2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

1 まとめ 6
2 分析方法 8
2.1 MSJ-0011 および u-hCG の定量（IMP21940/RA2660 試験） 8
2.2 抗薬剤抗体の測定（[redacted]0211 試験） 8
3 吸収 10
3.1 サルにおける単回投与の薬物動態 10
3.1.1 用量線形性およびバイオアベイラビリティの評価（[redacted]0380 試験） 10
3.1.2 MSJ-0011 および u-hCG の比較（[redacted]0381 試験） 13
3.2 反復投与薬物動態試験 15
3.2.1 サルにおける反復投与の薬物動態（[redacted]0382 試験） 15
3.3 ラットおよびサルにおけるトキシコキネティクス 17
4 分布 18
5 代謝 19
6 排泄 20
7 薬物動態学的な薬物相互作用 21
8 その他の薬物動態試験 22
8.1 アカゲザルにおける生物活性プロファイルおよび用量線形性の評価（7298 試験） 22
9 考察および結論 23

表目次

表 2.6.4 - 1 MSJ-0011 の薬物動態試験.....6
表 2.6.4 - 2 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 20、100、500 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）薬物動態パラメータ（[redacted]0380 試験）.....11
表 2.6.4 - 3 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で単回筋肉内又は皮下投与したときの平均（±SD）薬物動態パラメータ（[redacted]0380 試験）.....13
表 2.6.4 - 4 カニクイザルに MSJ-0011 又は u-hCG を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ（[redacted]0381 試験）.....14
表 2.6.4 - 5 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ（[redacted]0382 試験）.....16
表 2.6.4 - 6 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で反復皮下投与したときの平均(±SD)の薬物動態パラメータ（[redacted]0382 試験）.....16
表 2.6.4 - 7 アカゲザルに MSJ-0011 又は u-hCG を単回筋肉内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ（7298 試験）.....22

No table of figures entries found.

図目次

図 2.6.4 - 1 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 20、100、500 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移（[redacted]0380 試験） 11
図 2.6.4 - 2 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で単回筋肉内又は皮下投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移（[redacted]0380 試験） 12
図 2.6.4 - 3 カニクイザルに MSJ-0011 又は u-hCG を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移（[redacted]0381 試験） 14
図 2.6.4 - 4 カニクイザルに MSJ-0011 を反復皮下投与したときの血清中濃度時間推移（実測値：●およびシミュレーション：実線）（[redacted]0382 試験） 17

略語一覧

ADA	Anti-Drug Antibody(ies)	抗薬剤抗体
AUC	Area Under the (serum concentration-time) Curve	（血清中濃度－時間）曲線下面積
AUC_{0-24}	Area Under the Curve from 0 to 24 hours	0-24 時間における曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area Under the Curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した曲線下面積
CL_{total}	Total Clearance	全身クリアランス
CL/F	Clearance Corrected by Bioavailability	クリアランス／生物学的利用率
C_{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
F	Bioavailability	生物学的利用率
h	Hours	時間
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hFSH	Human Follicle Stimulating Hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
hLH	Human Luteinizing Hormone	ヒト黄体化ホルモン
hTSH	Human Thyroid Stimulating Hormone	ヒト甲状腺刺激ホルモン
i.m.	Intramuscular(ly)	筋肉内投与
IU	International Units	国際単位
i.v.	Intravenous(ly)	静脈内投与
kg	Kilogram	キログラム
L	Liter	リットル
LOQ	Limit Of Quantification	定量限界
mL	Milliliter	ミリリットル
ng	Nanogram	ナノグラム
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
r-hCG	Recombinant human Chorionic Gonadotropin	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
r-hLH	Recombinant human Luteinizing Hormone	遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射性免疫沈降法
s.c.	Subcutaneous(ly)	皮下投与
SD	Standard Deviation	標準偏差

$t_{½\lambda 1}$	Half-life of Distribution Phase	分布相半減期
$t_{½\lambda z}$	Terminal Half-life	消失相半減期
t_{max}	Time of Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T/N	Test to Non-specific Control Ratio	非特異的コントロールに対する検体の比
u-hCG	Urinary human Chorionic Gonadotropin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
V_c	Volume of Central Compartment	中心コンパートメントにおける分布容積
V_{ss}	Volume of Distribution at steady-state	定常状態における分布容積

1　まとめ

MSJ-0011 の薬物動態（PK）をカニクイザルにおける 3 つの薬物動態試験およびアカゲザルにおける 1 つの薬理試験で評価した。各試験の目的および試験方法を表 2.6.4 - 1 に示す。各試験の試験方法および結果を薬物動態試験の概要表（薬物動態試験の概要表 2.6.5 参照）に示す。MSJ-0011 のトキシコキネティクス（TK）をラットおよびカニクイザルを用いて評価した。TK 解析の試験方法および結果を毒性試験の概要文および概要表（毒性試験の概要文 2.6.6 および毒性試験の概要表 2.6.7 参照）に示す。

表 2.6.4 - 1　　MSJ-0011 の薬物動態試験

試験番号	目的	動物種	動物数 性別	投与経路	投与期間	生物活性用量 (IU/kg)*
[redacted]0380	MSJ-0011 を静脈内投与したときの薬物動態の線形性を評価する	カニクイザル	6 雄	静脈内	単回投与 2 週間休薬	20 100 500
	皮下および筋肉内投与したときの絶対的生物学的利用率を評価する			筋肉内 皮下	単回投与 クロスオーバー 2 週間休薬	100
[redacted]0381	MSJ-0011 および u-hCG を静脈内投与したときの薬物動態を比較する	カニクイザル	6 雄	静脈内	単回投与 クロスオーバー 2 週間休薬	MSJ-0011: 100 u-hCG: 100
[redacted]0382	7 日間 MSJ-0011 を皮下投与したときの定常状態における薬物動態を評価する	カニクイザル	6 雄	静脈内 皮下	静脈内: 単回投与 皮下:　反復 1 日 1 回 7 日間	100
7298	MSJ-0011 および u-hCG を Antide および FSH 処置したアカゲザルに筋肉内投与したときの薬物動態を評価する	アカゲザル	4 or 5 雌 / 群	筋肉内	単回投与	MSJ-0011: 100, 300, 1000 u-hCG: 1000

*: 7298 試験では、MSJ-0011 および u-hCG の投与量の単位は IU/動物（IU/kg ではない）

カニクイザルに単回静脈内投与後、MSJ-0011 は速やかに分布し、緩やかに消失した（[redacted]0380 試験、セクション 3.1 を参照）。MSJ-0011 の薬物動態は、20～500 IU/kg の生物活性用量の範囲において線形

性を示した。この用量範囲においては、定常状態における分布容積が 0.113±0.022 から 0.138±0.017 L/h/kg、全身クリアランス（CL_{total}）が 0.010±0.002 から 0.011±0.002 L/h/kg、消失半減期が 16.9±2.51 から 27.8±3.70 h の範囲であった。MSJ-0011 を 100 IU/kg の用量で皮下投与および筋肉内投与したときの生物学的利用率（F）は、それぞれ約 85%および 100%であった。

カニクイザルに単回静脈内投与したときの MSJ-0011 および尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（u-hCG）の薬物動態は同様であった（[redacted]0381 試験、セクション 3.1.2 を参照）。100 IU/kg の用量で単回静脈内投与したとき、u-hCG は MSJ-0011 よりもわずかに遅い消失と、その結果として高い曲線下面積（AUC）を示した。

アカゲザルに単回筋肉内投与したときの MSJ-0011 および u-hCG の血清中生物活性プロファイルは同様であり（7298 試験、セクション 8 を参照）、MSJ-0011 の曝露量は検討した用量範囲（MSJ-0011: 100～1000 IU）でほぼ線形性を示した。

カニクイザルに反復皮下投与後、$AUC_{0\text{-}24(d7)}/AUC_{0\text{-}\infty(d1)}$比は 1.1 から 1.5（1.3±0.2）の範囲であり、反復投与によるわずかな蓄積性が示唆された（[redacted]0382 試験、セクション 3.2.1 を参照）。消失半減期は 23.7±2.46 h であった。血清中濃度は 3～4 回目の投与後に定常状態に到達し、消失半減期の値からの予測と一致した。

MSJ-0011 投与後、数匹のサルでは抗薬剤抗体（Anti-Drug Antibody; ADA）を産生した。ADA の産生は反復投与後で多かったが、単回投与後に一部の動物でも認められた。一部の動物では ADA の産生は、MSJ-0011 の曝露量の減少と一致していた。なお、数値の標記として、有効桁数を 3 桁に四捨五入、または、有効桁数 3 桁未満の場合、報告書の数値を用いた。

2　分析方法

2.1　MSJ-0011 および u-hCG の定量（IMP21940/RA2660 試験）

添付資料番号: 4.2.2.1.1

ラットおよびカニクイザル血清中の MSJ-0011 および u-hCG 濃度は、免疫放射活性測定（hCG MAIAclone IRMA キットを使用）を用いて定量した。投与量および定量された血清中濃度での整合性を確保するため、以下の試験で使われた投与溶液の免疫活性量も、免疫放射活性測定によって定量した。各々の投与溶液は別々に調製、測定されたため、生物活性投与量と免疫反応活性投与量の比は、投与群と試験によって若干異なる。すべての薬物動態パラメータは、免疫反応活性投与量を用いて計算した。

ヒト検体用の hCG MAIAclone 測定は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（Human Chorionic Gonadotropin; hCG）を定量するために 3 種類の高親和性モノクローナル抗体が使われる。この測定では、最初に試験検体を hCG の異なる領域に結合する抗 hCG モノクローナル抗体の混合物とともにインキュベートする。2 つの抗体は ^{125}I で標識され、hCG 分子の特定の部位に速やかに結合する。フルオレセインで標識された 3 つ目のモノクローナル抗体は、サンドイッチ構造を形成する別の部位に結合する。そしてインキュベーションの終了時に、磁気粒子に結合したヒツジ抗フルオレセイン抗体を添加する。これは hCG モノクローナル抗体の複合体に結合し、生成したサンドイッチ分子を磁場の中で沈殿させる。こうして得られた標準物質、検体、およびコントロールの沈殿物（結合分画）の放射能を、^{125}I を検出するように校正したガンマカウンターで測定する。キットの取扱説明書に記載された情報によると、ヒト卵胞刺激ホルモン（Human Follicle Stimulating Hormone; hFSH）、ヒト甲状腺刺激ホルモン（Human Thyroid Stimulating Hormone; hTSH）との交差反応は認められていないが、この hCG キットでは交差反応により 200 mIU/mL のヒト黄体化ホルモン（Human Luteinizing Hormone; hLH）を 1.4 mIU/mL 相当で検出する。

MAIAclone 測定はラットおよびカニクイザル血清中 MSJ-0011 の定量のためにバリデートされた。バリデーションでは、良好な精度および真度で、マトリックス効果がなく、両マトリックスで測定法の結果が同等であることが示された。検量線下限（定量限界（LOQ）, 5 mIU/mL）の精度は、ラット血清で 1.7%-7.8%（変動係数、CV）、サル血清で 0.8%-9.3%であった。添加ラットおよびサル血清での希釈試験（1,000-1,000,000 mIU/mL の MSJ-0011 添加検体を 10-10,000 倍に希釈）の結果は、免疫放射活性測定前に希釈を必要とする血清中の高 hCG 濃度を信頼性よく測定できることを示した。

この測定法のバリデーションに関する詳細を薬物動態試験の概要表に示した（薬物動態試験の概要表 2.6.5 参照）。

2.2　抗薬剤抗体の測定（[redacted]0211 試験）

添付資料番号: 4.2.2.1.2

ADA は放射性免疫沈降法（Radioimmunoprecipitation assay; RIPA）を用いて測定した。RIPA では、ADA（すなわち、抗 hCG 抗体）が存在するかもしれない血清検体を ^{125}I-hCG と反応させて、免疫複合体を形成させる。この免疫複合体を沈殿させて、その放射能をガンマカウンターで測定する。

ADA の有無および濃度を非特異的コントロールに対する検体の比（Test to Non-specific control Ratio ;T/N）によって、半定量的に測定する。T/N 比が>2 であれば、検体を陽性とした。ADA 測定法

は当初ヒト血清中の ADA を定量するために、開発されてバリデートされ、その後、非臨床試験のために、ラットおよびサル血清中 ADA の測定に適用した。非臨床試験のための測定法の評価では、低、中、高濃度の校正用標準物質の T/N 比がヒト血清でのバリデーションで測定された値の範囲にあったことを示した。測定内再現性は 1.7%-8.5%、測定間再現性は 0.8%-6.5%の精度であった。さらに、ヒツジ抗 hCG 抗体を添加したラットおよびサル血清で、マトリックスによる差がないことを示した。

この測定法のバリデーションに関する詳細を薬物動態試験の概要表に示した（薬物動態試験の概要表 2.6.5 参照)。

3　吸収

このセクションでは、カニクイザルおよびアカゲザルに静脈内投与、皮下および筋肉内投与で、単回および反復投与したときの薬物動態パラメータをまとめた。

3.1　サルにおける単回投与の薬物動態

3.1.1　用量線形性およびバイオアベイラビリィの評価 ([redacted]0380 試験)

添付資料番号: 4.2.2.2.1

[redacted]0380 試験において、カニクイザルに単回投与した後の MSJ-0011 の薬物動態を評価した。この試験では、単回静脈内投与したときの薬物動態の用量線形性、単回皮下および筋肉内投与したときの F を評価した。

雄カニクイザル 6 匹に、MSJ-0011 を生理食塩水の溶液として、次の手順で投与した。最初に、最低用量から最高用量の順で雄カニクイザルに MSJ-0011 を静脈内投与して、続いて 2 期クロスオーバーデザインにより、MSJ-0011 を皮下および筋肉内投与した。

- 薬物動態の線形性を検討するため、免疫反応用量 57、170、850 IU/kg に相当する生物活性用量 20、100、500 IU/kg の MSJ-0011 を静脈内投与した。
- F を検討するため、平均免疫反応用量 123 IU/kg（1 期：128 IU/kg、2 期：118 IU/kg）に相当する生物活性用量 100 IU/kg の MSJ-0011 を皮下および筋肉内投与した。

血清検体は、投与前および投与後 168 時間まで採取した。薬物動態パラメータは、測定された免疫反応用量を用いて、各投与後の個別の血清中濃度の時間推移から算出した。

MSJ-0011 を各投与量で静脈内投与したときの平均(±標準偏差、SD)の血清中濃度時間推移を図 2.6.4-1 に示す。MSJ-0011 を静脈内投与したときの 3 用量での平均 (±SD) の薬物動態パラメータを表 2.6.4-2 に示す。

図 2.6.4 - 1　　カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 20、100、500 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移 ([redacted]0380 試験）

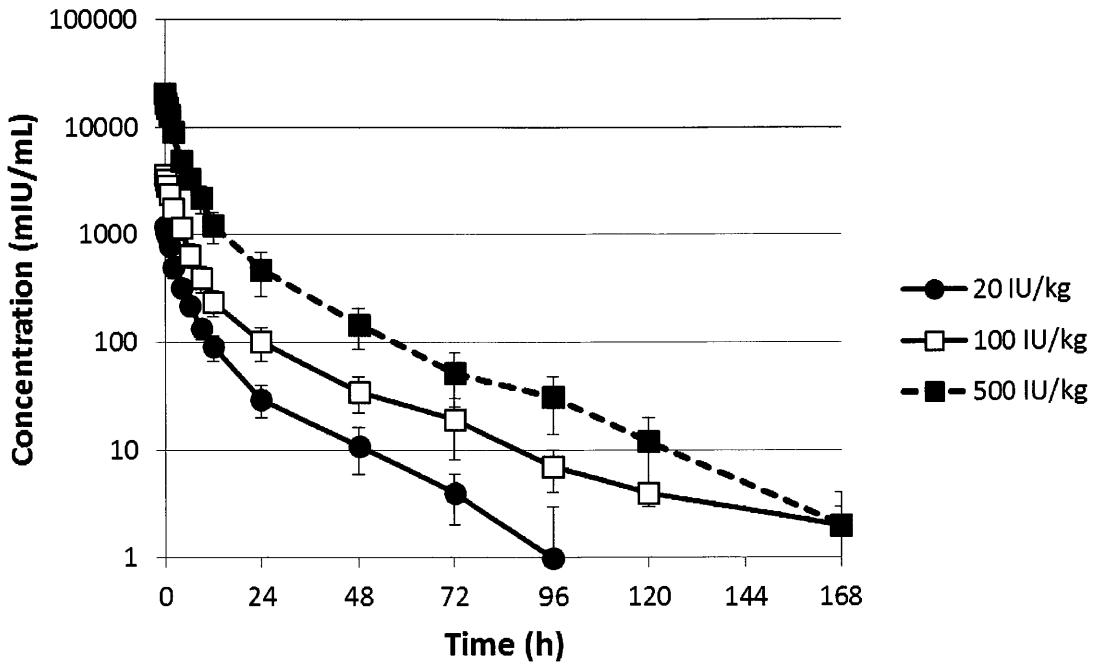


表 2.6.4 - 2　　カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 20、100、500 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）薬物動態パラメータ ([redacted]0380 試験）

パラメータ	単位	1 群(n=6)	2 群(n=6)	3 群(n=6)
生物活性用量	IU/kg	20	100	500
免疫活性用量	IU/kg	57	170	850
$t_{½\lambda 1}$	h	2.33±0.44	2.80±0.41	2.46±0.27
$t_{½\lambda z}$	h	16.9±2.51	27.8±3.70	20.7±6.15
$AUC_{0-\infty}$	IU·h/L	5370±842	17500±3300	84700±15300
V_c	L/kg	0.054±0.007	0.054±0.009	0.049±0.004
V_{ss}	L/kg	0.119±0.020	0.138±0.017	0.113±0.022
CL_{total}	L/h/kg	0.011±0.002	0.010±0.002	0.010±0.002

検討した用量範囲において、AUC は免疫反応用量において比例性を示した。分布容積とクリアランスは、いずれの用量でも同程度であった。これらの結果は、静脈内投与後の MSJ-0011 の薬物動態が 20～500 IU/kg の用量の範囲で線形であったことを示している。

6 匹中 2 匹では最後の静脈内投与後に高レベルの ADA が検出された。これらの動物では皮下および筋肉内投与後の MSJ-0011 曝露量が顕著に低下しており、これはおそらく ADA 反応によるものと考えられた。そのため、この 2 匹は、筋肉内および皮下投与後の MSJ-0011 の薬物動態についての個別および集計解析から除外した。曝露量が ADA に影響されなかった 4 匹における単回筋肉内または皮下投与後の MSJ-0011 の平均血清中濃度時間推移を図 2.6.4 - 2 に示す。筋肉内および皮下投与についての平均薬物動態パラメータを表 2.6.4 - 3 に示す。

図 2.6.4 - 2　　カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で単回筋肉内又は皮下投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移 ([redacted]0380 試験）

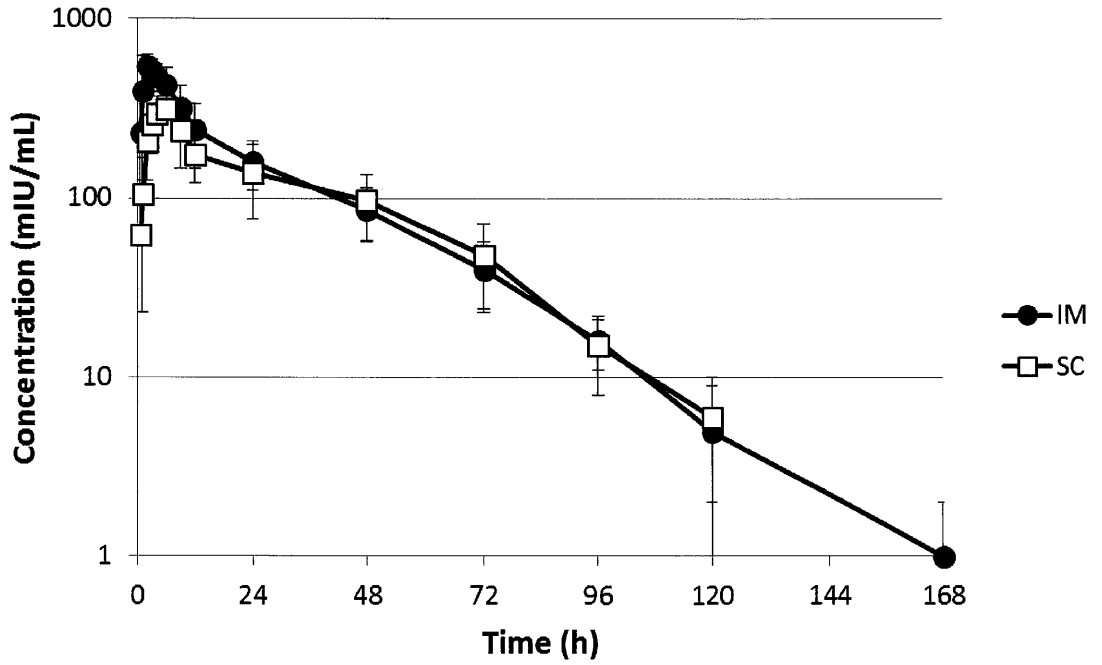


表 2.6.4 - 3　　カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で単回筋肉内又は皮下投与したときの平均（±SD）薬物動態パラメータ（[redacted]0380 試験）

パラメータ	単位	筋肉内 (n=4)	皮下 (n=4)
生物活性用量	IU/kg	100	100
免疫活性用量	IU/kg	123±5.77	123±5.77
C_{max}	IU/L	569±68.4	342±25.7
t_{max}	h	2 (1-4)#	5 (4-9)#
$t_{½\,\lambda z}$	h	23.3±3.13	29.6±8.91
$AUC_{0-\infty}$	(IU·h/L)	12400±3550	10600±3050
F	%	100±12	85±7

#中央値および範囲

評価対象とした残り 4 匹における筋肉内および皮下投与後の MSJ-0011 曝露量および消失速度は同様であった。これらの動物で MSJ-0011 は、筋肉内および皮下のいずれの投与経路でも良好な F を示し、F はヒトで 38%であったのに対して、筋肉内および皮下で 100±12%および 85±7%であった（生物薬剤学試験および関連する分析法 2.7.1 を参照）。

4 回目の投与後（初回の皮下または筋肉内投与後）には、さらに 2 匹で低レベルの ADA が検出された。ただし、MSJ-0011 の曝露と消失に、ADA 産生による明らかな影響は生じなかった。残る 2 匹では、ADA は検出されなかった。

3.1.2　　MSJ-0011 および u-hCG の比較（[redacted]0381 試験）

添付資料番号: 4.2.2.2.2

[redacted]0381 試験において、カニクイザルに MSJ-0011 および u-hCG を単回静脈内投与したときの薬物動態を評価した。この試験では u-hCG に対する MSJ-0011 の薬物動態を比較した。

雄カニクイザル 6 匹に、MSJ-0011 および u-hCG を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与した。この生物活性用量は MSJ-0011 で 142±21 IU/kg、u-hCG で 170 IU/kg の免疫反応用量に相当した。各投与間に 2 週間の休薬期間を設け、クロスオーバーデザインにより、逐次投与した。

血清検体は投与前、投与後 168 時間まで採取した。薬物動態パラメータは、各投与後の個別の血清中濃度の時間推移から算出した。

MSJ-0011 および u-hCG を単回静脈内投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移を図 2.6.4 - 3 に示す。MSJ-0011 および u-hCG を単回静脈内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータを表 2.6.4 - 4 に示す。

図 2.6.4 - 3　　カニクイザルに MSJ-0011 又は u-hCG を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の血清中濃度時間推移 ([redacted]0381 試験）

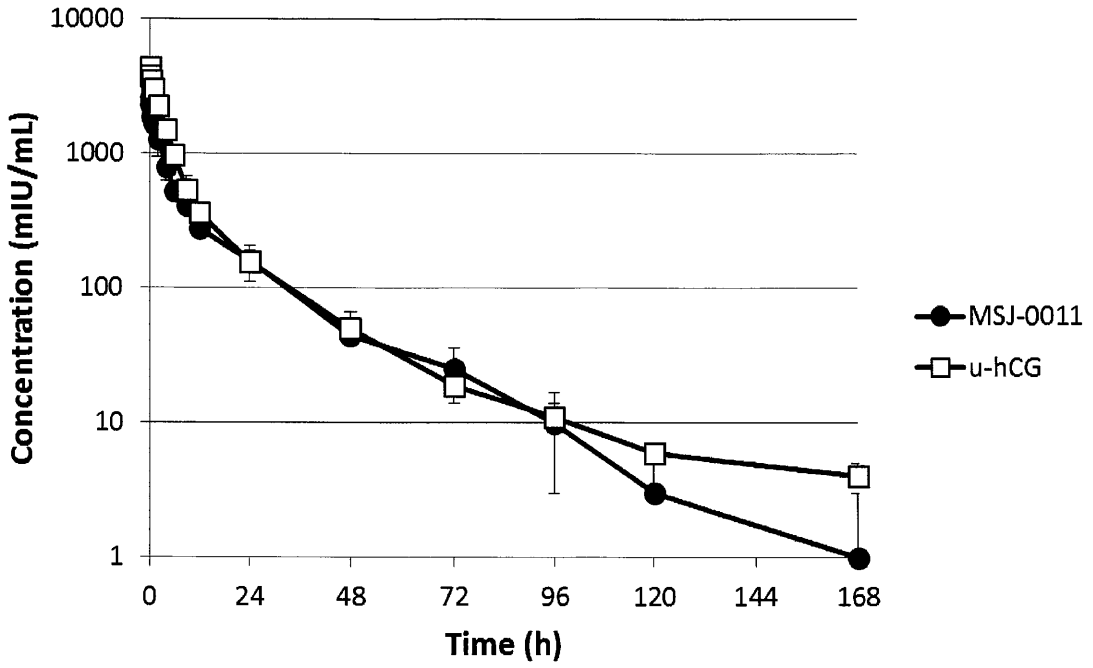


表 2.6.4 - 4　　カニクイザルに MSJ-0011 又は u-hCG を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ ([redacted]0381 試験）

パラメータ	単位	MSJ-0011 (n = 5*)	u-hCG (n = 6)
生物活性用量	IU/kg	100	100
免疫活性用量	IU/kg	142±21	170
$t_{1/2}\lambda 1$	h	2.58±1.18	3.22±0.48
$t_{1/2}\lambda z$	h	19.9±5.24	28.0±2.16
$AUC_{0-\infty}$	IU·h/L	16000±1240	23500±3220
$AUC_{0-\infty}$ / 免疫活性用量	h·kg/L	114±19.6	138±19.0
V_c	L/kg	0.067±0.024	0.045±0.006
V_{ss}	L/kg	0.160±0.047	0.107±0.010
CL_{total}	L/h/kg	0.009±0.002	0.007±0.001

*誤投与により、血清中濃度が予想より著しく低く、静脈内投与に一致した推移でなかったため、1 例をデータ解析から除外した

同一の用量で投与した MSJ-0011 および u-hCG は、概ね同様の薬物動態プロファイルおよびパラメータを示した。ただし、MSJ-0011 でわずかに高い分布容積（Vss = 0.160±0.047 vs. 0.107±0.010 L/kg）、わずかに低い消失半減期（$t_{1/2}$ = 19.9±5.24 vs. 28.0±2.16 h）を示した。この所見はヒトでは認められておらず、単回静脈内投与後（7012 試験を参照）および単回皮下投与後（7014 試験を参照）の薬物動態の比較では、MSJ-0011 および u-hCG が非常に類似していることが示された（臨床薬理試験の概要 2.7.2 を参照）。

[redacted]0381 試験では最後の投与後に 6 匹のサルのうち 4 匹で血清中に ADA が検出された。この 4 匹のうち 1 匹は、初回投与後に ADA が陽性となった。MSJ-0011 投与後に予想外の血清濃度推移を示した動物（個別および集計薬物動態解析から除外）では ADA は検出されなかった。

3.2 反復投与薬物動態試験

3.2.1 サルにおける反復投与の薬物動態（[redacted]0382 試験）

添付資料番号: 4.2.2.2.3

[redacted]0382 試験において、カニクイザルに MSJ-0011 を反復皮下投与したときの薬物動態を評価した。この試験では、1 日 1 回 1 週間に渡って投与したときの、定常状態での薬物動態を評価した。

はじめに、雄カニクイザル 6 匹に生物活性用量 100 IU/kg（免疫反応用量として 130 IU/kg）の MSJ-0011 を単回静脈内投与した。薬物動態プロファイルは、投与後 168 時間まで測定した。2 週間休薬後、生物活性用量 100 IU/kg（免疫反応用量として 124 IU/kg）の MSJ-0011 を 1 日 1 回 1 週間反復皮下投与した。薬物動態用検体は初回皮下投与後 24 時間まで測定した。その後、各投与前に検体を採取し、最終投与 168 時間後までの薬物動態用検体を採取した。

MSJ-0011 を単回静脈内投与および反復皮下投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータを表 2.6.4 - 5 および表 2.6.4 - 6 に示す。MSJ-0011 を反復皮下投与したときの血清中濃度時間推移（実測値およびシミュレーション）を図 2.6.4 - 4 に示す。

表 2.6.4 - 5 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で単回静脈内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ ([redacted]0382 試験）

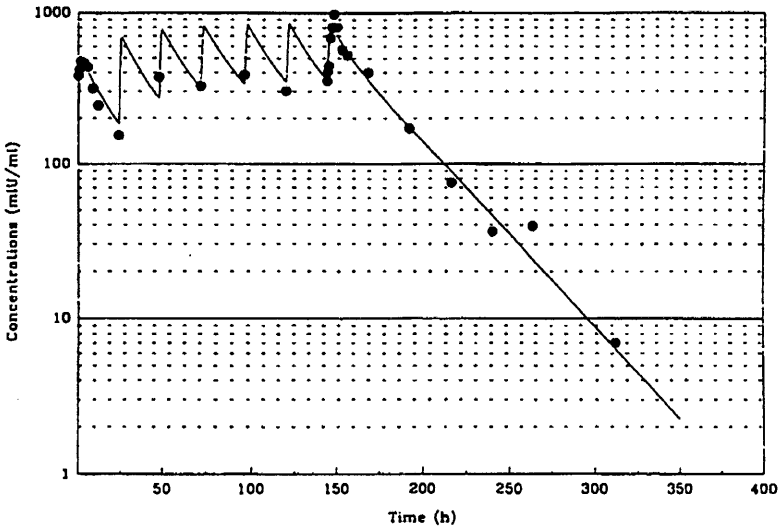
パラメータ	単位	単回静脈内 (n = 5*)
生物活性用量	IU/kg	100
免疫活性用量	IU/kg	130
$t_{1/2}\lambda 1$	h	2.6±0.8
$t_{1/2}\lambda z$	h	20.4±4.4
$AUC_{0-\infty}$	IU·h/L	11100±1560
V_c	L/kg	0.066±0.004
V_{ss}	L/kg	0.148±0.030
CL_{total}	L/h/kg	0.012±0.002

* 投与の誤りにより、血清中濃度が予想より著しく低く、静脈内投与に一致した推移でなかったため、1 例をデータ解析から除外した

表 2.6.4 - 6 カニクイザルに MSJ-0011 を生物活性用量 100 IU/kg で反復皮下投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ ([redacted]0382 試験）

パラメータ	単位	反復皮下 (n = 6)
生物活性用量	IU/kg	100
免疫活性用量	IU/kg	124
$C_{max\ (d1)}$	IU/L	404±69
$t_{max\ (d1)}$	h	4±1
$C_{max\ (d7)}$	IU/L	918±108
$t_{max\ (d7)}$	h	5±1
$AUC_{0-\infty\ (d1)}$	IU·h/L	10400±1650
$AUC_{0-24\ (d7)}$	IU·h/L	13400±2490
$AUC_{0-24\ (d7)}/AUC_{0-\infty\ (d1)}$		1.3±0.2
$t_{1/2}\lambda z$	h	23.7±2.46

図 2.6.4 - 4　　カニクイザルに MSJ-0011 を反復皮下投与したときの血清中濃度時間推移（実測値：●およびシミュレーション：実線）（[redacted]0382 試験）



静脈内投与した動物のうち 1 匹のデータは、その血清中濃度が静脈内投与後に予想される結果に反して低かったため、解析から除外した。単回静脈内投与後の MSJ-0011 の平均 AUC は 11,100±1,560 IU·h/L であり、平均消失半減期は 20.4±4.4 h であった。分布容積、クリアランスおよび消失半減期の測定値は、過去の単回投与試験（[redacted]0380 試験）でみられたものと同様であった。

反復皮下投与後、1 日目に対する 7 日目 AUC の比（$AUC_{0\text{-}24\ (d7)}$/ $AUC_{0\text{-}\infty\ (d1)}$）は、1.1 から 1.5（1.3±0.2）の範囲であった。トラフの MSJ-0011 濃度推移から、血清中濃度は 3 または 4 回目の投与後に定常状態に達していることを示唆している。この定常状態に達する時期は、算出された消失半減期 24 h と一致している。

いずれの採取時点の検体でも、ADA は検出されなかった。

3.3　ラットおよびサルにおけるトキシコキネティクス

Sprague Dawley ラットおよびカニクイザルに静脈内および皮下投与を用いて実施したすべての反復投与毒性試験において、MSJ-0011 の TK を評価した。試験デザインおよび結果の詳細は、毒性試験の概要文および概要表に示す（毒性試験の概要文 2.6.6 および概要表 2.6.7 を参照）。要約すると、AUC で評価した MSJ-0011 曝露量は、これらの試験で検討した用量範囲において、概ね用量に比例していた。連日反復皮下投与では、曝露量が増加する傾向が初期に認められた。しかし、反復皮下投与の期間が 4 週間以上経過後、MSJ-0011 曝露量は減少し、ADA の産生を伴っていた。

4　分布

ICH S6（R1）に述べられているように、バイオテクノロジー応用医薬品で予期される代謝は、小さなペプチドおよび各アミノ酸への分解である。アミノ酸は別のタンパク質に組み入れられて、体内に均一に分布することがある。そのため、放射標識タンパク質を使用した放射能の組織濃度および/またはオートラジオグラフィデータの解釈は、in vivo の代謝およびそれに続く標識断片のアミノ酸プールへの組み入れにより困難なものとなる。弊社が類縁化合物の遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン（Recombinant human Luteinizing Hormone ; r-hLH）で実施した薬物動態試験は、MSJ-0011 の分布に関する参考情報になると考えられた（非臨床試験の概括評価 2.4 を参照）。さらに、毒性試験の概要文および要約表（毒性試験の概要文 2.6.6 および要約表 2.6.7 を参照）に示して考察しているとおり、ラットおよびカニクイザルに最大 20000 IU/kg/day（ヒト用量の約 160 倍）を 4 週間、およびカニクイザルに 5000 IU/kg/day（ヒト用量の約 40 倍）を 26 週間という非常に高用量の MSJ-0011 の連日反復投与によって生じた影響は、ある種の内分泌腺およびその従属組織、特に生殖腺および生殖管の腺を刺激する強力な薬力学的作用に続発したものばかりであった。これらの反復投与毒性試験では、MSJ-0011 の組織特異的な分布および/または蓄積を示すような予想外の組織特異的な直接的毒性作用は認められなかった。したがって、安全性データに基づく根拠がないこと、および試験の実施と解釈において前述の課題があることにより、MSJ-0011 の組織分布試験を実施しなかった。

5　代謝

ICH S6（R1）に記述されているように、バイオテクノロジー応用医薬品で予期される代謝は、その代謝経路が一般によく分かっている小さなペプチドおよび各アミノ酸への分解であり、一般的に医薬品で実施される生体内変化を検討する試験は必要ないと考え、MSJ-0011 の代謝を検討する試験は実施していない（非臨床試験の概括評価 2.4 を参照）。

6　排泄

バイオテクノロジー応用医薬品の排泄に関して、ICH S6（R1）に物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有益な情報は得られない、と述べられている。しかしながら、弊社が類縁化合物の r-hLH で実施した薬物動態試験は、MSJ-0011 の排泄に関する参考情報になると考えられた。そのため、MSJ-0011 の排泄を評価するための試験は実施していない（非臨床試験の概括評価 2.4 を参照）。

7 薬物動態学的な薬物相互作用

非臨床薬物動態学的な薬物相互作用試験は実施していない。

8　その他の薬物動態試験

8.1　アカゲザルにおける生物活性プロファイルおよび用量線形性の評価（7298 試験）

添付資料番号: 4.2.1.1.2

薬理試験 7298 試験では、アカゲザルへの単回筋肉内投与後の MSJ-0011 および u-hCG の血清中生物活性プロファイルを評価した。この試験は、MSJ-0011 単回投与での排卵前後の事象および薬物動態を評価するために実施したものである。この試験の薬理学的結果は薬理試験の概要文に示す（薬理試験の概要文 2.6.2 を参照）。

1 群あたり 3 匹の雌アカゲザルに、まず 1 mg/kg/day の Antide（LH-RH のアンタゴニスト）を投与して内因性ゴナドトロピン分泌をブロックし、60 IU/day の FSH を投与して卵胞の発育を誘発した。6 個以上の卵胞発育を確認した後、サルに 100、300、もしくは 1000 IU の MSJ-0011（約 18、54 および 179 IU/kg）または 1000 IU の u-hCG（約 179 IU/kg）を単回筋肉内投与した。投与後 96 h まで、経時的に血清検体を採取した。各検体の hCG 生物活性レベルを、アカゲザル LH を標準品として使ってアカゲザル血清に適応させたマウスライディッヒ細胞バイオアッセイ法で測定した。その生物活性測定結果を使って、関連する薬物動態パラメータを計算した。

MSJ-0011 および u-hCG を単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4 - 7 に示す。

表 2.6.4 - 7　アカゲザルに MSJ-0011 又は u-hCG を単回筋肉内投与したときの平均（±SD）の薬物動態パラメータ（7298 試験）

パラメータ	単位	100 IU MSJ-0011 (n=3)	300 IU MSJ-0011 (n=3)	1000 IU MSJ-0011 (n=3)	1000 IU u-hCG (n=3)
C_{max}	ng/mL	106±5	266±135	1590±633	1110±366
t_{max}	h	2 (2-8)	4 (2-8)	4 (4-6)	6 (2-8)
$AUC_{0-\infty}$	ng·h/mL	2170±391	6010±2570	30900±14000	26000±7070
$t_{1/2}$	h	21.7±5.3	17.0 ±2.2	16.2±2.1	17.6±1.6
CL/F	mL/h	0.047±0.009	0.056±0.023	0.036±0.013	0.041±0.013

* すべての用量は生物活性量に基づく

C_{max} および AUC で評価した MSJ-0011 の曝露量は、検討した用量範囲でほぼ線形であった。アカゲザル（1000 IU、約 170 IU/kg）およびカニクイザル（100 IU/kg、[redacted]0380 試験）に筋肉内投与後の t_{max} と $t_{1/2}$ は、アカゲザルにおいて t_{max} でわずかに高く、$t_{1/2}$ でわずかに低い傾向が見られたが同様であった（t_{max}：アカゲザルでは 4～6 h、中央値 4 h に対しカニクイザルでは 1～4 h、中央値 2 h；$t_{1/2}$：アカゲザルでは 16.2±2.1 h に対しカニクイザルでは 23.3±3.13 h）。体重（平均 5.2±0.8 kg）で補正すると、CL/F はカニクイザルで認められたものと同程度となる。この試験では u-hCG 1000 IU も投与され、同じ用量の MSJ-0011 および u-hCG をアカゲザルに筋肉内投与したときと同様の薬物動態を示し、カニクイザルに静脈内投与したときに認められた類似性が確認された（[redacted]0381 試験）。

9　考察および結論

MSJ-0011 の薬物動態は、カニクイザルでいくつかの投与経路を用いて単回投与および反復投与して検討された。TK データはラットおよびサルにおける反復投与毒性試験から得られた。カニクイザルにおける薬物動態試験および毒性試験での TK 評価の結果では、MSJ-0011 が中央コンパートメントに速やかに分布して、20～30 h の消失半減期で緩やかに消失されることを示唆している。20～500 IU/kg の用量範囲で静脈内投与したとき、MSJ-0011 の薬物動態は線形であった。カニクイザルに皮下および筋肉内投与したとき、MSJ-0011 の F は 80%より大きかった。反復皮下投与したとき、曝露量のわずかな増加がみとめられ、3～4 日後に定常状態に達した。カニクイザルに単回静脈内投与およびアカゲザルに単回筋肉内投与したとき、MSJ-0011 および u-hCG の薬物動態は同様であった。

数匹のサルでは MSJ-0011 投与によって ADA を産生した。ADA の産生は反復投与後により多く認められたが、単回投与後の一部の動物でも産生が認められた。一部の動物では ADA の産生と MSJ-0011 の曝露量の低下が一致していた。ただし、ヒトでは MSJ-0011 は単回投与され、内因性ホルモンに非常に類似していることから、実験動物での抗原性を単純にヒトに外挿することはできないと考えられる。

2.6.5 薬物動態試験の概要表

目次

1 薬物動態試験: 一覧表 4
2 分析方法およびバリデーション試験 5
3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
4 薬物動態試験：吸収：反復投与 9
5 薬物動態試験：分布 11
6 薬物動態試験：たん白結合 12
7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 13
8 薬物動態試験：その他の分布試験 14
9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 15
10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 16
11 薬物動態試験：推定代謝経路 17
12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 18
13 薬物動態試験：排泄 19
14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 20
15 薬物動態試験：薬物相互作用 21
16 薬物動態試験：その他 22

略語一覧

AUC	Area Under the (serum concentration-time) Curve	（血清中濃度－時間）曲線下面積
AUC_{0-24}	Area Under the Curve from 0 to 24 hours	0-24 時間における曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area Under the Curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した曲線下面積
CL_{total}	Total Clearance	全身クリアランス
CL/F	Clearance Corrected by Bioavailability	クリアランス／生物学的利用率
C_{max}	Maximum Concentration	最高濃度
F	Bioavailability	生物学的利用率
f	Female	雌
h	Hours	時間
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
i.m.	Intramuscular(ly)	筋肉内投与
i.v.	Intravenous(ly)	静脈内投与
IU	International Units	国際単位
kg	Kilogram	キログラム
L	Liter	リットル
LLOQ	Low Limit Of Quantification	定量下限
m	Male	雄
mL	Milliliter	ミリリットル
NA	Not applicable	該当しない
ng	Nanogram	ナノグラム
QD	Quaque die	1 日 1 回
r-hCG	Recombinant human Chorionic Gonadotropin	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
s.c.	Subcutaneous(ly)	皮下投与
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射性免疫沈降法
$t_{½\lambda 1}$	Half-life of Distribution Phase	分布相半減期
$t_{½\lambda z}$	Terminal Half-life	消失相半減期
t_{max}	Time of Maximum Concentration	最高濃度到達時間
T/N	Test to Non-specific Control Ratio	非特異的コントロールに対する検体の比
u-hCG	Urinary human Chorionic Gonadotropin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
V_c	Volume of Central Compartment	中心コンパートメントにおける分布容積

V_d	Volume of Distribution	分布容積
V_{ss}	Volume of Distribution at steady-state	定常状態における分布容積

1 薬物動態試験: 一覧表

Test Article: MSJ-0011

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location Section
Absorption					
Single dose pharmacokinetic study in cynomolgus monkeys	Cynomolgus monkey	i.v., i.m., s.c.	Istituto Di Ricerche Biomediche (RBM), Ivrea, Italy	[redacted]0380 (GF 6543)	4.2.2.2.1
Comparative single dose intravenous pharmacokinetic study in monkeys	Cynomolgus monkey	i.v.	Istituto Di Ricerche Biomediche (RBM), Ivrea, Italy	[redacted]0381 (GF 6515)	4.2.2.2.2
Pharmacokinetic study in monkeys after single intravenous administration and after daily repeated subcutaneous administrations over one week	Cynomolgus monkey	i.v., s.c.	Istituto Di Ricerche Biomediche (RBM), Ivrea, Italy	[redacted]0382 (GF 6879)	4.2.2.2.3
Distribution					
NA					
Metabolism					
NA					
Excretion					
NA					
Pharmacokinetic drug interactions					
NA					
Other					
Induction of periovulatory events	Rhesus monkey	i.m.	Ares Advanced Technology, Inc., Beaverton, USA	GF 7298	4.2.1.1.2

2 分析方法およびバリデーション試験

Test Article: MSJ-0011

1A ラットおよびカニクイザル血清中 MSJ-0011 の定量方法の概要：RA2660(IMP21940)試験

Study no.	RA2660	
Location in CTD	4.2.2.1.1	
Target analyte	MSJ-0011 (r-hCG)	
Target species/body fluid	Rat and Monkey Serum	
Method principle	MAIAclone Radioimmunoassay	
Summary of method qualification parameters		
Species	Rat	Monkey
Working range of standard calibrator curve	5 to 500 mIU/mL	5 to 500 mIU/mL
LLOQ	5 mIU/mL	5 mIU/mL
Precision (%)	Quality Controls: 0.8 to 3.3% LLOQ: 1.7 to 7.8%	Quality Controls: 1.3 to 3.5% LLOQ: 0.8 to 9.3%
Accuracy (%)	Quality Controls: 96.7 to 107.3% LLOQ: 90 to 114%	Quality Controls: 105.6 to 111.1% LLOQ: 88 to 102%
Parallelism	Recovery of 80 to 120% for up to 1:64 dilution	Recovery of 80 to 120% for up to 1:64 dilution
Dilutional linearity	Recovery of 80 to 120% for up to 1000000 mIU/mL (1:10000 dilution)	Recovery of 80 to 120% for up to 1000000 mIU/mL (1:10000 dilution)

2B サルおよびヒト血清中抗 MSJ-0011 抗体測定のための放射性免疫沈降法（RIPA）と適格性の概要：[redacted]211(GF6421)試験

Study no.	[redacted]211		
Location in CTD	4.2.2.1.2		
Target analyte(s)	Binding antibodies against MSJ-0011		
Target species/body fluid	Cynomolgus monkey and human serum		
Method principle	RIPA		
	Summary of method validation parameters		
Assay cut-point (T/N ratio[1])	2		
Tolerance	500 mIU/mL hCG reduces signal in the assay		
Inter-assay precision (%)[2]	0.8 to 6.5%		
Intra-assay precision (%)[2]	1.7 to 8.5%		
Species	Human serum pool[4]	Male monkey serum pool	Female monkey serum pool
Low calibrator[3] (15 ng/mL) T/N ratio	2.7	3.0	2.9
Middle calibrator[3] (50 ng/mL) T/N ratio	6.7	7.3	7.1
High calibrator[3] (150 ng/mL) T/N ratio	15.1	16.0	16.4

Additional information:
1. T/N Ratio refers to ratio between counts per minute (cpm) of test (T) sample to cpm of background (N)
2. Precision estimates based on performance of controls prepared in pooled human serum
3. Calibrators prepared by adding a sheep anti-hCG to serum
4. Calibrators prepared in the testing laboratory and tested in the same assay as the calibrators prepared in monkey serum

3 薬物動態試験：吸収：単回投与

3A 吸収：カニクイザルにおける単回投与：[redacted]0380(GF6543)試験

Batch	T02			Test article	MSJ-0011
Location in CTD	4.2.2.2.1			Study no.	[redacted]0380
Species	Cynomolgus monkey				
Feeding condition	Fed				
Vehicle/formulation	0.9% NaCl				
Sample	Serum				
Analyte	MSJ-0011 (r-hCG)				
Assay	MAIAclone radioimmunoassay				
Gender (m/f)/number of animals	m/6	m/6	m/6	m/4[1]	m/4[1]
Method of administration	i.v.	i.v.	i.v.	i.m.	s.c.
Nominal bioactive dose (IU/kg)	20	100	500	100	100
Immunoreactive dose (IU/kg)	57	170	850	123±5.77	123±5.77
PK parameters[2]:					
$t_{½\,\lambda 1}$ (h)	2.33±0.44	2.80±0.41	2.46±0.27	3.08±1.60	1.39±1.17
$t_{½\,\lambda z}$ (h)	16.9±2.51	27.8±3.70	20.7±6.15	23.3±3.13	29.6±8.91
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	5370±842	17500±3300	84700±15300	12400±3550	10600±3050
V_c (L/kg)	0.054±0.007	0.054±0.009	0.049±0.004	NA	NA
V_d (L/kg)	0.263±0.056	0.411±0.147	0.316±0.151	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	0.119±0.020	0.138±0.017	0.113±0.022	NA	NA
CL_{total} (L/h/kg)	0.011±0.002	0.010±0.002	0.010±0.002	NA	NA
C_{max} (IU/L)	NA	NA	NA	569±68.4	342±25.7
t_{max} (h)	NA	NA	NA	2 (1-4)	5 (4-9)
F (absolute bioavailability) (%)	NA	NA	NA	100±12	85±7

Additional information: 1. Two animals excluded from i.m. and s.c. tables due to development of ADAs and loss of exposure 2. Results presented as mean ± standard deviation (median and range for t_{max}) rounded to 3 significant digits or reported as shown in the original study report if less than 3 digits

3B 吸収：カニクイザルにおける単回投与：[redacted]0381(GF6515)試験

Batch	T02	Test article	MSJ-0011
Location in CTD	4.2.2.2.2	Study no.	[redacted]0381

Species	Cynomolgus monkey	
Feeding condition	Fed	
Vehicle/formulation	0.9% NaCl	
Sample	Serum	
Analyte	MSJ-0011 (r-hCG)	
Assay	MAIAclone radioimmunoassay	
Gender (m/f)/number of animals	m/5[1]	m/6
Test Article	MSJ-0011	u-hCG
Method of administration	i.v.	i.v.
Nominal bioactive dose (IU/kg)	100	100
Immunoreactive dose (IU/kg)	142±21	170
PK parameters[2]:		
$t_{½\,\lambda 1}$ (h)	2.58±1.18	3.22±0.48
$t_{½\,\lambda z}$ (h)	19.9±5.24	28.0±2.16
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	16000±1240	23500±3220
$AUC_{0-\infty}$ / immunoreactive Dose	114±19.6	138±19.0
V_c (L/kg)	0.067±0.024	0.045±0.006
V_d (L/kg)	0.250±0.046	0.298±0.056
V_{SS} (L/kg)	0.160±0.047	0.107±0.010
CL_{total} (L/h/kg)	0.009±0.002	0.007±0.001

Additional information:
1. Results from one animal excluded from data analysis as plasma concentrations did not reflect an expected result following intravenous injection
2. Results presented as mean ± standard deviation (rounded to 3 significant digits or reported as shown in the original study report if less than 3 digits)

4 薬物動態試験：吸収：反復投与

4A 吸収：カニクイザルにおける反復投与：[redacted]0382(GF6879)試験

Batch	T02		Test article	MSJ-0011
Location in CTD	4.2.2.2.3		Study no.	[redacted]0382
Species	Cynomolgus monkey			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/formulation	0.9% NaCl			
Sample	Serum			
Analyte	MSJ-0011 (r-hCG)			
Assay	MAIAclone radioimmunoassay			
Gender (m/f)/number of animals	m/5[1]	m/6		m/6
Method of administration	i.v. / single dose	s.c. / QDx7 (day 1)		s.c. / QDx7(day 7)
Nominal bioactive dose (IU/kg)	100	100		100
Immunoreactive dose (IU/kg)	130	124		124
Days of repeated dosing	NA	1		7
PK parameters[2]:				
$t_{½\,\lambda 1}$ (h)	2.6±0.8	NA		1.05±0.34
$t_{½\,\lambda z}$ (h)	20.4±4.4	NA		23.7±2.46
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/L)	11100±1560	10400±1650		NA
AUC_{0-24} (IU·h/L)	NA	NA		13400±2490
V_c (L/kg)	0.066±0.004	NA		NA
V_d (L/kg)	0.344±0.051	NA		NA
V_{ss} (L/kg)	0.148±0.030	NA		NA
CL_{total} (L/h/kg)	0.012±0.002	NA		NA
C_{max} (IU/L)	NA	404±69		918±108
t_{max} (h)	NA	4±1		5±1
$AUC_{0-24\,(d7)}$/ $AUC_{0-\infty\,(d1)}$	NA	NA		1.3±0.2

Additional information:

1. Results of one animal excluded from data analysis as plasma concentrations did not reflect an expected result following intravenous injection
2. Results presented as mean ± standard deviation (rounded to 3 significant digits or reported as shown in the original study report if less than 3 digits)

5 薬物動態試験：分布

Test Article: MSJ-0011

該当なし

6 薬物動態試験：たん白結合

Test Article: MSJ-0011

該当なし

7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: MSJ-0011

該当なし

8 薬物動態試験：その他の分布試験

Test Article: MSJ-0011

該当なし

9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

Test Article: MSJ-0011

該当なし

10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

Test Article: MSJ-0011

該当なし

11 薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article: MSJ-0011

該当なし

12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Test Article: MSJ-0011

該当なし

13 薬物動態試験：排泄

Test Article: MSJ-0011

該当なし

14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

Test Article: MSJ-0011

該当なし

15 薬物動態試験：薬物相互作用

Test Article: MSJ-0011

該当なし

16 薬物動態試験：その他

16 アカゲザルに単回投与後の吸収を生物活性で評価：GF7298 試験

Batch	T08			Test article	MSJ-0011
Location in CTD	4.2.1.1.2			Study no.	GF 7298
Species	Rhesus monkey				
Feeding condition	NR[1]				
Vehicle/formulation	NR[1]				
Sample	Serum				
Analyte	MSJ-0011 (r-hCG)				
Assay	Leydig bioassay				
Gender (m/f)/number of animals	f/3	f/3	f/3	f/3	
Test Article	MSJ-0011	MSJ-0011	MSJ-0011	u-hCG	
Method of administration	i.m.	i.m.	i.m.	i.m.	
Nominal bioactive dose (IU)	100	300	1000	1000	
PK parameters[2]:					
C_{max} (ng/mL)	106±5	266±135	1590±633	1110±366	
$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)	2170±391	6010±2570	30900±14000	26000±7070	
t_{max} (h)	2 (2-8)	4 (2-8)	4 (4-6)	6 (2-8)	
$t_{1/2}$ (h)	21.7±5.3	17.0±2.2	16.2±2.1	17.6±1.6	
CL/F (mL/h)	0.047±0.009	0.056±0.023	0.036±0.013	0.041±0.013	

Additional information:
1. Not Reported
2. Results for C_{max}, AUC, $t_{1/2}$, and CL/F presented as mean ± standard error of the mean. Results for t_{max} presented as median (range). Results are rounded to 3 significant digits or reported as shown in the original study report if less than 3 digits.