漿中又は血清中 sotatercept 濃度測定のための生体試料分析法バリデーション
表 2.6.4-3　非臨床試験における ADA 検出のための生体試料分析法バリデーション
表 2.6.4-4　各動物種における sotatercept の単回静脈内投与時の薬物動態の比較
表 2.6.4-5　各動物種における sotatercept の単回皮下投与時の薬物動態の比較
表 2.6.4-6　各動物種における sotatercept の反復皮下投与時の薬物動態の比較

略号及び用語の定義

略号／略称	定義	
ACE-011	sotatercept, also known as MK-7962 and ActRIIA-IgG1Fc	sotatercept（別名：MK-7962、ActRIIA-IgG1Fc）
ActRIIA	activin receptor type IIA	アクチビン受容体 IIA 型
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AUC	area under the curve	濃度－時間曲線下面積
BMP	bone morphogenetic proteins	骨形成蛋白質
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	observed maximum concentration	最高濃度
ECD	extracellular domain	細胞外ドメイン
ECL	electrochemical luminescent	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GDF	growth and differentiation factor	成長分化因子
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
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G subclass 1	免疫グロブリン G サブクラス1
IgG2a	immunoglobulin G subclass 2a	免疫グロブリン G サブクラス2a
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
QC	quality control	品質管理
RAP-011	a murine version of sotatercept	sotatercept のマウス相同分子
SC	subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相消失半減期
TGF-β	transforming growth factor-β	形質転換成長因子 β
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
USA	United States of America	米国
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

Sotatercept（別名 MK-7962、旧称 ACE-011）の薬物動態を、主要な毒性試験で用いた Sprague-Dawley ラット、妊娠 NZW ウサギ及びカニクイザルにおいて評価した。ラット及びサルでは静脈内及び皮下投与の経路で、妊娠ウサギでは皮下投与の経路で薬物動態を評価した。非臨床薬物動態試験及び毒性試験では、sotatercept を PBS 又はクエン酸緩衝液のいずれかの溶液として投与した。

Sotatercept（ActRIIA-IgG1Fc）は、ヒト ActRIIA の ECD をヒト IgG1の Fc 領域に結合させた遺伝子組換え融合蛋白質である。Sotatercept は、アクチビン A 及び B、GDF-8及び GDF-11、並びに BMP-10に高い親和性で結合するが、その他の TGF-β スーパーファミリーのリガンドに対する親和性は低い。Sotatercept は TGF-β 自体には結合しない。ヒト ActRIIA ECD 配列と構造は、動物種間（ラット、ウサギ、サル、ヒトを含む）で高度に保存されている[2.6.2.2.1.2 項]。げっ歯類における免疫原性を低減させるために、マウス IgG2a の Fc ドメインにヒト ActRIIA ECD を融合させたマウス用の sotatercept 類似物質（RAP-011）を非臨床 proof of concept（POC）試験のために開発した[2.6.2.2 項]。

ラット、ウサギ及びサルに sotatercept を静脈内及び皮下投与した際の薬物動態の概要を以下に示す。ラット、ウサギ、サルの反復投与時の薬物動態は主として反復投与毒性試験と併せて実施した TK 評価で得られた。ウサギを用いた発生毒性試験の一環として、sotatercept の胎盤通過性を検討した。授乳動物の乳汁中への sotatercept の移行はラットを用いて評価した。バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価に関する現行の ICH S6（R1）ガイドラインに従い、分布及び代謝試験は実施しなかった。分析法バリデーション及び現在までに sotatercept を用いて実施した薬物動態／TK 試験の一覧を[表 2.6.4-1]に示す。

表 2.6.4-1　Sotatercept の生体試料分析法及び薬物動態解析又は TK 解析を実施した in vivo 試験の一覧表

試験の種類	試験系	試験番号
生体試料分析法		
バリデーション報告書：分析法 TM041「Determination of ActRIIA-hFc Concentration in Rat Serum by ELISA」のバリデーション	Sprague-Dawley ラット血清	08010-PQ-R
競合 ELISA 法を用いたラット血清中 ACE-011抗体の測定	Sprague-Dawley ラット血清	ACE-011-DMPK-1398
バリデーション報告書：分析法 TM038「ACE011 Anti-drug Antibody ELISA」のバリデーション	Sprague-Dawley ラット血清	07027-PQ-R
ECL 法を用いたラット血清中の抗 ACE-011抗体の測定	Sprague-Dawley ラット血清	ACE-011-DMPK-1399
ECL 法を用いたラット血清中の抗 sotatercept（ACE-011）抗体の測定	Sprague-Dawley ラット血清	207-1908[a]
ELISA 法を用いた雌ウサギ血清中の sotatercept（ACE-011）の測定	雌 NZW ウサギ血清	207-1904
ECL 法を用いたウサギ血清中の抗 sotatercept（ACE-011）抗体の測定	雌 NZW ウサギ血清	207-1905
バリデーション報告書：分析法 TM037「Determination of ActRIIA-hFc (ACE 011) Concentration in Serum or Plasma by ELISA in Monkey Plasma」のバリデーション	カニクイザル血漿	07019-PQ-R
バリデーション報告書：分析法 TM060「Determination of ActRIIA-hFc Concentration in Serum by ELISA」のバリデーション	カニクイザル血清	08020-PQ-R
バリデーション報告書：分析法 TM038「ACE-011 Anti-Drug Antibody ELISA」のバリデーション	カニクイザル血清	07023-PQ-R
ECL 法を用いたサル血清中の抗 ACE-011抗体の測定	カニクイザル血清	ACE-011-DMPK-004
単回投与薬物動態及び TK 試験		
Sprague Dawley ラットにおける ACE-011の薬物動態	Sprague-Dawley ラット	pk001mk7962
ラットにおける ACE-011の薬物動態	Sprague-Dawley ラット	pk002mk7962
雄 Sprague Dawley ラットを用いた ACE-011の単回皮下投与時の探索的な薬物動態試験	Sprague-Dawley ラット	pk003mk7962
雌 CD-IGS ラットを用いた ACE-011/RAP-011及び ACE-536/RAP-536の14日間皮下投与時の薬物動態試験	CD-IGS ラット	pk004mk7962
ACE-011：カニクイザルを用いた単回静脈内投与時の薬物動態試験	カニクイザル	pk005mk7962
ACE-011：カニクイザルを用いた単回皮下投与時の薬物動態試験	カニクイザル	pk006mk7962

表 2.6.4-1　Sotatercept の生体試料分析法及び薬物動態解析又は TK 解析を実施した in vivo 試験の一覧表（続き）

反復投与 TK 試験		
ラットを用いた ACE-011の3ヵ月間皮下投与時の TK 試験及び1ヵ月間回復性試験	Sprague-Dawley ラット	TT #[redacted]-7833[b]
幼若ラットを用いた sotatercept（ACE-011）の13週間皮下投与時の毒性試験及び回復性試験	Sprague-Dawley ラット	TT #[redacted]-7864[c]
ウサギを用いた ACE-011の週1回皮下投与時の胚・胎児発生に関する試験	雌 NZW ウサギ	TT #[redacted]-7841[d]
ウサギを用いた sotatercept の皮下投与時の発生毒性用量設定試験（サテライト群での TK 評価を含む）	雌 NZW ウサギ	TT #[redacted]-7912[e]
ACE-011：カニクイザルを用いた27週間反復皮下投与時の毒性試験及び13週間回復性試験	カニクイザル	TT #[redacted]-7812[f]

[a] ACE-011-DMPK-1399の部分バリデーション
[b] 試験の詳細は[2.6.7.7B 項]
[c] 試験の詳細は[2.6.7.15 項]
[d] 試験の詳細は[2.6.7.13B 項]
[e] 試験の詳細は[2.6.7.11 項]
[f] 試験の詳細は[2.6.7.7D 項]

単回静脈投与試験では、ラット（pk001mk7962、pk002mk7962）及びサル（pk005mk7962）での評価を実施した。その結果、sotatercept の薬物動態プロファイルは mAb と同様であり、血漿クリアランスが低値で分布容積も低値であった。終末相消失半減期は、ラットで6～9日、サルで9～11日であった。単回静脈内急速投与した際の sotatercept の AUC は、ラットではほぼ用量比に従って増加し、サルでは用量比をわずかに下回って増加した。また、単回皮下投与試験では、ラット（pk003mk7962、pk004mk7962）及びサル（pk006mk7962）での評価を実施した。その結果、sotatercept の AUC は1～30 mg/kg の用量範囲で用量比をわずかに下回って増加した[2.6.5.4 項] [2.6.5.5 項]。

反復投与試験（TT #[redacted]-7833）では、Sprague-Dawley ラットに週1回皮下投与した際の sotatercept の薬物動態を評価した。0.3～30 mg/kg の用量範囲で、Day 1及び92の sotatercept の曝露量は用量比をわずかに下回って増加した。最終投与後の sotatercept の AUC は、低用量でのみ蓄積が認められ、初回投与後の AUC の約2.6倍であった。高用量での蓄積はわずかであり、これは ADA の発現によるものと考えられた。Sotatercept に対する ADA は、ラットの43.6%で検出された。ラットの全身曝露量に顕著な性差は認められなかった[2.6.7.7B 項]。

生殖発生毒性評価（TT #[redacted]-7841）において、妊娠ウサギ（妊娠7日目及び14日目）に週1回反復皮下投与した際、0.5～5 mg/kg の用量範囲において母動物の全身曝露量はほぼ用量比に従って増加した。最終投与後の終末相消失半減期は2～3日であった。本試験での母動物における ADA 発現割合は40.6%で、sotatercept の蓄積はわずかであった[2.6.7.13B 項]。Sotatercept を週1回投与した妊娠ウサギで（TT #[redacted]-7912）、用量別（5、15、50 mg/kg）にプールしたいずれの胎児試料からも sotatercept が検出され、sotatercept は胎盤関門を通過することが示された。胎児中の濃度は母体濃度の1%～39%であった[2.6.5.7 項]。

サルを用いた反復投与試験（TT#[redacted]-7812）で、10～50 mg/kg の用量範囲で sotatercept を2週間ごとに1回27週間皮下投与したときの曝露量は、用量比に従って増加した。最終投与後の sotatercept の AUC は、すべての用量でわずかな蓄積を認め、初回投与後の AUC の約1.4～1.7倍であった。これはサルでの消失半減期及び投与間隔から想定される蓄積と矛盾しなかった。サルでの sotatercept に対する ADA 発現割合は16.7%～33.3%であったが、sotatercept の薬物動態に対する影響はほとんどなかった。サルの全身曝露量に明らかな性差は認められなかった[2.6.7.7D 項]。

2.6.4.2　分析法

サンドイッチ ELISA 法又は競合 ELISA 法により Sprague-Dawley ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルの血漿又は血清試料中の sotatercept（MK-7962）濃度を測定した。これらの生体試料分析法を[2.6.5.2 項]に要約した。

分析法は、ラット血清では当初0.98～31.25 ng/ml の定量範囲でバリデートされ、その後40.0～2,000 ng/mL のより高濃度の定量範囲でバリデートされた。ウサギの血清では40.0～2,000 ng/mL の定量範囲でバリデートされた。サル血漿では86～2,333 ng/mL の定量範囲で、その後、サル血清を用いて7.81～250 ng/mL の定量範囲でバリデートされた[2.6.5.3 項]。

ラット血清中の低濃度の定量範囲での分析法では、sotatercept の検量線の全濃度域で真度は96.0%～103.0%、精度は3.3%～10.8%であった。QC 試料の日間真度及び精度は、それぞれ95.0%～102.0%及び10.3%～22.6%であった[4.2.2.1.3: 080DQM] [2.6.5.3 項]。

ラット血清中の高濃度の定量範囲での分析法では、sotatercept の検量線の全濃度域で真度は96.6%～103.2%、精度は2.9%～8.4%であった。QC 試料の日間真度及び精度は、それぞれ84.4%～91.6%及び6.7%～19.3%であった[4.2.2.1.4: 080DRJ] [2.6.5.3 項]。

ウサギ血清中濃度の分析法では、sotatercept の検量線の全濃度域で真度は98.4%～103.5%、精度は1.3%～5.6%であった。QC 試料の日間真度及び精度は、それぞれ99.8%～114.3%及び6.6%～16.0%であった。[4.2.2.1.5: 080DW5] [2.6.5.3 項]。

サル血漿中濃度の分析法では、sotatercept の検量線の全濃度域で真度は91.0%～136.0%、精度は3.0%～29.0%であった。QC 試料の日間真度及び精度は、それぞれ83.0%～93.0%及び6.0%～15.0%であった[4.2.2.1.6: 080DX3] [2.6.5.3 項]。

サル血清中濃度の分析法では、sotatercept の検量線の全濃度域で真度は98.2%～113.1%、精度は1.2%～29.8%であった。QC 試料の日間真度及び精度は、それぞれ86.1%～91.8%及び8.1%～15.6%であった[4.2.2.1.7: 080DY3] [2.6.5.3 項]。

これらの分析法のバリデーションの概要を[表 2.6.4-2]、詳細を[2.6.5.3 項]に示す。

表 2.6.4-2　非臨床試験における血漿中又は血清中 sotatercept 濃度測定のための生体試料分析法バリデーション

報告書番号	動物種	マトリックス	分析方法番号	分析方法	定量範囲
08010-PQ-R	Sprague-Dawley ラット	血清	TM041	サンドイッチ ELSA 法	0.98～31.25 ng/mL
155-1211	Sprague-Dawley ラット	血清	ACE-011-DMPK-1398	競合 ELISA 法	40.0～2,000 ng/mL
207-1904	雌 NZW ウサギ	血清	207-1904	競合 ELISA 法	40.0～2,000 ng/mL
07019-PQ-R	カニクイザル	血漿	TM037	競合 ELISA 法	86～2,333 ng/mL
08020-PQ-R	カニクイザル	血清	TM060	サンドイッチ ELSA 法	7.81～250 ng/mL

[2.6.5.3項]

Sprague-Dawley ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルで sotatercept に対する ADA の発現を検出するために、ラット、ウサギ及びサルの血清を用いて ELISA 法又は ECL 法によるブリッジングイムノアッセイをバリデートした。

初期の分析法は、25～1,600 ng/mL の陽性対照存在下のラット血清でバリデートされた。これらの陽性対照試料の測定間精度は4.9%～20.0%であった。本分析法の ADA 検出感度は、500 ng/mL であった[4.2.2.1.8: 080DTJ] [2.6.5.3 項]。

また、ラット血清での分析法は、[redacted] 社によって、100～5,000 ng/mL の陽性対照存在下でバリデートされた。これらの陽性対照試料の測定間精度は5.0%～6.6%であった。本分析法の ADA 検出感度は、9.3 ng/mL であった[4.2.2.1.9: 084X2Z] [2.6.5.3 項]。

その後、ラット血清での分析法は、[redacted] 社によって、100～5,000 ng/mL の陽性対照存在下で部分バリデーションが実施された。これらの陽性対照試料の測定間精度は8.9%～11.9%であった。本分析法のラット血清中の ADA 検出感度は、9.3 ng/mL であった[4.2.2.1.10: 080DVR] [2.6.5.3 項]。

ウサギ血清での分析法は、100～5,000 ng/mL の陽性対照存在下でバリデートされた。これらの陽性対照試料の測定間精度は6.0%～7.9%であった。本分析法のウサギ血清中の ADA 検出感度は、24.5 ng/mL であった[4.2.2.1.11: 080DWC] [2.6.5.3 項]。

サル血清での分析法は、25～1,600 ng/mL の陽性対照存在下でバリデートされた。これらの陽性対照試料の測定間精度は5.7%～24.3%であった。本分析法のサル血清中の ADA 検出感度は、500 ng/mL であった[4.2.2.1.12: 080DYF] [2.6.5.3 項]。

その後、サル血清の分析法は、[redacted] 社によって、100～5,000 ng/mL の陽性対照存在下でバリデートされた。これらの陽性対照試料の測定間精度は6.8%～10.9%であった。本分析法のサル血清

中の ADA 検出感度は、17.1 ng/mL であった[4.2.2.1.13: 080DYN] [2.6.5.3 項]。

これらの分析法のバリデーションの概要を[表 2.6.4-3]及び詳細を[2.6.5.3 項]に示す。

表 2.6.4-3　非臨床試験における ADA 検出のための生体試料分析法バリデーション

報告書番号	動物種	マトリックス	分析方法番号	分析方法	感度
07027-PQ-R	ラット	血清	TM038	ブリッジング ELISA 法	500 ng/mL
155-1212	Sprague-Dawley ラット	血清	ACE-011-DMPK-1399	ブリッジング ECL 法	9.3 ng/mL
207-1908[a]	Sprague-Dawley ラット	血清	155-1212	ブリッジング ECL 法	9.3 ng/mL
207-1905	雌 NZW ウサギ	血清	207-1905	ブリッジング ECL 法	24.5 ng/mL
07023-PQ-R	カニクイザル	血清	TM038	ブリッジング ELISA 法	500 ng/mL
155-1024	カニクイザル	血清	ACE-011-DMPK-004	ブリッジング ECL 法	17.1 ng/mL

NA：該当せず。
[a]　ACE-011-DMPK-1399の部分バリデーション

[2.6.5.3 項]

これらの分析法バリデーションは、Bioanalytical Method Validation（FDA、2001年及び2018年）及び Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA、2009年及び2019年）に準拠して実施した。Sotatercept の非 GLP の薬物動態／TK 試験及び ADA 評価に使用される追加の方法については、それぞれの報告書に記載した。

2.6.4.3　吸収

Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルに静脈内及び皮下投与、また NZW 妊娠ウサギに皮下投与した際の sotatercept の薬物動態パラメータを算出した。WinNonlin（バージョン5.0.1以上）を用いて、一次吸収過程及び一次消失過程を仮定したモデル又は NCA に基づいて薬物動態解析を実施した。

2.6.4.3.1　静脈内投与経路

ラット及びサルに単回静脈内投与した際の sotatercept の薬物動態を評価した。検討した動物種で、sotatercept の静脈内投与時の薬物動態に概して性差は認められなかった。各動物種における単回静脈内投与時の sotatercept の薬物動態の比較を[表 2.6.4-4]に示した。

2.6.4.3.1.1 ラットを用いた単回静脈内投与時の薬物動態試験

ラット（pk001mk7962及び pk002mk7962）に単回静脈内投与した際、sotatercept の薬物動態は1～30 mg/kg の用量範囲で線形性を示し、終末相消失半減期の平均値は140.8～203.9時間（6～9日間）であった。また、クリアランスの平均値は0.12～0.14 mL/kg/hr であり、用量間で類似していた[2.6.5.4 項]。

2.6.4.3.1.2 サルを用いた単回静脈内投与時の薬物動態試験

サル（pk005mk7962）に単回静脈内投与した際、sotatercept の薬物動態は1～30 mg/kg の用量範囲で線形性を示し、終末相消失半減期の平均値は217～253時間（9～11日）であった[2.6.5.5 項]。

表 2.6.4-4 各動物種における sotatercept の単回静脈内投与時の薬物動態の比較

動物種	用量（mg/kg）	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	Vd_{ss} (mL/kg)	CL (mL/kg/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	試験番号
Sprague-Dawley ラット	1	8,682	36.4	0.12	196.5	pk001mk7962
	3	22,667	36.7	0.13	201.0	
	10	70,735	32.0	0.14	154.1	
Sprague-Dawley ラット	1	8,021.0	ND	0.12	156.0	pk002mk7962
	10	74,465.2	ND	0.13	140.8	
	30	278,907.8	ND	0.12	203.9	
カニクイザル	1	3,390	107.7	0.30	253	pk005mk7962
	10	17,574	192.0	0.57	234	
	30	37,338	252.0	0.80	217	

$AUC_{0-\infty}$：投与後0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、Vd_{ss}：定常状態時の分布容積、ND：評価せず、$t_{1/2}$：終末相消失半減期

[2.6.5.4 項][2.6.5.5 項]

2.6.4.3.2 皮下投与経路

ラット及びサルに皮下投与した際の sotatercept の薬物動態を評価した。検討した動物種では、単回及び反復皮下投与した際の sotatercept の薬物動態に概して性差は認められなかった。各動物種における sotatercept の単回皮下投与時の薬物動態の比較を[表 2.6.4-5]に示した。

2.6.4.3.2.1 ラットを用いた単回皮下投与時の薬物動態試験

ラットに sotatercept の3、10及び30 mg/kg を単回皮下投与した際の AUC 及び C_{max} は、ほぼ用量比に従って増加した（pk003mk7962）[2.6.5.4 項]。

2.6.4.3.2.2 サルを用いた単回皮下投与時の薬物動態試験

サルに sotatercept を1、10及び30 mg/kg で単回皮下投与した際の AUC 及び C_{max} は、用量比を下回って増加した（pk006mk7962）[2.6.5.5 項]。

表 2.6.4-5 各動物種における sotatercept の単回皮下投与時の薬物動態の比較

動物種	用量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}672h}$ (µg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	試験番号
Sprague-Dawley ラット	3	23	5,903	32	188	pk003mk7962
	10	80	14,867	48	105	
	30	232	38,254	48	88	
カニクイザル	1	9.05	2,275	48	167	pk006mk7962
	10	57.4	13,583	8	181	
	30	133.5	31,128	4	215	

$AUC_{0\text{-}672h}$：投与後0から672時間までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最大濃度、$t_{1/2}$：終末相消失半減期、T_{max}：最高濃度到達時間

[2.6.5.4項][2.6.5.5項]

2.6.4.3.3 反復投与時の薬物動態試験

ラット、妊娠ウサギ及びカニクイザルを用いた GLP 試験において、反復皮下投与した際の sotatercept の曝露量を評価した。Sotatercept の消失半減期（ラットで4～8日、ウサギで2～3日、サルで7～9日）に基づいて、ラット及びウサギでは週1回投与、サルでは2週間ごとに1回投与の反復投与とした。各動物種における反復皮下投与時の sotatercept の薬物動態の比較を[表 2.6.4-6]に示した。

2.6.4.3.3.1 ラットを用いた反復投与時の薬物動態試験

3ヵ月間の GLP 毒性試験の一環として、0.3、3及び30 mg/kg の用量で週1回ラットに皮下投与し、sotatercept の反復投与時の薬物動態を評価した（TT#[redacted]-7833）。Sotatercept の全身曝露量は、1日目はほぼ用量比に従って増加し、92日目では用量比を下回った。92日目の曝露量は、3 mg/kg 群を除いて顕著な性差は認められなかった。3 mg/kg 群では雄の曝露量が雌の曝露量の2.4倍であったが、92日目の試料の一部に ADA が発現していたためと考えられる。0.3 mg/kg の用量で血清中 sotatercept の蓄積が認められ、累積係数は2.6であった一方、0.3 mg/kg を超える用量で蓄積は認められず、ADA の発現による影響を受けた可能性がある。ADA 陽性の動物の一部では薬物濃度が維持されていたが、概して曝露量は減少し、消失半減期は短く、蓄積はわずかであった。Sotatercept を投与したすべての動物での投与期間中の ADA 陽性割合は43.6%であった[2.6.7.7B 項]。

2.6.4.3.3.2 ウサギを用いた反復投与時の薬物動態試験

妊娠ウサギに0.5、1.5、5 mg/kg を週1回皮下投与した際の sotatercept の薬物動態を評価した（TT #[redacted]-7841）。母動物での初回投与時（妊娠7日目）及び最終投与時（妊娠14日目）の C_{max} 及び AUC_{0-168h} は、検討した用量範囲内でほぼ用量比に従って増加した。見かけの終末期消失半減期は、初回投与時で97.6～205.5時間（4.1～8.6日）であったのに対し、2回目投与時では47.6～85.2時間（2.0～3.6日）と短くなっていた。蓄積はごくわずかであったか全く認められず、累積係数は0.9～1.6であった。Sotatercept を投与したラットでの ADA 陽性割合は40.6%であった。TK 評価群の動物9匹中3匹で、sotatercept の曝露量に対する ADA の影響がみられた[2.6.7.13B 項]。

2.6.4.3.3.3 サルを用いた反復投与時の薬物動態試験

27週間の GLP 毒性試験の一環として、サルに2週間ごとに1回皮下投与した際の sotatercept の薬物動態を評価した（TT #[redacted]-7812）。Sotatercept は10、30及び50 mg/kg の用量で投与した。曝露量に性差は認められなかった。C_{max} は30 mg/kg までは初回投与時と最終投与時（Day 183）でほぼ用量比に従って増加したが、50 mg/kg の初回投与時では用量比を上回って増加し、最終投与時では用量比を下回って増加した。AUC_{0-336h} は、初回投与時及び最終投与時いずれにおいてもほぼ用量比に従って増加した。試験期間を通して一定の曝露量が認められ、初回投与から最終投与までわずかな蓄積が示された（累積係数の平均値は1.46）。Sotatercept に対する ADA は投与された動物の16.7%～33.3%で検出され、ADA 陽性の1匹では Day 183に曝露量が減少した[2.6.7.7D 項]。Sotatercept をサルに2週間ごとに1回皮下投与した9ヵ月間反復投与毒性試験でも、同様の解釈が得られている（TT #[redacted]-7938）[2.6.7.7E 項]。

表 2.6.4-6 各動物種における sotatercept の反復皮下投与時の薬物動態の比較

動物種	用量 (mg/kg)	Day	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$[a] (μg·hr/mL)	ADA 発現割合	試験番号
Sprague-Dawley ラット[b]	0.3	1	1.65	233	43.6%	TT #[redacted]-7833
		92	3.94	610		
	3	1	16.1	2,170		
		92	14.2	2,090		
	30	1	179	20,400		
		92	162	25,300		
NZW ウサギ[b]	0.5	1	5.23	686	40.6%	TT #[redacted]-7841
		8	6.89	796		
	1.5	1	13.7	1,880		
		8	17.6	1,630		
	5	1	40.7	5,150		
		8	61.5	7,800		
カニクイザル[c]	10	1	103	21,942	16.7%～33.3%	TT #[redacted]-7812
		183	187	29,336		
	30	1	283	59,828		
		183	443	87,589		
	50	1	676	104,022		
		183	1,404	165,039		

$AUC_{0\text{-}168h}$：投与後0から168時間までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、ADA：抗薬物抗体
[a] サルでは0～336時間の AUC を測定した。
[b] 薬物動態パラメータは個別値の平均として投与量ごとに算出した。
[c] 薬物動態パラメータは各投与量の平均濃度推移に基づき算出した。

[2.6.7.7B 項] [2.6.7.7D 項][2.6.7.13B 項]

2.6.4.4 分布

Sotatercept は分子量131 kDa の融合蛋白質で、天然に存在するアミノ酸のみで構成されている。組織分布は限定的で、モノクローナル抗体と同様であると考えられる。したがって、非臨床動物種において分布試験は実施していない。

妊娠ウサギに5、15、50 mg/kg を週1回皮下投与した際の sotatercept の薬物動態を評価した（TT#[redacted]-7912、非 GLP）。用量群ごとにプールした胎児血清検体中では、妊娠29日目に sotatercept が検出されたことから、妊娠期間中 sotatercept は胎盤関門を通過することが示された。胎児血清中濃度は母動物血清中濃度の1%～39%であった[2.6.5.7 項][2.6.7.11 項]。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験（TT#[redacted]-7830）で、授乳ラットに sotatercept を投与した。Sotatercept に関連する影響が授乳児で認められたことから、sotatercept はラット乳汁中に移行することが示唆された[2.6.7.14 項]。Sotatercept の血清中濃度を測定しなかったが、sotatercept と類似した分子量を有するモノクローナル抗体製剤はヒト乳汁中で観察され、通常、乳汁中濃度は血清中濃度の1%未満であることが報告されている[4.3: 080L7M]。発生毒性試験の結果

及びモノクローナル抗体のヒト乳汁中への移行に関する公表文献の情報を踏まえ、sotatercept はヒト乳汁中へ移行する可能性が示唆される。

2.6.4.5　代謝

Sotatercept は、天然に存在するアミノ酸のみで構成される蛋白質であり、通常の蛋白質分解経路が主な異化経路であると予想される。現行の ICH S6（R1）ガイドラインである「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従って、代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

Sotatercept は、天然に存在するアミノ酸のみで構成される蛋白質であり、その排泄はモノクローナル抗体と類似していると予想される。したがって、非臨床動物種及びヒトを対象にした sotatercept の排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

Sotatercept は蛋白質であり、一般的な蛋白質分解過程によりアミノ酸に異化され、腎臓や肝臓の代謝酵素又はトランスポーターを介した経路では消失しないと考えられているため、通常の低分子薬で想定されるような代謝酵素及びトランスポーターを介して引き起こされる薬物相互作用の影響は受けないと予想される。また、sotatercept の作用機序からサイトカイン濃度の変化は起きないと考えられることから、薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する sotatercept の影響は限定的であると考えられる。したがって、薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する sotatercept の阻害又は誘導作用を検討するための試験は不要と考え、実施しなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

Sotatercept の薬物動態を、主要な毒性試験で用いた Sprague-Dawley ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルにおいて評価した。動物では静脈内及び皮下投与いずれかの薬物動態評価を実施したが、sotatercept の非臨床毒性試験及び臨床評価における主要な投与経路は皮下投与である。

ラットに単回静脈内投与した際の sotatercept の薬物動態は線形性を示した。ラットで sotatercept の終末相消失半減期の平均値は6～9日、クリアランスの平均値は約0.1 mL/hr/kg であった。カニクイザルに単回静脈内投与した際の曝露量は、1～30 mg/kg の用量では用量比をわずかに下回って増

加し、消失半減期は9～11日であった。ラット及びサルに sotatercept を単回皮下投与した際の曝露量は、1～30 mg/kg の用量範囲で用量比を下回って増加した。Sotatercept の見かけの終末相消失半減期の平均値は、ラットで6～9日、サルで7～9日であった。

Sotatercept を反復皮下投与した際の曝露量は、ラットでは用量比を下回って増加し、ウサギ及びサルではほぼ用量比に従って増加した。反復投与した際、ラットでは sotatercept の蓄積が認められたが、ウサギ及びサルでの蓄積はわずかであった。曝露量は雌雄で概して類似していた。ラット及びウサギに sotatercept を反復皮下投与した際、ADA の発現割合は約40%であり、少数例の ADA 陽性動物で曝露量の減少が認められた。サルでも ADA の発現は認められたものの、その発現割合（16.7%～33.3%）はラット及びウサギよりも低かった。

毒性試験において、ウサギ胎児血清中に sotatercept が検出され、授乳期の母ラットに sotatercept を投与したところ sotatercept に関連した作用が授乳児で認められたことから、sotatercept は胎盤関門を通過し、ラット乳汁中に移行することが示唆された。

2.6.4.10　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「4.3参考文献」に示した。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表
2.6.5.2 非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験並びに関連分析法の要約表
2.6.5.3 分析法及びバリデーション報告書
2.6.5.4 薬物動態試験：ラットを用いた単回投与時の薬物動態
2.6.5.5 薬物動態試験：サルを用いた単回投与時の薬物動態
2.6.5.6 薬物動態試験：組織分布
2.6.5.7 薬物動態試験：胎盤通過性
2.6.5.8 薬物動態試験：血漿蛋白結合
2.6.5.9 薬物動態：妊娠又は授乳動物を用いた試験
2.6.5.10 薬物動態試験：In vivo 代謝
2.6.5.11 薬物動態試験：In vitro 代謝
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Sotatercept

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	記載箇所
単回投与時の吸収				
Single-dose pharmacokinetics	Sprague-Dawley rat	IV	[redacted]	[4.2.2.2.1: pk001mk7962]
Single-dose pharmacokinetics	Sprague-Dawley rat	IV	[redacted]	[4.2.2.2.2: pk002mk7962]
Single-dose pharmacokinetics	Sprague-Dawley rat	SC	[redacted]	[4.2.2.2.3: pk003mk7962]
Single-dose pharmacokinetics	CD-IGS rat	SC	[redacted]	[4.2.2.2.4: pk004mk7962]
Single-dose pharmacokinetics	Cynomolgus monkey	IV	[redacted]	[4.2.2.2.5: pk005mk7962]
Single-dose pharmacokinetics	Cynomolgus monkey	SC	[redacted]	[4.2.2.2.6: pk006mk7962]
分布				
Placental transfer	New Zealand white rabbit	SC	[redacted]	[4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7912]
IV=Intravenous; SC=Subcutaneous. Testing Facilities: [redacted], USA; [redacted], USA; [redacted], USA; [redacted], USA; [redacted], USA.				

Confidential

2.6.5.2 非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験並びに関連分析法の要約表

被験物質：Sotatercept

動物種／系統	試験番号／記載箇所	測定対象物質	分析方法	マトリックス	分析方法番号	GLP 適応
Rat/SD	TT #[redacted]-7846[a] [4.2.3.2.3: TT[redacted]7846]	Sotatercept	Sandwich ELISA	Plasma	TM041	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7823 [4.2.3.2.1: TT[redacted]7823]	Sotatercept	Sandwich ELISA	Serum	TM041	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7913[b] [4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7913]	Sotatercept	Sandwich ELISA	Serum	TM041	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7863 [4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7863]	Sotatercept	Sandwich ELISA	Serum	TM041	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7832 [4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7832]	Sotatercept	Competitive ELISA	Serum	155-1211	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7833 [4.2.3.2.2: TT[redacted]7833]	Sotatercept	Competitive ELISA	Serum	155-1211	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7864 [4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7864]	Sotatercept	Competitive ELISA	Serum	155-1211	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7830 [4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7830]	Sotatercept	Competitive ELISA	Serum	155-1211	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7847[c] [4.2.3.2.8: TT[redacted]7847]	Sotatercept	Competitive ELISA	Plasma	TM037	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7824 [4.2.3.2.4: TT[redacted]7824]	Sotatercept	Competitive ELISA	Plasma	TM037	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7812 [4.2.3.2.5: TT[redacted]7812]	Sotatercept	Sandwich ELISA	Serum	TM060	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7938[d] [4.2.3.2.7: TT[redacted]7938]	Sotatercept	Sandwich ELISA	Serum	TM060	GLP
Rabbit/New Zealand White	TT #[redacted]-7912 [4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7912]	Sotatercept	ELISA	Serum	TM060 Modified Rabbit	Non GLP
Rabbit/New Zealand White	TT #[redacted]-7841 [4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7841]	Sotatercept	Competitive ELISA	Serum	207-1906	GLP

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; SD=Sprague-Dawley.

[a] TT #[redacted]-7846 PK BA Report – TR016 – [4.2.3.2.3: TT[redacted]7846].

[b] TT #[redacted]-7913 Companion document – TR196 – [4.2.2.1.1: 084X3R].

[c] TT #[redacted]-7847 PK BA Report – TR019 – [4.2.3.2.8: TT[redacted]7847].

[d] TT #[redacted]-7938 Companion document – TR208 – [4.2.2.1.2: 084X47].

Confidential

2.6.5.2 非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験並びに関連分析法の要約表（続き）

被験物質：Anti-Sotatercept Antibody

動物種／系統	試験番号／記載箇所	測定対象物質	分析方法	マトリックス	分析方法番号	GLP 適応
Rat/SD	TT #[redacted]-7846[a] [4.2.3.2.3: TT[redacted]7846]	Anti-Sotatercept antibody	Sandwich ELISA	Plasma	TM038 Rat	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7823 [4.2.3.2.1: TT[redacted]7823]	Anti-Sotatercept antibody	Sandwich ELISA	Serum	TM038 Rat	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7913 [4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7913]	Anti-Sotatercept antibody	Sandwich ELISA	Serum	TM038 Rat	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7863 [4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7863]	Anti-Sotatercept antibody	Sandwich ELISA	Serum	TM038 Rat	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7832 [4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7832]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	155-1212	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7833 [4.2.3.2.2: TT[redacted]7833]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	155-1212	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7864 [4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7864]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	155-1212	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7840 [4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7840]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	155-1212	GLP
Rat/SD	TT #[redacted]-7830 [4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7830]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	155-1212	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7847[b] [4.2.3.2.8: TT[redacted]7847]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	TM038 Monkey	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7824 [4.2.3.2.4: TT[redacted]7824]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	TM038 Monkey	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7812 [4.2.3.2.5: TT[redacted]7812]	Anti-Sotatercept antibody	Sandwich ELISA	Serum	TM038 Monkey	GLP
Monkey/Cynomolgus	TT #[redacted]-7938 [4.2.3.2.7: TT[redacted]7938]	Anti-Sotatercept antibody	Sandwich ELISA	Serum	TM038 Monkey	GLP
Rabbit/New Zealand White	TT #[redacted]-7912 [4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7912]	Anti-Sotatercept antibody	ELISA	Serum	TM038 Modified Rabbit	Non GLP
Rabbit/New Zealand White	TT #[redacted]-7841 [4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7841]	Anti-Sotatercept antibody	Competitive ELISA	Serum	207-1907	GLP

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; GLP=Good Laboratory Practice; SD=Sprague Dawley.

[a] TT #[redacted]-7846 ADA BA Report – TR020 – [4.2.3.2.3: TT[redacted]7846].

[b] TT #[redacted]-7847 ADA BA Report – TR018 – [4.2.3.2.8: TT[redacted]7847].

Confidential

2.6.5.3 分析法及びバリデーション報告書

被験物質：Sotatercept

Validation Report Number	[redacted] 08010-PQ-R [a]	[redacted] ACE-011-DMPK-1398[b]	[redacted] 207-1904[c]	[redacted] 07019-PQ-R[d]	[redacted] 08020-PQ-R[e]
Bioanalytical Method Reference	TM041	155-1211	207-1904	TM037	TM060
Activity	Full validation	Full validation	Full Validation	Full Validation	Full Validation
Species	Rat	Rat	Rabbit	Monkey	Monkey
Analyte	Sotatercept	Sotatercept	Sotatercept	Sotatercept	Sotatercept
Matrix	Serum	Serum	Serum	Plasma	Serum
Method	Sandwich ELISA	Competitive ELISA	Competitive ELISA	Competitive ELISA	Sandwich ELISA
Regression Model	5 parameter logistic	4 parameter logistic	4 parameter logistic	4 parameter logistic	5 parameter logistic
Range of Quantitation (ng/mL)	0.98 – 31.25	40.0 – 2,000	40.0 – 2,000	86 – 2,333	7.81 – 250
MRD	20	25	25	20	40
Standard Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-4.00 to 3.00	-3.4 to 3.2	-1.60 to 3.50	-9.00 to 36.0	-1.80 to 13.1
Standard Inter-day Precision Range (%CV)	3.30 to 10.8	2.90 to 8.40	1.3 to 5.6	3.00 to 29.0	1.20 to 29.8
QC Nominal Concentration (ng/mL)	0.98, 1.95, 7.81, 31.25	40.0, 100, 250, 1,500, 2,000	40.0, 100, 250, 1,500, 2,000	86, 150, 300, 900, 2,333	23.3, 70, 210
QC Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-5.00 to 2.00	-15.6 to -8.40	-0.20 to 14.3	-17.0 to -7.00	-13.9 to -8.2
QC Inter-day Precision Range (%CV)	10.3 to 22.6	6.70 to 19.3	6.60 to 16.0	6.00 to 15.0	8.1 to 15.6
Matrix LTS (at -70/80°C)	-	330 Days	34 Days	-	692 Days
Dilution Linearity	4,800 (2,560)	300,000 (300)	200,000 (4,000)	500,000 (1,000)	53,300 (1,920)

CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; LTS=long term stability; MRD=minimum required dilution; QC=quality control; -=not applicable.

[a] [redacted], 08010-PQ-R [4.2.2.1.3: 080DQM].
[b] [redacted], ACE-011-DMPK-1398 [4.2.2.1.4: 080DRJ].
[c] [redacted], 207-1904 [4.2.2.1.5: 080DW5].
[d] [redacted], 07019-PQ-R [4.2.2.1.6: 080DX3].
[e] [redacted], 08020-PQ-R [4.2.2.1.7: 080DY3].

Confidential

2.6.5.3 分析法及びバリデーション報告書（続き）

被験物質：Anti-Sotatercept Antibody

Validation Report Number	[redacted] 07027-PQ-R [a]	[redacted] 155-1212[b]	[redacted] 207-1908[c]	[redacted] 207-1905[d]	[redacted] 07023-PQ-R[e]	[redacted] ACE-011-DMPK-004[f]
Bioanalytical Method Reference	TM038 Rat	ACE-011-DMPK-1399	155-1212	207-1905	TM038 Monkey	155-1024
Activity	Full validation	Full validation	Partial Validation	Full Validation	Full Validation	Full Validation
Species	Rat	Rat	Rat	Rabbit	Monkey	Monkey
Analyte	Anti-Sotatercept antibody	Anti-Sotatercept antibody	Anti-Sotatercept antibody	Anti-Sotatercept antibody	Anti-Sotatercept antibody	Anti-Sotatercept antibody
Matrix	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum
Method	Bridging ELISA	Bridging ECL	Bridging ECL	Bridging ECL	Bridging ELISA	Bridging ECL
Sensitivity (ng/mL)	500.0	9.3	9.3	24.5	500	17.1
MRD	5	20	20	20	5	20
PC Nominal Concentration (ng/mL)	25.0, 50.0, 100, 200, 400, 800, 1,600	100, 500, 5,000	100, 500, 5,000	100, 500, 5,000	25.0, 50.0, 100, 200, 400, 800, 1,600	100, 500, 5,000
PC Intra-day Precision Range (%CV)	3.7 to 9.4	3.70 to 8.70	2.8 to 3.5	2.1 to 2.5	3.2 to 8.4	4.7 to 14.4
PC Inter-day Precision Range (%CV)	4.9 to 20.0	5.00 to 6.60	8.9 to 11.9	6.00 to 7.90	5.7 to 24.3	6.8 to 10.9

CV=coefficient of variation; ECL=electrochemical luminescent; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; MRD=minimum required dilution; PC=positive control.

[a] [redacted], 07027-PQ-R [4.2.2.1.8: 080DTJ].
[b] [redacted], 155-1212, ACE-011-DMPK-1399 [4.2.2.1.9: 084X2Z].
[c] [redacted], 207-1908 [4.2.2.1.10: 080DVR].
[d] [redacted], 207-1905 [4.2.2.1.11: 080DWC].
[e] [redacted], 07023-PQ-R [4.2.2.1.12: 080DYF].
[f] [redacted], ACE-011-DMPK-004 [4.2.2.1.13: 080DYN].

C Confidential

2.6.5.4 薬物動態試験：ラットを用いた単回投与時の薬物動態

被験物質：Sotatercept

Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley			Rat/Sprague-Dawley		
Study Number	[4.2.2.2.1: pk001mk7962]			[4.2.2.2.2: pk002mk7962]		
Number of animals/Gender	3 per dose group/M			3 per dose group/M		
Feeding condition	NS			NS		
Vehicle/Formulation	NS			[redacted]		
Method of administration	IV			IV		
Dose (mg/kg)	1, 3, and 10			1, 10, and 30		
Sample	Plasma[a]			Plasma[b]		
Analyte	Sotatercept			Sotatercept		
Assay	ELISA			ELISA		
PK parameters[c,d]:	1 mg/kg	3 mg/kg	10mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
CL_p (mL/hr/kg)	0.12	0.13	0.14	0.12	0.13	0.12
C_{max} (µg/mL)	34.9	79.0	349.0	35.6	366.5	948.3
T_{max} (hr)	6	4	4	4	4	4
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	8,682	22,667	70,735	8,021.0	74,465.2	278,907.8
$t_{1/2}$ (hr)	196.5	201.0	154.1	156.0	140.8	203.9
Vd_{ss} (mL/kg)	36.4	36.7	32.0	ND	ND	ND

$AUC_{0-\infty}$=area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL_p=plasma clearance; C_{max}=maximum concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IV=intravenous; NS=not specified; M=male; ND=Not Determined; [redacted]; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; Vd_{ss}=volume of distribution at steady state.

[a] Blood (plasma) samples were collected at 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72, 144, 192, 240, 336 and 408 hr.

[b] Blood (plasma) samples were collected at 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72, 120, 192, 240 and 336 hr.

[c] PK parameters were generated from mean plasma concentration data from each dose group (n=3 for 1 mg/kg dose group, n=2 for 3 mg/kg dose group, and n=1 for 10 mg/kg dose group) [4.2.2.2.1: pk001mk7962].

[d] PK parameters were generated from mean plasma concentration data from each dose group (n=2 for 1 mg/kg dose group; n=3 for 10 and 30 mg/kg dose groups) [4.2.2.2.2: pk002mk7962].

2.6.5.4 薬物動態試験：ラットを用いた単回投与時の薬物動態（続き）

被験物質：Sotatercept

Species/Strain	Rat/Sprague-Dawley			Rat/CD-IGS	
Study Number	[4.2.2.2.3: pk003mk7962]			[4.2.2.2.4: pk004mk7962]	
Number of animals/Gender	12 per dose group/M			3 per dose group/F	
Feeding condition	NS			Fed	
Vehicle/Formulation	NS			[redacted]	
Method of administration	SC			SC	
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30			1 and 10	
Sample	Serum[a]			Serum[b]	
Analyte	Sotatercept			Sotatercept	
Assay	ELISA			ELISA	
PK parameters[c]:	3 mg/kg	10 mg/kg	30mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
CL (mL/hr/kg)[d]	0.5	0.7	0.8	ND	ND
C_{max} (µg/mL)	23	80	232	4,901.19	50,919.48
T_{max} (hr)	32	48	48	24	72
$AUC_{0-\infty}$ (µg*hr/mL)	6,561	15,224	38,516	ND	ND
AUC_{0-last} (µg·hr/mL)[e]	5,903	14,867	38,254	1,049	8,328
Time for AUC calculation (hr)	0-672	0-672	0-672	0-336	0-336
$t_{1/2}$ (hr)	188	105	88	ND	ND
Vd_{ss} (mL/kg)[d]	124.3	99.3	98.7	ND	ND

AUC_{0-last}=area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL=serum clearance; C_{max}=maximum concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; M=male; ND=not determined; NS=not specified; [redacted]; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; Vd_{ss}=volume of distribution at steady state.

[a] Blood (serum) samples were collected at 6, 10, 24, 32, 48, 96, 168, 240, 336, 504 and 672 hr. Each dose group was divided into three replicates (4 animals/replicate). Blood was collected at 5 time points for each replicate.

[b] Blood (serum) was collected at 0, 2, 6 and 24 hr post-dose and on Days 3, 5, 7, 10 and 14.

[c] PK parameters were generated from integrated mean serum concentration data of each replicate group for full time points from each dose group (n=4 or n=12) [4.2.2.2.3: pk003mk7962].

[d] CL and Vd_{ss} following SC administration represent apparent CL and apparent Vd_{ss}, respectively.

[e] AUC was generated from mean serum concentration data from each dose group (n=3) [4.2.2.2.4: pk004mk7962].

2.6.5.5 薬物動態試験：サルを用いた単回投与時の薬物動態

被験物質：Sotatercept

Species/Strain	Monkey/Cynomolgus			Monkey/Cynomolgus		
Study Number	[4.2.2.2.5: pk005mk7962]			[4.2.2.2.6: pk006mk7962]		
Number of animals/Gender	2 per dose group/F			3 per dose group/M		
Feeding condition	Fed			Fed		
Vehicle/Formulation	[redacted]			[redacted]		
Method of administration	IV			SC		
Dose (mg/kg)	1, 10 and 30			1, 10 and 30		
Sample	Plasma[a]			Plasma[b]		
Analyte	Sotatercept			Sotatercept		
Assay	ELISA			ELISA		
PK parameters[c,d]:	1 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
CL_p (mL/hr/kg)[e]	0.30	0.57	0.80	0.41	0.67	0.84
C_{max} (µg/mL)	23	132	302	9.05	57.4	133.5
T_{max} (hr)	0.25	0.25	0.25	48	8	4
$AUC_{0-\infty}$ (µg hr/mL)	3,390	17,574	37,338	2,415	14,839	35,841
AUC_{0-last} (µg hr/mL)	2,986	15,330	33,766	2,275	13,583	31,128
Time for AUC calculation (hr)	0-648	0-648	0-648	0-672	0-672	0-672
$t_{1/2}$ (hr)	253	234	217	167	181	215
Vd_{ss} (mL/kg)[e]	107.7	192.0	252.0	99.6	176.6	260.0

AUC_{0-last}=area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL_p=plasma clearance; C_{max}=maximum concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; M=male; [redacted]; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; Vd_{ss}=volume of distribution at steady state.

[a] Blood (plasma) samples were collected at 0.25, 0.5, 1, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 228, 312, 480 and 648 hr.

[b] Blood (plasma) samples were collected at 0.25, 0.5, 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 252, 336, 504 and 672 hr.

[c] PK parameters were generated from mean plasma concentration data from each dose group (n=2) [4.2.2.2.5: pk005mk7962].

[d] PK parameters were generated from mean plasma concentration data from each dose group (n=3) [4.2.2.2.6: pk006mk7962].

[e] CL_p and Vd_{ss} following SC administration represent apparent CL_p and apparent Vd_{ss}, respectively.

Confidential

2.6.5.6 薬物動態試験：組織分布

試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.5.7 薬物動態試験：胎盤通過性

被験物質：Sotatercept

Species/Strain	Rabbit/New Zealand White		
Study Number	[4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7912]		
Number of animals/Gender	3 per group/F		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	[redacted]		
Method of administration	SC		
Dose (mg/kg)	5, 15, and 50		
Sample	Serum		
Analyte	Sotatercept		
Assay	ELISA		
Concentrations:	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg
Fetal Serum (µg/mL)	0.425	1.30	0.34
Maternal Serum (µg/mL)	1.08	5.44	32.6
Fetal/Maternal Contribution (%)	39	24	1

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; GD=Gestation day; SC=subcutaneous; [redacted].
Values represent mean concentrations (n=3).
Additional Information: Female rabbits received 5, 15, and 50 mg/kg (SC) on GDs 7 and 14, maternal blood (serum) and fetal blood (serum) were collected on GD 29.

C Confidential

2.6.5.8 薬物動態試験：血漿蛋白結合

試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態：妊娠又は授乳動物を用いた試験

試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：In vivo 代謝

試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：In vitro 代謝

試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路

試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

試験は実施しなかった。

Confidential