TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
本項で使用する用語・略語 2
1. まとめ 3
2. 分析法 3
2.1. ラットおよびサル血漿中マルスタシマブの定量法 3
2.2. ラットおよびサル血漿中 ADA の検出 4
3. 吸収 5
3.1. 単回投与時の薬物動態 5
3.2. 反復投与時の薬物動態 6
3.3. 反復投与時のトキシコキネティクス 7
3.3.1. ラットに反復投与したときのトキシコキネティクス 7
3.3.2. サルに反復投与したときのトキシコキネティクス 9
4. 分布 9
5. 代謝（動物種間の比較） 10
6. 排泄 10
7. 薬物動態学的薬物相互作用 10
8. その他の薬物動態試験 10
9. 考察及び結論 10
10. 図表 11
参考文献 11

LIST OF TABLES

Table 1. マルスタシマブのラットおよびサルにおける単回静脈内投与時の薬物動態 5
Table 2. サルにマルスタシマブを静脈内投与した際の血漿中総 TFPI 濃度（ng/mL） 6
Table 3. 他剤と併用投与した際の試験 8 日におけるマルスタシマブの PK パラメータ 6
Table 4. ラットにおけるマルスタシマブの反復投与後の TK パラメータ 8
Table 5. サルにおけるマルスタシマブの反復投与後の TK パラメータ 9

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC_{48}	area under the concentration-time curve from time zero to 48 hours：0 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{52}	area under the concentration-time curve from time zero to 52 hours：0 時間から 52 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{54}	area under the concentration-time curve from time zero to 54 hours：0 時間から 54 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{96}	area under the concentration-time curve from time zero to 96 hours：0 時間から 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{168}	area under the concentration-time curve from time zero to 168 hours：0 時間から 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
Fc	fragment crystallizable region of antibody：フラグメント結晶化可能領域
Fd	heavy chain of fragment antigen binding region of antibody：抗体のフラグメント抗原結合領域の重鎖
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 Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IV	intravenous：静脈内投与
N	number：例数
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態/薬力学
RLU	relative light unit：相対発光量
SC	subcutaneous：皮下投与
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター
TK	toxicokinetic：トキシコキネティクス
TMDD	target mediated drug dispostion：標的分子を介した薬物消失
T_{max}	time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	steady-state volume of distribution：定常状態での分布容積

1. まとめ

マルスタシマブ（PF-06741086）の PK を，ラットまたはサルへの静脈内または皮下投与により評価した。Wistar Han ラットまたはカニクイザルにマルスタシマブを単回静脈内投与した際の $t_{½}$は，検討した用量において約 12～118 時間の範囲であった。サルにおける PK は用量依存的であり，低用量でより消失が速いことから標的分子を介した薬物消失（target-mediated drug disposition, TMDD）の特徴を有すると考えられる。

ラットおよびサルにマルスタシマブを週 1 回静脈内反復投与した際の曝露量（C_{max} および AUC_{168}）は用量の増加に伴い増加した。ラットでは明らかな蓄積はみられなかったが，サルでは反復投与後の曝露が増加した。曝露量には一貫した性差はみられなかった。ADA の発現は，ラットにマルスタシマブを 3 ヵ月間皮下または静脈内に反復投与した際にのみ認められたが，ADA 陽性のラットにおけるマルスタシマブの曝露量は ADA 陰性のラットと同様であった。

ラットを用いた検討において，マルスタシマブを単独またはノボセブン®，ファイバ®あるいはバイクロット®と併用投与した際，反復投与後におけるマルスタシマブの曝露量はすべての用量群で同様であった。これらの結果から，併用投与による非臨床 PK に対する薬物相互作用は示さないことが示唆された。

マルスタシマブのようなバイオテクノロジー医薬品では，非臨床における代謝試験，P450 等に関する薬物動態学的薬物相互作用試験または排泄試験は不要と考えられることから実施していない。

マルスタシマブの非臨床薬物動態試験および分析法の一覧は，M2.6.5.1 および M2.6.5.2A に示した。

2. 分析法

ラットおよびサルにおけるマルスタシマブの定量ならびに ADA の検出にはリガンド結合アッセイを用いた。GLP 試験で採取した血漿試料の濃度測定には，以下のバリデートされた方法を用いた。

2.1. ラットおよびサル血漿中マルスタシマブの定量法

報告書番号 PF-06741086_[redacted]_154029，[redacted]0918[redacted]，15-[redacted]28，PF-06741086_[redacted]_152858，概要表 2.6.5.2A，2.6.5.2B

ラット血漿を用いてバリデートした分析法（PF-06741086_[redacted]_154029，[redacted]0918[redacted] および 15-[redacted]28 試験）では，マイクロタイタープレートに固定化したストレプトアビジンにビオチン標識 TFPI を結合させ，この TFPI によりマルスタシマブを捕捉し，ホースラディッシュペルオキシダーゼと結合させたヤギ抗ヒト IgG Fd 抗体を用いてマルスタシマブを検出した。ペルオキシダーゼ基質を用いて発色シグナルを生成させ，プレートリーダーを用いて発色シグナル強度を測定した。4 パラメータ回帰モデルを用いて作成した検量線を使用し，内挿法により試料濃度を算出した。希釈していないラット血漿における定量範囲は 58.2～975 ng/mL（PF-06741086_[redacted]_154029 試験），58～975 ng/mL（[redacted]0918[redacted] 試験）および 40～1,800 ng/mL（15-[redacted]28 試験）であった。

サル血漿を用いてバリデートした分析法（PF-06741086_[redacted]_152858 試験）では，マイクロタイタープレートをストレプトアビジンでコーティングし，このストレプトアビジンに結合させたビオチン標識マウス抗マルスタシマブモノクローナル抗体によりマルスタシマブを捕捉し，ルテニウム標識マウス抗ヒト IgG Fc 抗体を用いてマルスタシマブを検出した。マイクロタイタープレート上で電気化学発光（ECL）シグナルを生成させ，そのシグナルを測定した。4 パラメータ回帰モデルを用いて作成した検量線を使用し，内挿法により試料濃度を算出した。希釈していないサル血漿における定量範囲は 1,040～48,200 ng/mL であった。

バリデーションでは，試料の安定性を確保するため，前処理中の安定性および凍結・融解後の安定性を評価し，また，試料の長期安定性についても評価した。各測定法における定量範囲，精度および真度ならびに長期安定性の結果を M2.6.5.2B に示した。反復投与毒性試験における実試料の再分析についても基準を満たし，その結果についてはそれぞれの試験報告書に記載した（20064198，20062114 および 20089324 試験）。

2.2. ラットおよびサル血漿中 ADA の検出

報告書番号 PF-06741086_[redacted]_144013，[redacted]0183[redacted]，PF-06741086_[redacted]_202227，概要表 2.6.5.2A，2.6.5.2B

ラット血漿（PF-06741086_[redacted]_144013 および [redacted]0183[redacted] 試験）およびサル血漿（PF-06741086_[redacted]_202227 試験）中の ADA を検出するリガンド結合アッセイ法をバリデートした。陽性対照としてウサギ抗マルスタシマブ抗血清ポリクローナル抗体をラットまたはサル血漿に添加したもの，陰性対照としてプールしたラットまたはサルの正常血漿をそれぞれ各プレートに加え，分析性能を評価した。ビオチン標識マルスタシマブおよびルテニウム標識マルスタシマブを混合して試験試料，陽性対照および陰性対照とインキュベートした。試料中にマルスタシマブに対する抗体が存在する場合は，ビオチン標識マルスタシマブおよびルテニウム標識マルスタシマブの両者と結合し，本アッセイにより検出される。ストレプトアビジンでコーティングしたブロッキング済み Multi-array プレート上にビオチン標識マルスタシマブを介して ADA と各種標識マルスタシマブの複合体を捕捉し，プレート上で ECL シグナルを生成させ，そのシグナルを測定した。

試験試料中の ADA を段階的に評価した。まず，最終的な希釈係数を 25 として試料のスクリーニング評価を行った。RLU がカットポイント未満［1.4（希釈係数である 25 の常用対数）未満］の試料を陰性とした。RLU がカットポイントを上回る試料については，十分な希釈系列を作成して再分析し，抗体価を算出した。希釈した試料の RLU がカットポイントと等しくなる希釈率の逆数を抗体価と定義した。抗体価は常用対数で示した。ADA 発現の有無は，試験 1 日の投与前の試料および投与後の試料の分析結果を比較して判断した。

非臨床試験に用いる動物において，ヒトモノクローナル抗体に対する抗体生成の誘導が予測されるが，ヒトにおける免疫原性を予測するものではないと考えられる[1,2]。

3. 吸収

3.1. 単回投与時の薬物動態

報告書番号 [redacted]MA067，[redacted]MA070，8299672，概要表 2.6.5.3A，2.6.5.3B

ラットおよびサルにおける探索的毒性試験ならびにサルにおける PK/PD 試験の一部としてマルスタシマブを単回静脈内投与した際の PK を評価した（Table 1，M2.6.5.3A および M2.6.5.3B）。検討した用量範囲において $t_{½}$ は 12～118 時間であった。サルにおけるマルスタシマブの PK は用量依存的であり，低用量での消失が速やかであることから，TMDD の可能性が示唆された。探索的毒性試験（[redacted]MA070 試験）において，3，30 および 90 mg/kg の用量でマルスタシマブを静脈内投与した際の CL は 0.25～0.61 mL/h/kg であった。

サルにおけるマルスタシマブのより低用量での PK/PD 試験（8299672 試験）において，CL は 10 および 1 mg/kg の用量でそれぞれ 0.51 および 2.6 mL/h/kg であった。同じ試験において，血漿中にマルスタシマブが存在する場合，総 TFPI 濃度はマルスタシマブの影響を受けて，総 TFPI 濃度の増加および TFPI のターンオーバー遅延がみられた（Table 2）。この結果は，マルスタシマブの分布および結合標的に対する TMDD の影響を裏付けるものであった。

Table 1.　マルスタシマブのラットおよびサルにおける単回静脈内投与時の薬物動態

動物種（試験）	用量 (mg/kg)	AUC (ng•h/mL)[a]	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{½}$ (h)
ラット ([redacted]MA067)[b,c]	3	2,810,000	0.977	43.9	37.8
N=3/性/用量/時点	30	29,700,000	0.893	43.8	45.1
	90	111,000,000	0.667	42.2	42.9
サル ([redacted]MA070)[c]	3	3,510,000	0.606	34.1	--
N=1/性/用量	30	34,700,000	0.314	65.1	--
	90	138,000,000	0.248	51.8	--
サル (8299672)[b]	1	386,000	2.61	--	12.3
N=2 or 4/用量	10	14,100,000	0.508	--	118

注：[redacted]MA070 試験ではサンプリング間隔が十分でなかったことから $t_{½}$を算出できなかった。
a. AUC は [redacted]MA067，[redacted]MA070 および 8299672 試験において，それぞれ AUC_{120}，AUC_{96} および AUC_{168} である
b. 探索的毒性試験（[redacted]MA070 試験）における試験 8 日の血漿中濃度および PK/PD 試験（8299672 試験）における試験 8 日の TK パラメータは報告書を参照。
c. 皮下投与後の PK データは M2.6.5.3A および M2.6.5.3B を参照。

Table 2.　サルにマルスタシマブを静脈内投与した際の血漿中総 TFPI 濃度（ng/mL）

投与量	時間									
(mg/kg)	0	0.083	6	24	48	72	96	120	144	168
1	33.5 ± 7.71	33.6 ± 6.40	45.1 ± 7.88	82.5 ± 17.8	85.1 ± 17.4	46.0 ± 15.4	46.8 ± 10.2	42.4 ± 8.59	45.1 ± 7.41	45.2 ± 7.94
10	48.2	52.9	72.8	148	195	251	272	338	344	390

8299672 試験
総 TFPI 濃度は LC-MS 法（定量下限：0.5 ng/mL）にて測定。
1 mg/kg：n=4，平均値 ± SD。
10 mg/kg：n=2，平均値を表示。

3.2. 反復投与時の薬物動態

報告書番号 [redacted]MA086，[redacted]GR258，[redacted]GR075，概要表 2.6.5.4A，2.6.5.4B，2.6.5.4C

雄性ラットを用いたマルスタシマブとノボセブン®（[redacted]MA086 試験），ファイバ®（[redacted]GR258 試験）またはバイクロット®（[redacted]GR075 試験）との併用投与による探索的薬力学試験（M2.6.2.2.2.2 および M2.6.3.2）において薬力学的な相加作用について検討した際に，PK についても評価した。これらの試験における試験 8 日のマルスタシマブの曝露量（AUC）は，マルスタシマブの単剤投与とノボセブン®，ファイバ®またはバイクロット®と併用投与した際の曝露量とで同様な結果を示した（M2.6.5.4A，M2.6.5.4B および M2.6.5.4C）。

Table 3.　他剤と併用投与した際の試験 8 日におけるマルスタシマブの PK パラメータ

	投与レジメン	C_{max} (ng/mL)	AUC[1)] (ng•h/mL)
[redacted]MA086	マルスタシマブ 50 mg/kg/日	1,670,000	41,800,000
	マルスタシマブ 50 mg/kg/日＋ノボセブン® 3 mg/kg/日（試験 8 日から 10 日まで 1 日 1 回静脈内投与）	1,690,000	45,400,000[2)]
	マルスタシマブ 50 mg/kg/日＋ノボセブン® 0.8 mg/kg/日（試験 8 日から 10 日まで 0.4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与）	1,750,000	43,200,000[3)]
[redacted]GR258	マルスタシマブ 30 mg/kg/日	219,000	7,990,000
	マルスタシマブ 30 mg/kg/日＋ファイバ® 10 U/kg/日（試験 8 日から 10 日まで 5 U/kg を 1 日 2 回静脈内投与）	244,000	9,280,000
	マルスタシマブ 30 mg/kg/日＋ファイバ® 50 U/kg/日（試験 8 日から 10 日まで 25 U/kg を 1 日 2 回静脈内投与）	206,000	7,480,000
	マルスタシマブ 30 mg/kg/日＋ファイバ® 100 U/kg/日（試験 8 日から 10 日まで 50 U/kg を 1 日 2 回静脈内投与）	202,000	7,760,000
[redacted]GR075	マルスタシマブ 30 mg/kg/日	140,000	4,690,000
	マルスタシマブ 30 mg/kg/日＋バイクロット® 60 µg/kg/日（試験 8 日および 10 日に 60 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与）	132,000	4,660,000
	マルスタシマブ 30 mg/kg/日＋バイクロット® 120 µg/kg/日（試験 8 日に 60 µg/kg を 1 日 2 回静脈内投与，試験 10 日に 120 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与）	141,000	4,730,000

Table 3.　他剤と併用投与した際の試験 8 日におけるマルスタシマブの PK パラメータ

投与レジメン	C_{max} (ng/mL)	AUC[1)] (ng•h/mL)
マルスタシマブ 30 mg/kg/日＋バイクロット® 180 µg/kg/日（試験 8 日に 120/60 µg/kg で 1 日 2 回静脈内投与，試験 10 日に 120 µg/kg を 1 日 1 回静脈内投与）	194,000	6,250,000

動物数：雄 4 匹/群
[redacted]MA086 試験：マルスタシマブ 50 mg/kg/日は試験 1 および 8 日に 1 日 1 回静脈内投与，T_{max} はマルスタシマブ単独投与群で 0.083 時間，他は 1.0 時間であった。
[redacted]GR258 試験：マルスタシマブ 30 mg/kg/日は試験 1 および 8 日に 1 日 1 回皮下投与，T_{max} はすべての投与群で 48 時間であった。
[redacted]GR075 試験：マルスタシマブ 30 mg/kg/日は試験 1 および 8 日に 1 日 1 回皮下投与，T_{max} はマルスタシマブ単独投与群で 42 時間，他は 48 時間であった。
1): 注釈なしの場合は AUC_{48}
2): AUC_{52}
3): AUC_{54}

3.3. 反復投与時のトキシコキネティクス

GLP 適用の反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスにおいて，曝露量の性差，用量と曝露量の関係および全身曝露の経時的変化を評価した。ラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験（20064198 試験）で，皮下投与の溶媒対照群の 2 例でマルスタシマブを検出したが，いずれも 1 時点で低濃度のマルスタシマブを検出したのみであったことから，トキシコキネティクスの解析に影響を及ぼさないと考えられた。

潜在的な安全性所見の解釈の一助として ADA の評価を実施した。ラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験（20064198 試験）で，静脈内投与の溶媒対照群の 1 例（1 時点）で ADA を検出した。サルの 3 ヵ月間反復投与毒性試験（20062114 試験）では，溶媒対照群の 2 例（それぞれ 1 または 3 時点）で ADA を検出した。ADA を検出したこれらの動物では定量下限以上の濃度のマルスタシマブを検出していないことから，これらの試験における ADA 検出は安全性所見の解釈に影響を及ぼさなかった。

GLP 適用の雄性ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験（00655204 試験）においても， 1000 mg/kg の用量まで週 1 回静脈内投与での曝露量（投与後 5 分における血漿中濃度のみ）を評価した。本試験の結果は，M2.6.6.6 で考察し，M2.6.7.12 に示した。

3.3.1. ラットに反復投与したときのトキシコキネティクス

報告書番号 20064198，20089324，概要表 2.6.7.7A，2.6.7.7B

ラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20064198 試験）ならびに 6 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20089324 試験）において，週 1 回の静脈内または皮下投与後のトキシコキネティクスおよび ADA 生成について評価した（M2.6.7.7A および M2.6.7.7B）。これらの試験において，曝露量に一貫した性差はみられなかったことから，Table 4 には雌雄合算での結果を示した。

3 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20064198 試験）では，6 週間の休薬後に採取された血漿試料（静脈内投与，1000 mg/kg 群）でも定量可能なマルスタシマブを検出した。6 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20089324 試験）では，6 週間の休薬後に採取された血漿試料（静脈内投与，60 mg/kg 群）の 2/8 例のみで定量可能なマルスタシマブを検出した。

マルスタシマブの 3 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20064198 試験）において，初回投与時および反復投与後の曝露量を比較したところ，AUC_{168} の比（試験 85 日/試験 1 日）は 180（SC）および 60（IV）mg/kg 群ではそれぞれ 0.6 および 0.9 であり，180（IV）および 1000（IV）mg/kg 群でそれぞれ 1.4 および 1.8 であった。また，6 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20089324 試験）における曝露量は用量に比例した。

3 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20064198 試験）では，マルスタシマブを 180 mg/kg（SC）または 60，180 および 1000 mg/kg（IV）の用量で週 1 回投与した時の ADA 発現率は，それぞれ 75%（6/8 例），37.5%（3/8 例），0%（0/8 例）および 0%（0/8 例）であった。ADA 陽性のラットと ADA 陰性のラットでマルスタシマブの曝露量は同程度であったが，血漿試料中のマルスタシマブが ADA の検出に干渉した可能性は考えられる。6 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20089324 試験）では，静脈内投与後にマルスタシマブに対する ADA 生成の誘導はみられなかった。

Table 4.　ラットにおけるマルスタシマブの反復投与後の TK パラメータ

試験	用量 (mg/kg/week)	試験日	C_{max} (ng/mL)	AUC_{168} (ng•h/mL)
20064198 (3 ヵ月試験 [a])	180 (SC)[b]	1	693,000	74,800,000
		29	524,000	57,100,000
		85	416,000	45,300,000
	60 (IV)	1	1,430,000	62,200,000
		29	1,670,000	57,700,000
		85	1,530,000	54,500,000
	180 (IV)	1	3,690,000	205,000,000
		29	6,190,000	263,000,000
		85	5,410,000	283,000,000
	1000 (IV)[c] 回復群あり	1	21,000,000	1,090,000,000
		29	28,900,000	1,660,000,000
		85	27,800,000	1,940,000,000
20089324 (6 ヵ月試験 [a])	60 (IV)[d] 回復群あり	1	1,640,000	68,700,000
		120	2,020,000	62,000,000
		176	2,330,000	73,100,000
		183	2,130,000	69,700,000
	180 (IV)	1	5,170,000	239,000,000
		120	5,820,000	354,000,000
		176	7,030,000	373,000,000
	1000 (IV)	1	23,300,000	1,120,000,000
		120	27,100,000	1,740,000,000
		176	29,800,000	1,840,000,000

a. 4 匹/性/群
b. 試験 1，29 および 85 日の T_{max} はそれぞれ 63，48 および 51 時間であった。

c. 回復期間終了後（試験 134 日）に採取されたすべての試料において定量可能なマルスタシマブを検出した。
d. 回復期間終了後（試験 225 日）に採取された 2/8 例において定量可能なマルスタシマブを検出した。

3.3.2. サルに反復投与したときのトキシコキネティクス

報告書番号 20062114，概要表 2.6.7.7C

サルの 3 ヵ月間反復投与毒性試験および 6 週間回復性試験（20062114 試験）において，週 1 回の静脈内または皮下投与後のトキシコキネティクスおよび ADA 生成を評価した（M2.6.7.7C）。回復群においても定量可能なマルスタシマブを検出した。

曝露量に一貫した性差はみられなかったことから，Table 5 には雌雄合算での結果を示した。週 1 回静脈内投与した際の曝露量は投与量にほぼ比例して増加した。週 1 回皮下投与した際の曝露量は試験 85 日で試験 1 日より高く，AUC_{168} 比（試験 85 日/試験 1 日）は約 3 倍であった。週 1 回静脈内投与した際における AUC_{168} 比（試験 85 日/試験 1 日）は用量を問わず約 2.1～2.9 倍であった。マルスタシマブを静脈内または皮下投与した際に ADA を検出しなかったが，血漿試料中のマルスタシマブが ADA の検出に干渉した可能性は考えられる。

Table 5.　サルにおけるマルスタシマブの反復投与後の TK パラメータ

試験	用量 (mg/kg/week)	試験日	C_{max} (ng/mL)	AUC_{168} (ng•h/mL)
20062114 (3 ヵ月試験 [a])	90 (SC)[b]	1	969,000	123,000,000
		29	2,160,000	315,000,000
		85	2,480,000	364,000,000
	30 (IV)	1	817,000	55,700,000
		29	1,240,000	139,000,000
		85	1,290,000	160,000,000
	90 (IV)	1	1,570,000	173,000,000
		29	3,600,000	387,000,000
		85	4,510,000	474,000,000
	500 (IV)[c,d] Recovery Dose Group	1	10,500,000	937,000,000
		29	17,300,000	1,820,000,000
		85	18,400,000	2,000,000,000

a. 3 匹/性/群（合計 14 回投与）
b. 試験 1，29 および 85 日の T_{max} はそれぞれ 64，41 および 48 時間であった。
c. 5 匹/性/群（合計 14 回投与）
d. 試験 133 日（最終の試料採取時点）まで定量可能なマルスタシマブを検出した。

4. 分布

血漿タンパク結合率および非臨床試験で用いる動物種における組織分布に関する試験は実施していない。モノクローナル抗体（アルブミンまたはα1 酸性糖タンパク質を標的とする場合を除く）が低分子化合物と同様にアルブミンまたはα1 酸性糖タンパク質と結合することは一般的には考えられない。サルで算出されたマルスタシマブの分布容積は約 34～65 mL/kg であり，これは予測される IgG の分布が限定的であることと一致している[3,4]。

5. 代謝（動物種間の比較）

ICH S6(R1)ガイドライン「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」[5]の考え方に基づくと，マルスタシマブのような生物学的製剤の代謝試験は不要または重要でないと考えられていることから，代謝試験は実施していない。サルの試験（[redacted]MA070 試験および 8299672 試験，2.6.4.3.1 項）で TMDD を示唆する消失パターンが認められたことから，マルスタシマブはマルスタシマブ/TFPI 複合体を形成し，標的分子を介したクリアランスによっても消失すると予測される。また，血漿中 TFPI は，タンパク質分解に加え，低比重リポタンパク受容体関連タンパク質およびヘパラン硫酸プロテオグリカンによる受容体を介したクリアランスにより消失することが報告されている[6]。マルスタシマブは他のタンパク質製剤と同様に，主にタンパク質分解による異化作用および受容体を介したクリアランスによって代謝されると予測される[4,7,8]。

6. 排泄

ICH S6(R1)ガイドライン「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」[5]の考え方に基づくと，マルスタシマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品では，低分子薬で通常実施される排泄試験は不要または重要でないと考えられる。そのため，非臨床動物種を用いたマルスタシマブの排泄試験は実施していない。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

生物学的製剤の薬物動態学的薬物相互作用に関して，in vitro の試験結果からヒトへの外挿については情報が限られるため，マルスタシマブの P450 の薬物相互作用に関する in vitro 評価は実施していない[9]。一方，サイトカインまたはサイトカイン調節因子である生物学的製剤が，P450 または潜在的にトランスポーターに関与する薬物相互作用と関連することが知られている[9]。ヒト全血を用いたアッセイにおいて，マルスタシマブは 3 種のヒト炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-6 および IFN-γ）の放出を誘発しなかった（M2.6.6.8.3）。したがって，サイトカインを介した P450 またはトランスポーターへの影響は引き起こさないと予測される。また，マルスタシマブの主な消失機序は，標的分子（TFPI）との結合後に生じる受容体を介したエンドサイトーシスおよび通常の IgG 異化経路と予測されることから，P450 はマルスタシマブのクリアランスに影響を及ぼさないと予測される。

ラットを用いた探索的薬力学試験において，マルスタシマブ単独投与およびマルスタシマブをノボセブン®，ファイバ®またはバイクロット®と併用投与した際のマルスタシマブの曝露量（AUC）は，いずれの投与群においても同様であったことから，併用投与によりマルスタシマブの PK に対する薬物動態学的相互作用を示さないと考えられた。

以上より，マルスタシマブは薬物相互作用のリスクを示さないと予測される。

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ていない。

9. 考察及び結論

ラットまたはサルにマルスタシマブを皮下または静脈内に単回または反復投与した際の PK を評価した。単回静脈内投与した際の $t_{½}$は，両動物種で検討した用量において約 12～118 時間の範

囲であった。サルにおける PK は用量依存的であり，低用量でより消失が速いことから標的分子を介した薬物消失（TMDD）により特徴づけられることが示唆された。

ラットまたはサルにマルスタシマブを週 1 回皮下または静脈内投与する反復投与毒性試験（GLP 適用）の一部として，TK および ADA 生成を評価した。静脈内投与後，マルスタシマブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。ラットでは反復投与による蓄積はみられないかまたはみられてもわずかであったが，サルでは反復投与後に曝露量の増加がみられた。ADA 生成はラットの 3 ヵ月間反復投与毒性試験のみでみられた。ADA 陽性ラットにおけるマルスタシマブの曝露量は ADA 陰性ラットと同様であったが，血漿試料中のマルスタシマブが ADA の検出に干渉した可能性は考えられる。

また，雄性ラットを用いたマルスタシマブとノボセブン®，ファイバ®またはバイクロット®との併用投与による探索的薬力学試験において薬力学的な相加作用について検討した際に，PK についても評価した。反復投与後のマルスタシマブの曝露量（AUC）は，マルスタシマブの単剤投与もしくはノボセブン®，ファイバ®またはバイクロット®と併用投与した際の曝露量と同様な結果を示した。これらの結果から，マルスタシマブと凝固因子製剤を併用投与した際の PK において薬物相互作用はみられなかった。

マルスタシマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品では，低分子薬で通常実施される代謝，P450 薬物相互作用または排泄試験は不要または重要でないと考えられることから，これらの試験は実施していない。

10. 図表

表を本文中または概要表に示した。

参考文献

1 Bugelski PJ, Treacy G. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. Curr Opin Mol Ther 2004;6(1) (Feb):10-6.

2 Ponce R, Abad L, Amaravadi L, et al. Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies. Regul Toxicol Pharmacol 2009;54(2):164-82.

3 Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, et al. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. J Pharmacol Exp Ther 1999;288(1):371-8.

4 Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 2007; 47(5):553-65.

[5] 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（薬食審査発 0323 第 1 号　平成 24 年 3 月 23 日）

[6] Crawley JTB, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(2):233-42.

[7] Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004; 93(11):2645-68.

[8] Vugmeyster Y, Xu X, Theil, FP, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. World J Biol Chem 2012; 3(4): 73-92.

[9] Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). June 2023. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-drug-interaction-assessment-therapeutic-proteins-guidance-industry.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS 2
2.6.5.1. PHARMACOKINETICS: OVERVIEW 3
2.6.5.2A. OVERALL SUMMARY OF METHOD VALIDATION REPORTS AND ASSOCIATED STUDIES 4
2.6.5.2B. SUMMARY OF ANALYTICAL METHOD VALIDATION PARAMETERS 5
2.6.5.3A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE 7
2.6.5.3B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE 8
2.6.5.4A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEAT DOSING 9
2.6.5.4B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEAT DOSING 10
2.6.5.4C. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEAT DOSING 11

LIST OF ABBREVIATIONS

Abbreviation	Definitions
ADA	anti-drug antibodies
AUC	area under the concentration-time curve
AUC_t	area under the concentration-time curve from 0 to time t after dose
CL	clearance
C_{max}	maximum observed concentration
CV	coefficient of variation
CYP	cytochrome P450
DDI	drug-drug interaction
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
FEIBA	factor VIII inhibitor bypassing activity
GLP	Good Laboratory Practice
His	histidine
IV	intravenous
K2	dipotassium
LLOQ	lower limit of quantification
LTS	long-term stability
MRD	minimum required dilution
N	number
NA	not applicable
RE	relative error
RLU	relative light units
pAb	polyclonal antibody
PK	pharmacokinetics
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics
SC	subcutaneous
$t_{½}$	half-life
TK	toxicokinetics
T_{max}	time to C_{max}
ULOQ	upper limit of quantification
V_{ss}	volume of distribution

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS: OVERVIEW

Test Article: PF-06741086

Type of Study	Test System	Method of Administration	In-Life Facility	Report Number
Analytical Method and Validations[a]				
Absorption and Pharmacokinetics				
Single-Dose PK[b]	Wistar Han Rat	SC/IV	Pfizer	[redacted]MA067
Single-Dose PK[b]	Cynomolgus Monkey	SC/IV	Pfizer	[redacted]MA070
Single-Dose PK[b]	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted][d]	8299672
Repeat Dose Toxicokinetics				
3-Month Toxicity and TK Study (GLP)[e]	Wistar Han Rat	SC/IV	[redacted][c]	20064198 ([redacted]MA086)
26-Week Toxicity and TK Study (GLP)[e]	Wistar Han Rat	IV	[redacted][c]	20089324 ([redacted]MA123)
Embryo-Fetal Development (GLP)[f]	Wistar Han Rat	IV	[redacted][c]	00655204 ([redacted]GR328)
3-Month Toxicity and TK Study (GLP)[e]	Cynomolgus Monkey	SC/IV	[redacted][c]	20062114 ([redacted]MA097)
Other Studies				
Investigative Study, PF-06741086 and/or Novoseven RT	Wistar Han Rat	IV	Pfizer	[redacted]MA086
Investigative Study, PF-06741086 and/or FEIBA	Wistar Han Rat	SC/IV	Pfizer	[redacted]GR258
Investigative Study, PF-06741086 and/or Byclot®	Wistar Han Rat	SC/IV	Pfizer	[redacted]GR075

Notes: Nonclinical metabolism, CYP DDI, or excretion studies were not conducted (refer to discussions in Module 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary).
a. Analytical methods are listed in Tabulated Summary 2.6.5.2A.
b. Single-dose PK was calculated after a single dose in an exploratory toxicity study or PK/PD study.
c. [redacted]
d. [redacted]
e. Toxicokinetic parameters are presented in Tabulated Summaries 2.6.7.7A, 2.6.7.7B, 2.6.7.7C.
f. TK not conducted; PF-06741086 plasma concentrations are presented in Section 2.6.6.6.1 of the Toxicology Written Summary and Tabulated Summary 2.6.7.12.

2.6.5.2A. OVERALL SUMMARY OF METHOD VALIDATION REPORTS AND ASSOCIATED STUDIES

Test Article: PF-06741086

Report Number	Report Issue Date	Method Type	Quantification Range	Study
Wistar Han Rat K2 EDTA Plasma				
PF-06741086_[redacted]_154029	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation (Pfizer)	Quantitation of PF-06741086	58.2 to 977 ng/mL	20064198
PF-06741086_[redacted]_154029_LTS	[redacted]-[redacted]-20[redacted] LTS (Pfizer)			
[redacted]0918[redacted] (PF-06741086_[redacted]_102514)	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation ([redacted][a])	Quantitation of PF-06741086	58 to 975 ng/mL	20089324, [redacted]GR324, [redacted]MA086, [redacted]GR328
15-[redacted]28 (PF-06741086_[redacted]_035855)	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation ([redacted][b])	Quantitation of PF-06741086	40 to 1,800 ng/mL	[redacted]GR258, [redacted]GR075
15-[redacted]28-LTS	[redacted]-[redacted]-20[redacted] LTS Addendum ([redacted][b])			
PF-06741086_[redacted]_144013	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation (Pfizer)	Detection of ADA	NA	20064198
[redacted]0183[redacted] (PF-06741086 [redacted] 035614)	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation ([redacted][a])	Detection of ADA	NA	20089324
Cynomolgus Monkey K2 EDTA Plasma				
PF-06741086_[redacted]_152858	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation (Pfizer)	Quantitation of PF-06741086	1,040 to 48,200 ng/mL	20062114
PF-06741086_[redacted]_152858_LTS	[redacted]-[redacted]-20[redacted] LTS (Pfizer)			
PF-06741086_[redacted]_202227	[redacted]-[redacted]-20[redacted] Validation (Pfizer)	Detection of ADA	NA	

Notes: Analytical methods presented in this table are ligand binding assays. A summary of validation parameters is provided in Tabulated Summary 2.6.5.2B. Validated methods were used to support a single-dose tolerance study, repeat-dose toxicity, embryo-fetal development studies, and primary pharmacology investigative studies. Non-validated methods were used to support studies [redacted]MA067, [redacted]MA070 and 8299672.

a. [redacted], [redacted], [redacted]

b. [redacted], [redacted], [redacted]

2.6.5.2B. SUMMARY OF ANALYTICAL METHOD VALIDATION PARAMETERS — Test Article: PF-06741086

Quantification of PF-06741086								
Report Number	PF-06741086_[redacted]_154029		[redacted]0918[redacted]		15-[redacted]28		PF-06741086_[redacted]_152858	
Species	Rat		Rat		Rat		Cynomolgus Monkey	
Matrix	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Quantification Range	58.2 to 977 ng/mL		58 to 975 ng/mL		40 to 1,800 ng/mL		1,040 to 48,200 ng/mL	
Validation Samples (ng/mL)	58.2, 110, 250, 700, 977 ng/mL		1.16, 2.20, 5.00, 14.0, 19.5[a] ng/mL		40, 110, 400, 1,300, 1,800 ng/mL		1,040, 3,130, 25,000, 38,000, 48,200 ng/mL	
Mean Performance[b]	**Intra-Run**	**Inter-Run**	**Intra-Run**	**Inter-Run**	**Intra-Run**	**Inter-Run**	**Intra-Run**	**Inter-Run**
Precision %CV	≤18.6	3.8 to 8.3	≤7.3	≤12.4	≤9.2	≤7.8	≤31.2	≤21.4
Accuracy %RE	-5.3 to 20.9	2.6 to 12.0	-17.7 to 19.0	2.7 to 9.2	-18.5 to 11.0	-12.0 to -1.8	-21.8 to 32.7[c]	-13.2 to 3.7
Total Error %	NR	8.3 to 17.9	NR	NR	NR	9.6 to 17.0	NR	16.1 to 24.1
Long-Term Stability	274 days at -70°C		83 days[d] at -80°C		387 days at -70°C		152 days at -70°C	

Notes: Additional validation assessments are presented in validation reports.
a. Final validation sample concentrations at the MRD (1:50).
b. Acceptance criteria; accuracy and precision [≤20% (≤25% LLOQ/ULOQ)] and total error [≤30% (≤40% at LLOQ)].
c. Intrarun mean was >20% at 38,000 ng/mL and >25% at 1,040 ng/mL in analytical runs 19 and 17, respectively.
d. Insufficient LTS was generated at [redacted] to support sample storage in this study. However, [redacted] was established at 274 days and 387 days at Pfizer (PF-06741086_[redacted]_154029) and [redacted] (15-[redacted]28), respectively, as evidence that the analyte is stable in rat plasma at -70°C.

2.6.5.2B. SUMMARY OF ANALYTICAL METHOD VALIDATION PARAMETERS (CONTINUED)

Test Article: PF-06741086

Detection of ADA						
Report Number	PF-06741086_[redacted]_144013		[redacted]0183[redacted]		PF-06741086_[redacted]_202227	
Species	Rat		Rat		Cynomolgus Monkey	
Matrix	Plasma		Plasma		Plasma	
Positive Control	Rabbit anti-PF-06741086 pAb		Rabbit anti-PF-06741086 pAb		Rabbit anti-PF-06741086 pAb	
Negative Control	Pooled Rat Plasma		Pooled Rat Plasma		Pooled Monkey Plasma	
Mean Performance ± SD (%CV)[a,b]	**Intra**	**Inter**	**Intra**	**Inter**	**Intra**	**Inter**
Positive Control Log Titer	3.75 ± 0.16 (4.2)	3.59 ± 0.171 (4.8)	3.14 ± 0.0414 (1.3)	3.15 ± 0.0494 (1.6)	4.06 ± 0.18 (4.5)	4.02 ± 0.151 (3.7)
Negative Control RLU	78.1 ± 5.53 (7.1)	81.0 ± 9.36 (11.6)	80.3 ± 2.56 (3.2)	88.0 ± 8.44 (9.6)	63.7 ± 3.39 (5.3)	65.6 ± 2.90 (4.4)
Cutpoint	89.0 ± 6.36 (7.1)	92.3 ± 10.73 (11.6)	158 ± 5.12 (3.2)	174 ± 16.7 (9.6)	71.4 ± 3.80 (5.3)	73.5 ± 3.25 (4.4)

Notes: Additional assessments are presented in validation reports.
a. Precision target acceptance criteria (%CV of cutpoint and negative control RLU, ≤25%).
b. Precision target acceptance criteria (Positive control log titer was within a log of positive control serial dilution factor).

2.6.5.3A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE — Test Article: PF-06741086

Study			[redacted]MA067[a]	
Species			Rat	
Sex/N			Male/N=3/timepoint	
Feeding Condition			Fed	
Route			SC/IV	
Formulation			20 mM His, 8.5% sucrose, pH 5.8	
Mean PK Parameters				
Dose (mg/kg)	**3 (SC)**	**3 (IV)**	**30 (IV)**	**90 (IV)**
C_{max} (ng/mL)	27,000	88,500	882,000	3,480,000
T_{max} (h)	72	0.083	0.083	0.083
AUC_{120} (ng•h/mL)	1,960,000	2,810,000	29,700,000	111,000,000
CL (mL/h/kg)	--	0.977	0.893	0.667
V_{ss} (mL/kg)	--	43.9	43.8	42.2
$t_{½}$ (h)	--	37.8	45.1[b]	42.9[b]

a. Single-dose PK was calculated after the first dose in the exploratory toxicity study. Day 8 PF-06741086 plasma concentrations (single timepoint) are presented in the study report ([redacted]MA067).
b. Estimated value reported as sampling interval may not have been sufficient to properly characterize $t_{½}$.

2.6.5.3B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE — Test Article: PF-06741086

Study	[redacted]MA070[a,b]				8299672[a]	
Species	Cynomolgus Monkey				Cynomolgus Monkey	
Sex/N	N=1/sex/dose				Male/N=2 or 4	
Feeding Condition	Fed				Fed	
Route	SC/IV				IV	
Formulation	20 mM His, 8.5% sucrose, pH 5.8				20 mM His, 8.5% sucrose, pH 5.8	
Mean PK Parameters[b]						
Dose (mg/kg)	**3 (SC)**	**3 (IV)**	**30 (IV)**	**90 (IV)**	**1 (IV)**	**10 (IV)**
C_{max} (ng/mL)	7,140	127,000	582,000	2,680,000	20,400	289,000
T_{max} (h)	37	48	0.0	0.0	0.083	0.083
AUC_{96} or AUC_{168} (ng•h/mL)[c]	432,000	3,510,000	34,700,000	138,000,000	386,000	14,100,000
CL (mL/h/kg)	--	0.606	0.314	0.248	2.61	0.508
V_{ss} (mL/kg)	422	34.1	65.1	51.8	--	--
$t_{½}$ (h)	--	--	--	--	12.3	118[b]

a. Single-dose PK was calculated after the first dose in the exploratory toxicity study or the PK/PD study. Day 8 PF-06741086 plasma concentrations or Day 8 TK parameters are presented in the individual study reports.
b. Sampling intervals may not have been sufficient to properly calculate or characterize $t_{½}$.
c. The AUC values for studies [redacted]MA070 and 8299672 were AUC_{96} and AUC_{168}, respectively.

2.6.5.4A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEAT DOSING

Test Article: PF-06741086
Report Number: [redacted]MA086

Species	Rat		
Sex/N	Male/N=4		
Feeding Condition:	Fed		
Route	IV		
Dose (mg/kg)	PF-06741086 50 mg/kg[a] and/or NovoSeven 0.8 or 3 mg/kg[b,c]		
Formulation	PF-06741086 (20 mM His, 85 mg/mL sucrose, 0.05 mg/mL disodium EDTA, polysorbate-80, pH 5.8) NovoSeven RT (19.3 mM His, 17.5 mM sucrose, 308 mM NaCl, 10 mM calcium chloride, 3.35 mM methionine, polysorbate 80 pH 6.0)		
Mean (Day 8) PK Parameters			
Dose (mg/kg)	**50[a]**	**50 [a,b]**	**50 [a,c]**
C_{max} (ng/mL)	1,670,000	1,690,000	1,750,000
T_{max} (h)	0.083	1.0	1.0
AUC (ng•h/mL)	41,800,000 AUC_{48}	45,400,000 AUC_{52}	43,200,000 AUC_{54}

a. Animals were administered PF-06741086 at 50 mg/kg on Days 1 and 8.
b. Animals were administered NovoSeven RT once daily at 3 mg/kg on Days 8 to 10.
c. Animals were administered NovoSeven RT twice daily at 0.8 mg/kg/day on Days 8 to 10.

2.6.5.4B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEAT DOSING

Test Article: PF-06741086
Report Number: [redacted]GR258

Species	Rat			
Sex/N	Male/N=4			
Feeding Condition	Fed			
Route	SC (PF-06741086)/ IV (FEIBA) PF-06741086 30 mg/kg[a] and/or FEIBA 10, 50, 100 U/kg/day[b,c,d]			
Formulations	PF-06741086 (20 mM His, 85 mg/mL sucrose, 0.05 mg/mL EDTA, 0.20 mg/mL polysorbate-80, pH 5.8), FEIBA (trisodium citrate and 8 mg/mL of sodium chloride)			
Mean (Day 8) PK Parameters				
Dose (mg/kg)	**30[a]**	**30[a,b]**	**30[a,c]**	**30[a,d]**
C_{max} (ng/mL)	219,000	244,000	206,000	202,000
T_{max} (h)	48	48	48	48
AUC_{48} (ng•h/mL)	7,990,000	9,280,000	7,480,000	7,760,000

a. Animals were administered PF-06741086 at 30 mg/kg on Days 1 and 8.
b. Animals were administered FEIBA twice daily at 5 U/kg/dose on Days 8 to 10.
c. Animals were administered FEIBA twice daily at 25 U/kg/dose on Days 8 to 10.
d. Animals were administered FEIBA twice daily at 50 U/kg/dose on Days 8 to 10.

2.6.5.4C. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEAT DOSING

Test Article: PF-06741086
Report Number: [redacted]GR075

Species	Rat			
Sex/N	Male/N=4			
Feeding Condition:	Fed			
Route	SC (PF-06741086)/ IV (Byclot®)			
Dose (mg/kg)	PF-06741086 30 mg/kg[a] and Byclot® 60, 120, 180 µg/kg/day[b,c,d]			
Formulation	PF-06741086 (20 mM His, 85 mg/mL sucrose, pH 5.8), Byclot® (0.232% sodium chloride)			
Mean (Day 8) PK Parameters				
Dose (mg/kg)	**30[a]**	**30[a,b]**	**30 [a,c]**	**30 [a,d]**
C_{max} (ng/mL)	140,000	132,000	141,000	194,000
T_{max} (hours)	42	48	48	48
AUC_{48} (ng•h/mL)	4,690,000	4,660,000	4,730,000	6,250,000

a. Animals were administered PF-06741086 at 30 mg/kg on Days 1 and 8.
b. Animals were administered Byclot twice a day at 60 µg/kg/day on Days 8 and once a day at 60 µg/kg/day on Days 10.
c. Animals were administered Byclot twice a day at 120 µg/kg/day on Days 8 and once a day at 120 µg/kg/day on Days 10.
d. Animals were administered Byclot twice a day at 180 µg/kg/day on Days 8 and once a day at 120 µg/kg/day on Days 10.