目次

1. まとめ 3
1.1 薬物動態試験のまとめ 5
1.1.1 単回投与薬物動態試験 5
1.1.1.1 マウス 5
1.1.1.2 ラット 5
1.1.1.3 カニクイザル 5
1.1.2 反復投与薬物動態試験 6
1.1.2.1 ラットを用いたブリナツモマブの 15 日間休薬期間を含む 14 日間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 6
1.1.2.2 麻酔ビーグル犬を用いたブリナツモマブの静脈内投与による心血管系パラメータ及び呼吸器への影響 6
1.1.2.3 チンパンジーを用いたブリナツモマブの持続静脈内投与 2 時間後における薬物動態の検討：用量漸増試験及び反復投与試験による評価 6
1.1.2.4 BALB/c マウスを用いた muS103new の 4 週間休薬期間を含む 4 週間反復急速静脈内投与毒性試験 7
1.1.2.5 BALB/c マウスを用いた muS103new の 4 週間休薬期間を含む 4 週間反復皮下投与毒性試験 7
1.1.2.6 BALB/c マウスを用いた muS103new の 4 週間休薬期間を含む 13 週間反復皮下投与毒性試験 8
1.1.2.7 マウスを用いた muS103new の急速静脈内投与による胚・胎児発生に関する予備試験 8
1.1.2.8 マウスを用いた muS103new の急速静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験 9
2. 分析方法 10
3. 吸収 10
4. 分布 11
5. 代謝 11
6. 排泄 11
7. 薬物動態学的薬物相互作用 12
8. その他の薬物動態試験 12
8.1 マウスを用いたブリナツモマブの薬物動態学的同等性／同質性評価試験 12
9. 考察及び結論 13

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
AUC	area under concentration-time curve（濃度 - 時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under concentration-time curve from time 0 to infinity （0 から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積）
AUC_{last}	area unde concentration-time curve from time 0 until the last measurable concentration （0 から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積）
AUC_{0-8}	area under concentration-time curve from time 0 to 8 hours （0 から 8 時間までの濃度 - 時間曲線下面積）
ADA	anti-drug antibodies（抗薬物抗体）
AMG 103	blinatumomab（ブリナツモマブ）
BA	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
CD3	Surface antigen on T cells, subunit of the T cell receptor complex （T 細胞表面抗原、T 細胞受容体複合体のサブユニット）
CD19	Surface antigen, pan-B cell receptor protein （表面抗原、汎 B 細胞受容体タンパク質）
CL	clearance（全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高濃度）
CYP450	cytochrome P450（チトクローム P450）
ECL	Electrochemiluminescence detection（電気化学発光検出法）
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定法）
GLP	Good Laboratory Practice（安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
IP	intraperitoneal(ly)（腹腔内）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LLOQ	lower limit of quantification（定量下限）
MEDI-538	blinatumomab（ブリナツモマブ）
MT 103	blinatumomab（ブリナツモマブ）
muS103new	murine surrogate molecule for blinatumomab （ブリナツモマブのマウス代替抗体）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物動態）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
$t_{1/2}$	half-life（半減期）
$t_{1/2,z}$	terminal half-life（終末消失相における半減期）
TK	toxicokinetics（トキシコキネティクス）
V_z	the volume in the terminal state（終末消失相における分布容積）

1. まとめ

ブリナツモマブ（AMG 103、MT 103 又は MEDI-538）の単回及び反復投与後の薬物動態（PK）を、マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びチンパンジーを用いて評価した。投与経路は静脈内、皮下又は腹腔内とし、検討した用量範囲は全試験を通じて 0.06～2.5 mg/kg であった。ブリナツモマブは、チンパンジーにおいて標的である CD3 及び CD19 に結合するが、マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルではこれらの標的に結合しない。

試験に用いた動物種において、ブリナツモマブは検討した用量では概して線形の PK を示し、その曝露量は用量にほぼ比例して増加した。薬剤は速やかに消失し、マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びチンパンジーにおける半減期の平均値は約 1.7～8 時間であり、反復投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回）による明らかな蓄積は認められなかった。皮下投与後のバイオアベイラビリティ（BA）は、7.9%～34.8%であった。

タンパク質を構成成分とする医薬品の毒性試験では、交差反応性を示す動物種を選択する必要がある。ブリナツモマブが交差反応性を示す動物種はチンパンジーのみであるが、倫理的な理由により、この動物種ではごく少数の動物を用いて試験を行った。このため、マウス反応性 CD19/CD3 二重特異性ブリナツモマブ代替抗体（muS103new）を用い、マウスにおける反復投与毒性試験を実施した。muS103new のトキシコキネティクス（TK）評価では、0.2～10 mg/kg の用量範囲で用量依存的な曝露量の増加が認められた。マウスにおける muS103new のクリアランスは、ブリナツモマブに比べ 2 倍高かった。TK に性差はなく、4 週間及び 13 週間にわたる 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回の投与後に明らかな蓄積は認められなかった。muS103new に対する抗薬物抗体（ADA）が、別に設けた免疫原性評価用サテライト群の少数例で検出され、概して低用量群に多く認められた。PK 評価用のサテライト群では、ADA が存在する可能性があったものの、毒性評価が可能な曝露量は維持されていた。

胚・胎児発生毒性試験では、雌性 Swiss マウスの妊娠 6 日及び 15 日に 1 mg/kg/日又は 5 mg/kg/日を静脈内投与した後の PK を評価した。muS103new の曝露量は用量にほぼ比例して増加し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。妊娠 18 日に muS103new を静脈内投与した時の最終投与 10 分後の母体血清中平均 muS103new 濃度が 83229 ng/mL であったのに対し、胎児血清中平均濃度は 10.8 ng/mL であった。

ブリナツモマブの消失における腎の寄与及び製剤の同等性を評価するため、ブリナツモマブの追加マウス PK 試験を実施した。腎の寄与を調べた試験では、両側腎摘出 C57BL/6 マウスにブリナツモマブ 250 µg/kg を静脈内投与した。ブリナツモマブの全身曝露量は腎摘出マウスで正常動物に比べ顕著に増加した。異なる製造工程及びロットのブリナツモマブの PK の同等性について、BALB/c マウスを用いて検討した。工程 4（CTM4）及び工程 5（CTM5）によって作製された臨床試験用製剤において、ブリナツモマブの PK プロファイル及び曝露量（最高濃度 [C_{max}]及び濃度 - 時間曲線下面積 [AUC]）が同等であることが示された。

PK 及び TK 試験の概要を以下に示す（表 1）。

表 1　非臨床 PK/TK 試験の一覧表

Report No.	Study Title	Species	Dose/Route of Administration	GLP
103-PCD-0081	Pharmacokinetic Analysis of MT103 and its Murine Surrogate Molecule muS103[a] Following Intravenous and Subcutaneous Bolus Administration in BALB/c Mice	Mice	50, 250, 1250 µg/kg IV 1250 µg/kg SC	No
103-PCD-0090	Pharmacokinetic Analysis of muS103new After Intravenous, Subcutaneous and Intraperitoneal Bolus Administration to BALB/c mice	Mice	250 µg/kg IV, SC, IP	No
103-PCD-0039	MEDI-538 (MT103) Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic Study in Rats	Rats	25, 250, 2500 µg/kg IV 25, 250, 2500 µg/kg SC	No
103-PCD-0017	Pharmacokinetic Study of MT103 after Single Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkeys	10, 30, 100 µg/kg IV	No
103-PCD-0062	Single Dose Bioavailability Study of MEDI-538[b] Delivered Intravenously or Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkeys	500 µg/kg IV 500 µg/kg SC	No
103-PCD-0044	14-Day Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with MEDI-538[b] in Rats with a 15-Day Recovery Period	Rats	25, 250 µg/kg/day IV	No
103-PCD-0008	Examination of the Influence of MT103 on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration in Anaesthetised Beagle Dogs Following Intravenous Administration: -Pharmacokinetic Analysis-	Dogs	1.7, 8.5, 17 µg/kg IV	No
103-PCD-0024	Pharmacokinetics of MT103 After 2 hr Intravenous Infusion-Evaluation of a Dose Escalation Study (Study 103-PCD-0016) and a Multi Dose Study (Study 103-PCD-0015) in Chimpanzees (2 studies reported in one report)	Chimpanzees	0.06, 0.1, 0.12 µg/kg IV 0.1 µg/kg IV	No (103-PCD-0016) Yes (103-PCD-0015)
103-PCD-0074	muS103new: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	Mice	0.4, 2, 10 mg/kg/day SC	Yes
103-PCD-0075	muS103new: Toxicity Study by Intravenous (bolus) Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	Mice	0.2, 1, 5 mg/kg/day IV	Yes
103-PCD-0082	muS103new: Toxicity Study by Twice-Daily Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 13 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	Mice	2, 10 mg/kg/day SC	Yes
103-PCD-0079	Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice	Mice	5 mg/kg/day IV bolus	No
103-PCD-0080	Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice	Mice	1, 5 mg/kg/day IV bolus	Yes
103-PCD-0093	Contribution of Renal Clearance to Elimination of MT103 in Mice	Mice	250 µg/kg IV	No
103-PCD-0102	Pharmacokinetic Comparability Study of Different AMG 103 Production Processes After a Single Intravenous Bolus Injection to BALB/c Mice	Mice	500 µg/kg IV	No
NSX0011	MT103: Potential Suppression of Cytochrome P450 Activities in Cultured Human Hepatocytes	In Vitro	N/A	Yes

[a] muS103 PK data were not reported as it was later replaced by another molecule muS103new which was tested in the GLP toxicology program; [b] MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab

1.1 薬物動態試験のまとめ

1.1.1 単回投与薬物動態試験

1.1.1.1 マウス

BALB/c マウスにブリナツモマブの 50、250 又は 1250 µg/kg を単回急速静脈内投与、あるいは 1250 µg/kg を単回皮下投与し、血清中ブリナツモマブ濃度を測定した（103-PCD-0081 試験）。急速静脈内投与後の PK パラメータはすべての用量において類似しており、用量依存的な曝露量の増加が認められた。終末消失相における半減期（$t_{1/2,z}$）の平均値±標準偏差は 2±0.5 時間、全身クリアランス（CL）は 90.8±17.4 mL/h/kg、終末消失相における分布容積（V_z）は 268±102 mL/kg であった。1250 µg/kg の急速皮下投与の BA は 35%であった。

ブリナツモマブのマウス代替抗体である muS103new、250 µg/kg を BALB/c マウスの静脈内、皮下あるいは腹腔内に投与した（103-PCD-0090 試験）。急速静脈内投与後の $t_{1/2,z}$ は 1.3 時間であり、平均 CL は 202 mL/h/kg、平均 V_z は 378 mL/kg であった。急速皮下投与及び腹腔内投与の BA は、それぞれ 8%～15%及び 39%～61%であった。

1.1.1.2 ラット

Sprague-Dawley ラットにブリナツモマブの 25、250 又は 2500 µg/kg を単回急速静脈内投与又は皮下投与し、血清中ブリナツモマブ濃度を測定した（103-PCD-0039 試験）。25、250 及び 2500 µg/kg を静脈内投与した後の平均 C_{max} は、それぞれ 176、2500 及び 41209 ng/mL、平均の 0 から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{inf}）はそれぞれ 164、2067 及び 32483 ng· h/mL であり、静脈内投与において検討した用量範囲において用量比を上回る曝露量の増加が認められた。静脈内投与後の平均半減期（$t_{1/2}$）は 5～8 時間であり、平均 CL は 77.5～256 mL/h/kg であった。皮下投与の BA は、250 µg/kg の用量で 16%、2500 µg/kg の用量では 7.9%であった。

1.1.1.3 カニクイザル

カニクイザルにブリナツモマブの 10、30 及び 100 µg/kg を単回急速静脈内投与した（103-PCD-0017 試験）。10、30 及び 100 µg/kg の静脈内投与後のブリナツモマブの平均 C_{max} は、それぞれ 221、617 及び 2178 ng/mL、平均 AUC_{inf} はそれぞれ 279、946 及び 2408 ng· h/mL であり、用量に比例した曝露量の増加が認められた。30 及び 100 µg/kg 静脈内投与後の平均 $t_{1/2,z}$ は 2.4～2.7 時間であった。

カニクイザルにブリナツモマブの 500 µg/kg を単回急速静脈内投与あるいは単回皮下投与し、血清中ブリナツモマブ濃度を測定した（103-PCD-0062 試験）。平均 C_{max} 及び AUC_{inf} は、静脈内投与ではそれぞれ 12231～12555 ng/mL 及び 12730～12802 ng· h/mL であり、皮下投与ではそれぞれ 138～166 ng/mL 及び 2551～2871 ng· h/mL であった。ブリナツモマブの平均 $t_{1/2,z}$ は、静脈内投与では 5.6～7.1 時間、皮下投与では 6.7～8.4 時間であった。急速静脈内投与後の平均 CL は約 40 mL/h/kg であり、皮下投与の BA は 21%であった。

1.1.2 反復投与薬物動態試験

ブリナツモマブの反復投与時の PK は、ラット（103-PCD-0044 試験）、イヌ（103-PCD-0008 試験）及びチンパンジー（103-PCD-0024 試験）における反復投与毒性試験時の TK 結果を用いて評価した。加えて、マウス代替抗体である muS103new を反復投与した時の PK を、マウスを用いた反復投与毒性試験の TK 結果を用いて評価した（103-PCD-0074、103-PCD-0075、103-PCD-0082 試験）。

1.1.2.1 ラットを用いたブリナツモマブの 15 日間休薬期間を含む 14 日間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

ラットを用い、ブリナツモマブの 25 及び 250 µg/kg を 1 日 1 回、14 日間急速静脈内投与した後の TK について評価した（103-PCD-0044 試験）。1 日目の投与 5 分後の試料における C_{max} の平均は、25 及び 250 µg/kg の用量でそれぞれ 348 及び 3105 ng/mL であり、用量比例性が認められた。14 日目の C_{max} は 25 及び 250 µg/kg の用量でそれぞれ 400 及び 3477 ng/mL であったことから、1 日 1 回の反復投与による蓄積はほとんどないものと考えられた。TK 試料の採取スケジュールが不十分であったため、その他の TK パラメータについては算出しなかった。

1.1.2.2 麻酔ビーグル犬を用いたブリナツモマブの静脈内投与による心血管系パラメータ及び呼吸器への影響

麻酔ビーグル犬を用いてブリナツモマブの心血管及び呼吸パラメータに対する影響を調べた安全性薬理試験（103-PCD-0008 試験）における TK を評価した。麻酔下の雌性ビーグル犬 5 匹にブリナツモマブの 1.7 µg/kg（1 回目）、8.5 µg/kg（2 回目）及び 17 µg/kg（3 回目）を急速静脈内投与し、3 回目投与後 0～4 時間の TK パラメータを算出した。C_{max}、0 から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{last}）及び AUC_{inf} の平均値±標準偏差は、それぞれ 521±81.9 ng/mL、751±187 ng· h/mL 及び 990±412 ng· h/mL であり、$t_{1/2}$ は 2.11±0.69 時間であった。

1.1.2.3 チンパンジーを用いたブリナツモマブの持続静脈内投与 2 時間後における薬物動態の検討：用量漸増試験及び反復投与試験による評価

チンパンジーは、ブリナツモマブが交差反応性を示す唯一の動物種であるため、この種において限定的な毒性試験を実施した。用量漸増試験（103-PCD-0016 試験）及び反復投与試験（103-PCD-0015 試験）における PK 解析を 1 報の報告書（103-PCD-0024 試験）にまとめた。用量漸増試験では、1 例の雌のチンパンジーを用い、2 時間の持続静脈内投与を週 1 回、5 週間連続で実施した。初回及び最終投与時には媒体を用いて対照群とし、2 回目、3 回目及び 4 回目には、ブリナツモマブの 0.06 µg/kg、0.1 µg/kg 及び 0.12 µg/kg を用量漸増で投与した。反復投与試験では、2 例のチンパンジー（雌雄各 1 例）にブリナツモマブの 0.1 µg/kg を週 1 回 2 時間持続静脈内投与により計 5 回投与した。これら 2 試験において算出された曝露量パラメータを以下に示す（表 2）。ブリナツモマブの平均 $t_{1/2}$ は 1.5～2.6 時間であった。

表 2　チンパンジーにブリナツモマブの 0.06、0.1 及び 0.12 μg/kg を静脈内投与した時の曝露量パラメータ（103-PCD-0024 試験）

Study No.	Daily Dose (μg/kg)	Gender	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
103-PCD-0016	0.06	Female	0.424	1.63	1.70
	0.1		0.718	2.36	2.43
	0.12		0.750	2.54	2.60
103-PCD-0015	0.1	Male	0.887	2.93	2.99
	0.1	Female	1.36	5.11	5.58

1.1.2.4　BALB/c マウスを用いた muS103new の 4 週間休薬期間を含む 4 週間反復急速静脈内投与毒性試験

muS103new の 0.2、1 及び 5 mg/kg を 1 日 1 回急速静脈内投与した 4 週間毒性試験において、血清中 muS103new 濃度を測定した（103-PCD-0075 試験）。投与 1 日目における muS103new の曝露量は、用量に比例して増加した。投与 1 日目と 28 日目との比較において、明らかな蓄積は認められなかったが、最高用量である 5 mg/kg 投与群の雌雄において投与 28 日目で投与 1 日目に比べ著しく低い曝露が観察された。低用量（0.2 mg/kg）及び中用量（1 mg/kg）投与群では、投与 1 日目と 28 日目における $AUC_{0\text{-}8}$ は同程度であった（表 3）。抗 muS103new 抗体は、別に設けたサテライト群において 28 日目に 0.2 mg/kg 投与群のみで検出されたが、1 及び 5 mg/kg 投与群では検出されなかった。

表 3　マウスに 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した時の muS103new の曝露量（103-PCD-0075 試験）

Dose Level (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)					
	Day 1			Day 28		
	Males	Females	Mean	Males	Females	Mean
0.2	2340	2140	2240	557	1029	793
1	6636	12133	9380	1493	4110	--- [a]
5	62158	71888	67000	8604	6053	7330
Dose Level (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}8}$ (ng·h/mL)					
	Day 1			Day 28		
	Males	Females	Mean	Males	Females	Mean
0.2	2150	1860	2010	2300	2730	2520
1	8010	10600	9310	4260	7950	6110
5	59200	63400	61300	21700	24100	22900

Serum samples (3 animals/sex/group/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations

[a] Not calculated

1.1.2.5　BALB/c マウスを用いた muS103new の 4 週間休薬期間を含む 4 週間反復皮下投与毒性試験

muS103new の 0.4、2 及び 10 mg/kg/日を 1 日 2 回 4 週間反復皮下投与した毒性試験において、muS103new の曝露量は用量に比例して増加した（103-PCD-0074 試験）。明らかな性差は認められず、1 日目から 28 日目までの蓄積はほとんどみられなかった（表 4）。抗 muS103new 抗体は、別に設けたサテライト群において、28 日目に低用量群（0.4 mg/kg/日）の全例及び高用量群（10 mg/kg/日）の 1 例に検出された。抗 muS103new 抗体は中用量群（2 mg/kg/日）のマウスでは検出されなかった。

表 4　マウスに 1 日 2 回 4 週間皮下投与した時の muS103new の曝露量（103-PCD-0074 試験）

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Level (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)					
		Day 1			Day 28		
		Males	Females	Mean	Males	Females	Mean
0.2	0.4	166	59.1	--- [a]	664	367	--- [a]
1	2	710	981	846	1130	1390	1260
5	10	5320	4390	4860	2770	2450	2610
Dose per Administration (mg/kg)	Dose Level (mg/kg/day)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)					
		Day 1			Day 28		
		Males	Females	Mean	Males	Females	Mean
0.2	0.4	464	246	--- [a]	2950	591	--- [a]
1	2	2840	2850	2850	3280	3750	3520
5	10	17600	11700	14700	9570	9220	9400

Serum samples (3 animals/sex/group/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations

[a] Not calculated

1.1.2.6　BALB/c マウスを用いた muS103new の 4 週間休薬期間を含む 13 週間反復皮下投与毒性試験

muS103new の 2 及び 10 mg/kg/日を 1 日 2 回 13 週間反復皮下投与した毒性試験では、投与 1 日目における muS103new の曝露量はほぼ用量に比例して増加した（103-PCD-0082 試験）。1 日目と比較して、投与 92 日目における蓄積はほとんど認められなかった。曝露量は雌雄のマウスで同程度であり、明らかな性差はなかった（表 5）。抗 muS103new 抗体は、別に設けたサテライト群において、4 週間の休薬期間終了時に 10 mg/kg/日投与群の 1 例のみで検出されたが、2 mg/kg/日投与群では検出されなかった。

表 5　マウスに 1 日 2 回 13 週間反復皮下投与した時の muS103new の曝露量（103-PCD-0082 試験）

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Level (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)					
		Day 1			Day 92		
		Males	Females	Mean	Males	Females	Mean
1	2	388	378	383	304	398	351
5	10	2760	2400	2580	2770	3010	2890
Dose per Administration (mg/kg)	Dose Level (mg/kg/day)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)					
		Day 1			Day 92		
		Males	Females	Mean	Males	Females	Mean
1	2	1340	1180	1260	1600	1700	1650
5	10	10900	10400	10700	12600	13200	12900

Serum samples (3 animals/sex/group/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations

1.1.2.7　マウスを用いた muS103new の急速静脈内投与による胚・胎児発生に関する予備試験

雌性 Swiss マウスに muS103new の 5 mg/kg を 1 日 1 回急速静脈内投与により妊娠 6 日目から 15 日目まで投与した（103-PCD-0079 試験）。muS103new を投与したすべてのマウスで muS103new の曝露量が認められた。妊娠 6 日目と 15 日目における、投与 5 分後の平均 C_{max} はそれぞれ 50988 及び 83823 ng/mL、平均 AUC_{last} はそれぞれ 30648 及び 48822 ng· h/mL であった。各日の最終採血時点である投与 8 時間後の血清中濃度の平均値はそれぞれ 256 ng/mL 及び 443 ng/mL であった。10 日間の

投与期間後、PK 評価のために設けたものとは別のサテライト群の妊娠マウスでは、抗 muS103new 抗体は検出されなかった。さらに、妊娠 6 日目から 18 日目まで 5 mg/kg/日を反復静脈内投与した別の TK 評価用サテライト群において、妊娠 18 日目の最終投与 10 分後における胎児血清中 muS103new を測定した（n=3）。平均血清中 muS103new 濃度は、母体血清で 83229 ng/mL であったのに対し、胎児血清では 10.8 ng/mL であった。

1.1.2.8 マウスを用いた muS103new の急速静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

雌性 Swiss マウスに muS103new の 1 又は 5 mg/kg を妊娠 6 日から 15 日まで 1 日 1 回急速静脈内投与した（103-PCD-0080 試験）。muS103new の曝露は、妊娠マウスのサテライト群で測定した。1 又は 5 mg/kg の急速静脈内投与後の C_{max} 及び AUC_{0-8} は妊娠 6 日、15 日のいずれにおいてもほぼ用量に比例して増加した（表 6）。妊娠マウスでは、10 日間の反復投与後において muS103new の蓄積はほとんど認められなかった。

表 6 胚・胎児発生試験における妊娠マウスの血清中 muS103new 曝露量（103-PCD-0080 試験）

Dose Level (mg/kg/day)	Gestation Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng·h/mL) [a]
1	6	6909	4590
	15	8696	6610
5	6	42002	28000
	15	42874	38500

Serum samples (3 animals/sex/group/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations

[a] PK samples were collected through 8 hours post dose.

2. 分析方法

マウス及びチンパンジーの血清中ブリナツモマブ濃度は CD69 活性化バイオアッセイを用いて測定した（報告書 VR-BIA-103-002）。本アッセイは、ブリナツモマブ介在性細胞傷害反応の過程において、CD69 活性化マーカーがブリナツモマブ濃度依存的に T 細胞表面に発現するという原理に基づく。このアッセイでは、段階希釈した血清中ブリナツモマブ存在下で HPB-ALL 細胞（ヒト由来 T 細胞様細胞株）を Raji 細胞（ヒト由来 B 細胞様細胞株）とともに培養した。本アッセイについて正式なバリデーションを行わなかったが、マウス又はチンパンジー血清における適格性を確認済みであり、QC 試料を用いて求めた定量下限（LLOQ）値は、全試験を通じて [redacted]～[redacted] ng/mL であった。

ラット、イヌ及びカニクイザルの PK 試験のために、血清中ブリナツモマブ濃度測定法を開発した。ラット血清中ブリナツモマブ濃度は電気化学発光検出法（ECL）を用いて測定し、その LLOQ は [redacted] ng/mL であった（103-PCD-0039 試験）。イヌ血清中ブリナツモマブ濃度は酵素免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定し、その LLOQ は [redacted] ng/mL であった（103-PCD-0008 試験）。カニクイザルの 2 試験における血清中ブリナツモマブ濃度は ELISA を用いて測定し、その LLOQ は [redacted]～[redacted] ng/mL の範囲であった（103-PCD-0017、103-PCD-0062 試験）。

muS103new の濃度測定法は、GLP 毒性試験のため、バリデーション済みの ECL を用いて開発した。バリデーションは、測定物質の安定性、特異性、直線性、真度、精度及びその他要求されるパラメータについて実施した。LLOQ は [redacted] ng/mL であり、直線性が得られる範囲は [redacted]～[redacted] ng/mL であった。詳細は分析法バリデーション報告書（報告書 VR BIA-103-009）に記載した。胎児及び妊娠マウスにおける muS103new の測定法も開発し、この測定法の LLOQ は [redacted] ng/mL、直線性が得られた範囲は [redacted]～[redacted] ng/mL であった（報告書 VR BIA-103-011）。GLP 毒性試験におけるマウス血清中抗 muS103new 抗体（免疫原性）の検出にはバリデーション済みの ECL を用いた。バリデーションは、カットオフ値の決定、プレートの適否、分析対象物質の安定性、特異性／選択性、感度、真度、精度、直線性及び様々な堅牢性パラメータについて実施した（報告書 VR-BIA-103-010）。

3. 吸収

マウス（103-PCD-0081 試験）、ラット（103-PCD-0039 試験）及びカニクイザル（103-PCD-0062 試験）のブリナツモマブの皮下投与後の吸収について検討した。試験に用いたすべての動物種において最高濃度は投与 1～6 時間後に観察された。マウス（BALB/c）において、1250 µg/kg の単回皮下投与後のブリナツモマブの BA は 35%であった。ラット（Sprague-Dawley）において、単回皮下投与後のブリナツモマブの BA は、250 µg/kg では 16%、2500 µg/kg では 7.9%であった。カニクイザルにおいて、500 µg/kg の単回皮下投与後のブリナツモマブの BA は 21%であった。

muS103new の吸収は、皮下投与及び腹腔内投与後のマウスで検討した（103-PCD-0090 試験）。muS103new の 250 µg/kg を BALB/c マウスに静脈内、皮下及び腹腔内投与した。皮下投与及び腹腔内投与の BA は、それぞれ 8%～15%及び 39%～61%であった。

4. 分布

放射性標識体を用いた組織分布試験は実施していない。ブリナツモマブの V_zは、種々の動物種の静脈内投与で評価した。マウス（BALB/c）における平均 V_zは 268 mL/kg であった（103-PCD-0081 試験）。イヌ（ビーグル）におけるブリナツモマブの V_zは約 55.0 mL/kg であった（103-PCD-0008 試験）。チンパンジーにおけるブリナツモマブの V_zは 67.9～110 mL/kg の範囲であった（103-PCD-0024 試験）。muS103new の V_zはマウスにおいて 378 mL/kg であった（103-PCD-0090 試験）。

5. 代謝

ブリナツモマブを用いた代謝試験は実施していない。タンパク質を構成成分とする医薬品において予測される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への正常な異化反応であるため、通常行われる代謝試験は適切とは考えられず，低分子医薬品で実施される標準的な生体内変化に関する試験は、現行の規制ガイダンス（ICH S6）でも求められていない。

6. 排泄

静脈内投与後のブリナツモマブの平均全身 CL は、マウスで 90.8 mL/h/kg（第 1.1.1.1 項；103-PCD-0081 試験）、ラットで 77.5～256 mL/h/kg（第 1.1.1.2 項；103-PCD-0039 試験）、カニクイザルで約 40 mL/h/kg（第 1.1.1.3 項；103-PCD-0062 試験）、イヌで 19.4 mL/h/kg（103-PCD-0008 試験）、チンパンジーで 17.9～46.1 mL/h/kg（103-PCD-0024 試験）であった。試験に用いた動物種における平均終末相半減期は、1.5～8 時間の範囲にあり、本薬が速やかに消失することが示された。

ブリナツモマブの消失における腎の潜在的役割を評価するため、両側腎摘出 C57BL/6 マウスを用いて検討した。250 µg/kg の単回急速静脈内投与後、腎摘出マウスにおける消失半減期は非腎摘出マウスに比べて 3 倍に延長し、AUC も約 27 倍に有意に増加した（表 7；103-PCD-0093 試験）。CL は、約 27 分の 1 に低下した。腎臓はタンパク質の異化にも関与する臓器であるため、当該試験においては腎摘出がブリナツモマブの排泄及び異化の双方に影響を与えた可能性が考えられる。したがって、この実験デザインでは、ブリナツモマブの排泄における腎の寄与率は適切に評価されていない可能性がある。

表 7　非腎摘出マウス及び腎摘出マウスにおけるブリナツモマブの薬物動態学的パラメータの比較（103-PCD-0093 試験）

Group	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	V_z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
Non-nephrectomized	3.5	2157	591	116
Nephrectomized	10.7	58627	66.0	4.3

Serum samples (5 to 7 animals/group/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations

7. 薬物動態学的薬物相互作用

ブリナツモマブはタンパク質を構成成分とする医薬品であることから、チトクローム P450（CYP450）及びその他の薬物代謝酵素に対して直接的な影響を及ぼすことはないと考えられる。しかし、ブリナツモマブを用いた臨床試験において、CYP450 の活性を変化させる可能性のある炎症性サイトカインの一過性の上昇が認められている。ヒト肝細胞において、ブリナツモマブは検討した CYP450 酵素（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）のいずれに対しても影響を示さなったが、各種サイトカインの混合液（IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ 及び TNF-α を含む）は、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2C9 の酵素活性を時間及び濃度依存的に抑制した（NSX0011 試験）。臨床での一過性のサイトカイン上昇が、CYP450 活性に影響するかについて、生理学的薬物動態（PBPK）モデル解析により評価した。PBPK モデル解析の結果は臨床薬理の概要文（モジュール 2.7.2 第 3.8 項）に示した。

8. その他の薬物動態試験

8.1 マウスを用いたブリナツモマブの薬物動態学的同等性／同質性評価試験

異なる製造工程で製造されたブリナツモマブの薬物動態を BALB/c マウスを用いて比較した。被験ロットは、MedImmune 社で製造された 1 ロット（CTM4、又は P4）及び Lonza 社で製造された 3 ロット（CTM5、又は P5）の計 4 ロットとした。500 μg/kg の急速静脈内投与後のこれら 4 ロットの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$ 及び CL）は同等であることが示された（表 8）（103-PCD-0102 試験）。

表 8 マウスを用いた同等性／同質性評価試験におけるブリナツモマブの PK パラメータ概要（103-PCD-0102 試験）

Group	Blinatumomab batch No.	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/h/kg)
1	[redacted] (P4)	5594	2155	2171	2.4	230
2	[redacted] (P5)	7485	2840	2852	2.3	175
3	[redacted] (P5)	5415	1957	1967	2.3	254
4	[redacted] (P5)	5218	2043	2049	2.1	244

9. 考察及び結論

ブリナツモマブは動物において総じて線形の薬物動態を示し、半減期は短くクリアランスは速かった。皮下投与又は腹腔内投与後の BA は、8%～61%であった。ブリナツモマブは、チンパンジー以外の動物種に交差反応しないため、マウス代替抗体である muS103new を作製した。muS103new はマウスにおいてブリナツモマブの約 2 倍のクリアランスを示した。

muS103new に対する ADA は、GLP 適用下で実施した毒性試験における、サテライト群の一部のマウスで検出されたが、曝露は別のサテライト群において測定したため、PK に対する ADA の影響を直接検討することはできなかった。ADA 評価用サテライト群でのデータから、PK 評価用のサテライト群にも ADA が存在することが予想されたが、muS103new の曝露は投与期間を通じ適切かつ安定的に維持された。マウスにおける ADA の特性を評価するための中和試験法は開発しなかった。マウスの GLP 適用下で実施した毒性試験における TK 解析により、muS103new の曝露に性差がないこと、及び 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与の投与期間中の蓄積はわずかであることが示され、これは本分子の血清中半減期が短いことに一致した。

マウスを用いた胚・胎児発生試験において、反復急速静脈内投与後の妊娠 18 日目の投与 10 分後の胎児血清中 muS103new 濃度は、母体血清中濃度の約 0.013%であった（83229 ng/mL に対して 10.8 ng/mL）。本試験において、muS103new は 5 mg/kg の用量では胎児に移行し得ることを示しているが、この用量は臨床試験における用量（5～90 μg/m^2、約 0.1～2 μg/kg）を大きく上回っていた。

ブリナツモマブの消失における腎の潜在的役割を評価するため、両側腎摘出マウスを用いて腎クリアランスを検討した。腎摘出動物において、ブリナツモマブの全身曝露は非腎摘出動物に比べ著名に増加し、全身クリアランスは約 27 分の 1 に低下した。腎は、タンパク医薬品の排泄に加え、異化を担う臓器でもあるため、両腎摘出はブリナツモマブのクリアランスに関与する腎の排泄及び異化経路をすべて欠失させた極端な条件となっている。当該試験によりマウスに 250 μg/kg を投与したときのブリナツモマブのクリアランスに腎が重要な役割を担っていることが示されたが、臨床データにおいて、臨床試験における用量範囲（5～90 μg/m^2、約 0.1～2 μg/kg）では、腎機能の正常な患者と軽度ないし中等度の腎機能障害を有する患者間でブリナツモマブの曝露量に臨床的意義のある差は認められていない。

ブリナツモマブ（MEDI-538、MT103 又は AMG 103）及びマウス代替抗体である muS103new を用いて実施した、非臨床薬物動態試験の概要を以下の表に示す。

また、これらの試験で得られたブリナツモマブの PK 又は TK パラメータの概要表を表 15 に示す。

表 1　薬物動態試験概要表

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
Analytical Methods and Validation Reports				
Quantification of MT103 in Serum or Plasma via CD69 Activation Assay	human serum	n/a	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	VR-BIA-103-002
Specific Detection of muS103new in Serum and Plasma with ECL-Assay	mice serum	n/a	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	VR-BIA-103-009
Specific Detection of muS103new in Serum of pregnant Mice and Fetuses via ECL-Assay	pregnant mice serum	n/a	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	VR-BIA-103-011
ECL-Assay for the Detection of anti-muS103new Antibodies in Murine Serum	mice serum	n/a	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	VR-BIA-103-010
Absorption				
Pharmacokinetic Analysis of MT103 and its Murine Surrogate Molecule muS103 Following Intravenous and Subcutaneous Bolus Administration in BALB/c Mice	mice	IV/SC	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	103-PCD-0081
MEDI-538 (MT103) Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic Study in Rats	rats	IV/SC	[redacted]	103-PCD-0039
Pharmacokinetic Study of MT103 after Single Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkey	IV	[redacted]	103-PCD-0017
Single Dose Bioavailability Study of MEDI-538 Delivered Intravenously or Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkey	IV/SC	[redacted]	103-PCD-0062
Pharmacokinetic Analysis of muS103new After Intravenous, Subcutaneous and Intraperitoneal Bolus Administration to BALB/c mice	mice	IV/SC/IP	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	103-PCD-0090
muS103new: Toxicity Study by Twice-Daily Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 13 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	mice	SC	[redacted]	103-PCD-0082

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new and muS103 are the mouse surrogate molecule

表 1　薬物動態試験概要表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
Distribution				
Examination of the Influence of MT103 on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration in Anaesthetised Beagle Dogs Following Intravenous Administration: -Pharmacokinetic Analysis-	Beagle dogs	IV	[redacted]	103-PCD-0008
Pharmacokinetics of MT103 After 2 h Intravenous Infusion-Evaluation of a Dose Escalation Study (Study 103-PCD-0016) and a Multi Dose Study (Study 103-PCD-0015) in Chimpanzees (2 studies reported in one report)	chimpanzees	IV	[redacted]	103-PCD-0024
14-Day Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with MEDI-538 in Rats with a 15-Day Recovery Period	rats	IV	[redacted]	103-PCD-0044
muS103new: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	mice	SC	[redacted]	103-PCD-0074
muS103new: Toxicity Study by Intravenous (bolus) Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	mice	IV	[redacted]	103-PCD-0075
Metabolism				
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.				
Excretion				
Contribution of Renal Clearance to Elimination of MT103 in Mice	mice	IV	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	103-PCD-0093
Other Pharmacokinetic Studies				
Pharmacokinetic Comparability Study of Different AMG 103 Production Processes After a Single Intravenous Bolus Injection to BALB/c Mice	mice	IV	Amgen Research (Munich) GmbH (Micromet AG)	103-PCD-0102
Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice	mice	IV	[redacted]	103-PCD-0079
Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice	mice	IV	[redacted]	103-PCD-0080
Drug-Drug Interactions				
MT103: Potential Suppression of Cytochrome P450 Activities in Cultured Human Hepatocytes	In vitro	n/a	[redacted]	NSX0011

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 2　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0081 – Pharmacokinetic Analysis of MT103 and its Murine Surrogate Molecule muS103 Following Intravenous and Subcutaneous Bolus Administration in BALB/c Mice	Single Dose / Non-GLP	BALB/c Mouse	To evaluate the pharmacokinetics of MT103 following a single IV or SC bolus injection in BALB/c mice	IV, SC bolus dosing 50, 250, 1250 µg/kg IV, 1250 µg/kg SC Composite samples from 10 animals/group (5 animals/ timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations; mean serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods. Exposure of muS103 was also evaluated in this study, but is not reported here as muS103 was replaced by molecule muS103new in the GLP toxicology program.	Following MT103 IV administration in the mouse species at multiple dose levels, blinatumomab exposure increased with ascending dose and PK parameters were comparable across the dose range. The mean terminal half-life ($t_{1/2}$) was 2.0 hours, mean systemic clearance (CL) was 90.8 mL/h/kg, and the mean volume of distribution based on the terminal phase (V_z) was 268 mL/kg. At the 1250 µg/kg IV dose, the C_{max} and AUC_{last} values were 24056 ng/mL and 11937 ng·h/mL, respectively. The bioavailability of MT103 after a single SC administration was 35%.
103-PCD-0090 – Pharmacokinetic Analysis of muS103new After Intravenous, Subcutaneous and Intraperitoneal Bolus Administration to BALB/c mice	Single Dose / Non-GLP	BALB/c Mouse	To evaluate and compare the pharmacokinetic parameters of muS103new following single intravenous, subcutaneous or intraperitoneal bolus injections to BALB/c mice	IV, SC, IP bolus dosing 250 µg/kg IV, 250 µg/kg SC, 250 µg/kg IP Composite samples from 15 animals/group (3 animals/ timepoint) were collected to determine muS103new concentrations; mean serum muS103new concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Following IV administration of a single 250 µg/kg dose, the mean muS103new $t_{1/2}$ was 1.3 hours. Mean CL and V_z values were 202 mL/h/kg and 378 mL/kg, respectively. Mean C_{max} was 3036 ng/mL and AUC_{inf} was 1241 ng·h/mL after IV dosing. The bioavailability of muS103new after single dose SC and IP bolus administrations were between 8% and 15% and 39% and 61%, respectively.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new and muS103 the mouse surrogate molecule

表 2　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収（続き）
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0039 – MEDI-538 (MT103) Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic Study in Rats	Single Dose / Non-GLP	Sprague Dawley Rat	To determine the effects of MEDI-538 on clinical chemistry parameters between treatment and control groups, and to determine the serum PK parameters of MEDI-538 in rats following a single IV or SC dose	IV, SC bolus dosing 25, 250, 2500 µg/kg IV, 25, 250, 2500 µg/kg SC, Serum samples from 6 animals/group (3 animals/ sex/group) were collected to determine blinatumomab concentrations; serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	A greater than proportional increase in exposure was observed over the dose range tested. The estimated mean blinatumomab $t_{1/2}$ ranged from 5 to 8 hours following IV administration and the mean CL ranged from 77.5 to 256 mL/h/kg. The mean C_{max} was 176, 2500 and 41209 ng/mL at the 25, 250 and 2500 µg/kg IV doses, respectively. The mean AUC_{inf} was 164, 2067 and 32483 ng·h/mL at the 25, 250, and 2500 µg/kg IV doses, respectively. The bioavailability of MEDI-538 after SC administration was 16% at the 250 µg/kg dose and 7.9% at the 2500 µg/kg dose.
103-PCD-0017 – Pharmacokinetic Study of MT103 after Single Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys	Single Dose / Non-GLP	Cynomolgus Monkey	To evaluate the pharmacokinetic profile of MT103 in male and female cynomolgus monkeys following single intravenous administration of 10, 30, and 100 µg/kg	IV bolus dosing 10, 30, 100 µg/kg IV, Serum samples from 18 animals (3 animals/ sex/group) were collected to determine blinatumomab concentrations; serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	After single IV doses of 10, 30 and 100 µg/kg, the blinatumomab mean C_{max} values were 221, 617 and 2178 ng/mL and mean AUC_{inf} values were 279, 946, and 2408 ng·h/mL, respectively. Mean blinatumomab $t_{1/2}$ ranged from 2.4 to 2.7 hours at the doses of 30 and 100 µg/kg.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 2　薬物動態試験概要表：単回投与後の吸収（続き）
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0062 – Single Dose Bioavailability Study of MEDI-538 Delivered Intravenously or Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys	Single Dose / Non-GLP	Cynomolgus Monkey	To compare the bioavailability of MEDI-538 when delivered by a single intravenous (IV) bolus injection or subcutaneous (SC) injection at 500 µg/kg to cynomolgus monkeys over a one-week period	IV bolus, SC bolus dosing 500 µg/kg IV, 500 µg/kg SC Serum samples from 6 animals (3 animals/ group) were collected to determine blinatumomab concentrations; serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	After a single dose administration of MEDI-538, the mean blinatumomab $t_{1/2}$ ranged from 5.6 to 8.4 hours after IV or SC administration. The mean CL after IV bolus was 40 mL/h/kg. The mean C_{max} and AUC_{inf} values ranged from 12231 to 12555 ng/mL and 12730 to 12802 ng·h/mL, respectively, at the 500 µg/kg IV dose. After a single dose administration of 500 µg/kg SC, the mean C_{max} and AUC_{inf} values ranged from 138 to 166 ng/mL and 2551 to 2871 ng·h/mL, respectively. The bioavailability of MEDI-538 after SC administration was 21%.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 3　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0008 – Examination of the Influence of MT103 on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration in Anaesthetised Beagle Dogs Following Intravenous Administration	Single Dose / Non-GLP	Beagle Dogs	To explore the pharmacokinetic properties of MT103 after the IV administration of ascending doses of 1.7, 8.5 and 17 µg/kg MT103 to beagle dogs.	IV bolus 1.7, 8.5, 17 µg/kg IV Serum samples from 5 animals were collected to determine blinatumomab concentrations; serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Three IV bolus doses (1.7, 8.5 and 17 µg/kg) of MT103 were administered sequentially to each animal at 1-hour dosing intervals, with the exception of one 2-hour dosing interval occurring between the 8.5 and 17 µg/kg doses for one female dog. Following the last IV bolus dose of 17 µg/kg, the estimated mean half-life was 2.11 hours, the mean CL was 19.4 mL/h/kg and the V_z was 55.0 mL/kg. The estimated mean AUC_{inf} was 990 ng·h/mL.
103-PCD-0024 – Pharmacokinetics of MT103 After 2 h Intravenous Infusion-Evaluation of a Dose Escalation Study and a Multidose Study in Chimpanzees	Single Dose / Non-GLP Multiple Dose / GLP	Chimpanzee	To determine a tolerable dose of MT103 in the chimpanzee (relevant species) and to identify the nature and intensity of toxic effects that might be caused by infusion of MT103.	IV infusion Dose-range Finding Study: 0.06, 0.1, 0.12 µg/kg IV administered in weekly intervals Multiple-dose Study: 0.1 µg/kg IV once weekly Serum samples from 1 to 2 animals were collected to determine blinatumomab concentrations; serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	In the dose-range finding study, after a single dose of 0.06, 0.10, and 0.12 µg/kg MT103 to one female animal, blinatumomab C_{max} was 0.424, 0.718, and 0.750 ng/mL and AUC_{inf} was 1.70, 2.43, and 2.60 ng·h/mL, respectively. In the multiple dose study, C_{max} after first of five 0.1 µg/kg MT103 infusions was 0.887 ng/mL in the male animal and 1.36 ng/mL in the female animal. AUC_{inf} values after the first infusion were 2.99 ng·h/mL and 5.58 ng·h/mL in the male and female animals, respectively.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 3　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収（続き）
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0044 – 14-Day Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with MEDI-538 in Rats with a 15-Day Recovery Period	Multiple Dose / Non-GLP	Crl:CD(SC) Rat	To evaluate the toxicity and to determine the toxicokinetics of MEDI-538 when administered daily via intravenous injection to rats for at least 14 days and to assess the reversibility, persistence, or delayed occurrence of any effects after a 15-day recovery.	IV bolus 25, 250 µg/kg/day IV Serum samples in 10 animals/sex/group (5 animals/ sex/group/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations; serum blinatumomab concentration-time data were tabulated.	After 25 (low dose) and 250 µg/kg/day (high dose) MEDI-538 administration, mean peak serum levels (C_{max} from samples collected at 5 minutes postdose) on Day 1 were 348 ng/mL, and 3105 ng/mL, respectively, and were dose proportional. Day 14 mean C_{max} values were 400 ng/mL and 3477 ng/mL at doses of 25 and 250 µg/kg/day respectively, indicating a lack of accumulation upon multiple daily dosing of blinatumomab in rats. No other PK parameters were estimated due to limited PK sampling schedule.
103-PCD-0075 – muS103new: Toxicity Study by Intravenous (bolus) Administration to Balb/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period	Multiple Dose / GLP	BALB/c Mouse	To assess the systemic toxic potential of muS103new when administered by IV bolus administration to BALB/c mice over a 4 week treatment period and to assess the reversibility of observed effects during a subsequent 4 week recovery period.	IV bolus 0.2, 1, 5 mg/kg/day IV Serum samples from 18 animals/sex/group (3 animals/ sex/group/timepoint) were collected to determine muS103new concentrations; mean serum muS103new concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Following once daily IV bolus administration, the muS103new exposure was dose proportional. The mean C_{max} values on Day 1 were 2240, 9380 and 67000 ng/mL at doses of 0.2, 1 and 5 mg/kg/day, respectively. The mean AUC_{0-8} values on Day 1 were 2010, 9310 and 61300 ng·h/mL at doses of 0.2, 1 and 5 mg/kg/day, respectively (gender combined)". No apparent drug accumulation was observed between Day 1 and Day 28.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 3　薬物動態試験概要表：反復投与後の吸収（続き）
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0074 – muS103new: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period	Multiple Dose / GLP	BALB/c Mouse	To assess the systemic toxic potential of muS103new when administered by subcutaneous administration to BALB/c mice over a 4 week treatment period and to assess the reversibility of observed effects during a subsequent 4 week recovery period.	SC bolus 0.4, 2, 10 mg/kg/day SC Serum samples from 18 animals/sex/group (3 animals/sex/group /timepoint) were collected to determine muS103new concentrations; mean serum muS103new concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Following SC administration muS103new doses of 0.4, 2, or 10 mg/kg/day (0.2, 1 or 5 mg/kg per administration twice daily), the muS103new exposure was dose proportional. The mean C_{max} values on Day 1 for male and female animals combined were 846 and 4860 ng/mL at doses of 2 and 10 mg/kg/day, respectively. The mean AUC_{0-8} values on Day 1 were 2850 and 14700 ng·h/mL at 2 and 10 mg/kg/day, respectively. Drug accumulation was limited between Day 1 and Day 28. Drug exposure was comparable between male and female mice at the 2 and 10 mg/kg/day dose levels.
103-PCD-0082 – muS103new: Toxicity Study by Twice-Daily Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 13 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	Multiple Dose / GLP	BALB/c Mouse	To assess the systemic toxicity and local effects of muS103new in a 13 week study by subcutaneous administration to BALB/c mice; recovery from any effects was evaluated during a 4 week recovery period.	SC bolus 2, 10 mg/kg/day SC Serum samples from 18 animals/sex/group (3 animals/ sex/group/timepoint) were collected to determine muS103new concentrations; mean serum muS103new concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Following SC administration of 2 or 10 mg/kg/day (1 or 5 mg/kg per twice daily administration), the muS103new exposure appeared approximately dose proportional. The mean C_{max} values on Day 1 were 383 and 2580 ng/mL at doses of 2 and 10 mg/kg/day, respectively. The mean AUC_{0-8} values on Day 1 were 1260 and 10700 ng·h/mL at 2 and 10 mg/kg/day, respectively. Drug accumulation was limited between Day 1 and Day 92. Drug exposure was comparable between male and female mice.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 4　薬物動態試験概要表：組織分布試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 5　薬物動態試験概要表：血漿蛋白結合試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 6　薬物動態試験概要表：妊娠又は授乳動物における試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0079 – Preliminary Study For Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice	Multiple Dose / Non-GLP	Swiss Mouse, pregnant	To evaluate the potential toxic effects of the test item, muS103new, on the pregnant female mouse and on embryonic and fetal development, to select dose-levels for a main embryo-fetal toxicity study, and to provide preliminary information about immunogenicity in the dams and blood levels of the test item in fetuses	IV bolus 5 mg/kg/day IV Serum samples from 18 animals/group (3 animals/timepoint) were collected to determine muS103new concentrations; mean serum muS103new concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	After IV administration of 5 mg/kg dose of muS103new, mean C_{max} (at 5 minutes post dose) was 50988 and 83823 ng/mL and mean AUC_{last} was 30648 and 48822 ng·h/mL on Day 6 and 15 *post-coitum* (*p.c.*), respectively. Levels of muS103new were detected in fetal serum 10 minutes post dose on Day 18 *p.c.* Fetal mean serum concentration of muS103new was 10.8 ng/mL compared to maternal mean serum concentration of 83229 ng/mL.
103-PCD-0080 – Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice	Multiple Dose / GLP	Swiss Mouse, pregnant	To evaluate the potential toxic effects of the test item, muS103new, on the pregnant female mouse and on embryonic and fetal development	IV bolus 1, 5 mg/kg/day IV Serum samples from 18 animals/group (3 animals/timepoint) were collected to determine muS103new concentrations; mean serum muS103new concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Exposure to muS103new was observed in all muS103new-treated pregnant female mice. C_{max} and AUC_{0-8} increased from approximately dose-proportionally after intravenous bolus injection of 1 or 5 mg/kg/day on both sampling occasions. After IV administration of 1 mg/kg/day dose of muS103new, mean C_{max} values were 6909 and 8696 ng/mL and mean AUC_{last} values were 4590 and 6610 ng·h/mL on Days 6 and 15 *p.c.*, respectively. After administration of 5 mg/kg/day IV, the mean C_{max} was 42002 and 42874 ng/mL and the mean AUC_{last} was 28000 and 38500 ng·h/mL on Days 6 and 15 *p.c.*, respectively. There was a limited accumulation in pregnant females after repeated injections of muS103new.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 7　薬物動態試験概要表：その他の分布試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 8　薬物動態試験概要表：in vivo における代謝試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 9　薬物動態試験概要表：in vitro における代謝試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 10　薬物動態試験概要表：薬物代謝酵素の誘導／阻害作用
被験物質：ブリナツモマブ

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
NSX0011 – MT103: Potential Suppression of Cytochrome P450 Activities in Cultured Human Hepatocytes	In vitro study in human hepatocytes / GLP	Female human plateable cryopreserved hepatocytes (HMCPIS, lot Hu4197) and male human plateable cryopreserved hepatocytes (HMCPIL, lot Hu8123 and HMCPIS, lot Hu8125) supplied by Invitrogen Life Technologies™.	To investigate the potential effect of MT103 and cytokines on suppression of human hepatic cytochromes P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5 in human hepatocytes.	Cryopreserved human hepatocytes were cultured and then incubated for 24 or 48 hours in the presence of solvent control, cytokine cocktail and MT103, respectively. At the end of incubation, hepatocytes were assayed for either phenacetin O-deethylase (CYP1A2), tolbutamide methylhydroxylase (CYP2C9), S-mephenytoin 4′-hydroxylase (CYP2C19), bufuralol 1′-hydroxylase (CYP2D6) or midazolam 1'-hydroxylase activity (CYP3A4/5) by either radio-HPLC (CYP2C9), fluorescent-HPLC (CYP2D6) or LC-MS/MS (CYP1A2, CYP2C19 and CYP3A4/5).	MT103 had no effect on CYP450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5 in human hepatocytes. Cytokines cocktails (IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ and TNF-α) had time dependent suppressive effects on CYP450.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = Blinatumomab

表 11　薬物動態試験概要表：排泄試験
被験物質：ブリナツモマブ

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0093 – Contribution of Renal Clearance to Elimination of MT103 in Mice	Single Dose / Non-GLP	Mouse; Nephrectomized or non-nephrectomized	To determine the contribution of renal clearance to the elimination of MT103	IV bolus 250 µg/kg IV Composite samples from at least 20 animals/group (5 to 7 animals/timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations; mean serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	After a single dose administration of 250 µg/kg IV, the C_{max} and AUC_{inf} were 3874 ng/mL and 2157 ng·h/mL, respectively, in the normal (non-nephrectomised) mice. The estimated mean CL was 116 mL/h/kg and $t_{1/2}$ was 3.5 hours. After a single dose administration of 250 µg/kg IV, the C_{max} and AUC_{inf} were 5114 ng/mL and 58627 ng·h/mL, respectively, in nephrectomised mice. The estimated mean CL was 4.3 mL/h/kg and $t_{1/2}$ was 10.7 hours.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab

表 12　薬物動態試験概要表：胆汁排泄試験
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 13　薬物動態試験概要表：その他の試験
被験物質：ブリナツモマブ

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
103-PCD-0102 – Pharmacokinetic Comparability Study of Different AMG 103 Production Processes After a Single Intravenous Bolus Injection to BALB/c Mice	Single Dose / Non-GLP	BALB/c Mouse	To investigate the pharmacokinetic comparability of three different AMG 103 batches by assessing their pharmacokinetic properties following a single intravenous bolus administration at a dose level of 500 µg/kg to BALB/c mice	IV bolus 500 µg/kg IV Composite samples from 10 animals/group (5 animals/ timepoint) were collected to determine blinatumomab concentrations; mean serum blinatumomab concentration-time data were analyzed by non-compartmental methods.	Following an IV bolus dose of 500 µg/kg AMG 103 with the Process 4 material, mean C_{max} was 5594 ng/mL and AUC_{last} was 2155 ng·h/mL in Group 1 (Process 4 material). Following an IV bolus dose of 500 µg/kg AMG 103 with three different batches of Process 5 material administered in three separate groups (Groups 2, 3, and 4), the C_{max} values were 7485, 5415, and 5218 ng/mL, and the AUC_{last} values were 2840, 1957, and 2043 ng·h/mL, respectively. The Process 4 material C_{max} and AUC values were comparable to all Process 5 materials.

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = Blinatumomab

表 14　薬物動態試験概要表：薬物相互作用
被験物質：ブリナツモマブ及び代替抗体（muS103new）

Type of Study / Title	Status	Test System	Objective	Methods	Summary of Results
Not applicable – no studies of this type were conducted with blinatumomab or muS103new.					

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule

表 15　非臨床薬物動態試験におけるブリナツモマブ又は代替抗体（muS103new）の PK/TK パラメータの概要表

Single Dose Pharmacokinetics

Study (molecule)	Species	Sex	n	Dose (µg/kg)	Route	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_z (mL/kg)	CL or CL/F (mL/h/kg)	F (%)
103-PCD-0081 (MT103 only)	Mouse	F	5/timepoint /group	50	IV	1397	2.5	511	--	351	97.2	--
				250	IV	8434	1.5	3513	--	155	71.1	--
				1250	IV	24056	2.0	11937	--	300	104	--
				1250	SC	657	1.8	4183	--	791	299	34.8
103-PCD-0090 (muS103new)	Mouse	F	5/timepoint /group	250	IV	3036	1.3	1102	1241	378	202	100
				250	SC	30.0 - 72.6	1.4 - 2	--	99.9 - 185	2769 - 7264	1355 - 2502	8.1 - 14.9
				250	IP	120 - 221	0.8	--	488 - 757	394 - 608	330 - 512	39.3 - 61.0
103-PCD-0039 (MT103)	Rat	M, F	3/sex/ group	25	IV	176 (72)	7 (11)	144 (86)	164 (144)	--	256 (253)	--
				250	IV	2500 (491)	8 (5)	2058 (196)	2067 (198)	--	122 (12.1)	--
				2500	IV	41209 (4881)	5 (1)	32475 (3062)	32483 (3063)	--	77.5 (6.44)	--
				25	SC	1 (0)	126 (21)	31 (38)	--	--	--	--
				250	SC	15 (4)	27 (6)	253 (69)	330 (73)	--	782 (154)	16
				2500	SC	168 (80)	8 (4)	2560 (1092)	2576 (1089)	--	1154 (5415)	7.9
103-PCD-0017 (MT103)	Monkey	M, F	3/sex/ group	10	IV	221 (70)	1.1 (0.5)	175 (67)	279 (94)	--	--	--
				30	IV	617 (108)	2.4 (1.6)	659 (205)	946 (236)	--	--	--
				100	IV	2178 (211)	2.7 (1.3)	2102 (373)	2408 (460)	--	--	--
103-PCD-0062 (MEDI-538)	Monkey	M	3/group	500	IV	12231 (2009) - 12555 (781)	5.6 (0.7) - 7.1 (0.9)	12673 (2315) - 12774 (2291)	12730 (2322) - 12802 (2294)	--	40.1 (6.61) - 39.8 (6.54)	--
				500	SC	138 (28.8) - 166 (12.5)	6.7 (0.8) - 8.4 (1.1)	2816 (100) - 2495 (192)	2871 (119) - 2551 (215)	--	174 (7.34) - 197 (16.7)	21

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule.
For mouse studies, parameters were calculated from the mean curve due to the composite sampling study design.

---: n.d.

Values are presented as mean (±SD).

表 15　非臨床薬物動態試験におけるブリナツモマブ又は代替抗体（muS103new）の PK/TK パラメータの概要表（続き）

Single Dose Pharmacokinetics

Study (molecule)	Species	Sex	n	Dose (µg/kg)	Route	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_z (mL/kg)	CL or CL/F (mL/h/kg)	F (%)
103-PCD-0024 (MT103) Dose-Range Finding Study	Chimp	F	1	0.06 0.1 0.12	IV IV IV	0.424 0.718 0.750	1.86 1.80 1.65	1.63 2.36 2.54	1.70 2.43 2.60	94.6 107 110	35.3 41.2 46.1	-- -- --
103-PCD-0008 (MT103)	Dog	F	5/group	17	IV	521 (81.9)	2.11 (0.69)	751 (187)	990 (412)	55.0 (14.9)	19.4 (7.12)	--

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule.

Values are presented as mean (±SD).

表 15　非臨床薬物動態試験におけるブリナツモマブ又は代替抗体（muS103new）の PK/TK パラメータの概要表（続き）

Multiple Dose Toxicokinetics

Study (molecule)	Species	Sex	n	Dose (µg/kg/day)	Route	Day	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
103-PCD-0044 (MEDI-538)	Rat	M, F	5/sex/group/ timepoint	25	IV	1	348 (50.4)	--	--	--	--	--
				25	IV	14	400 (45.1)	--	--	--	--	--
				250	IV	1	3105 (422)	--	--	--	--	--
				250	IV	14	3477 (413)	--	--	--	--	--
103-PCD-0075 (muS103new)	Mouse	M, F	3/sex/group / timepoint	0.2	IV	1	2240	--	2010	--	--	--
				0.2	IV	28	793	--	2520	--	--	--
				1	IV	1	9380	--	9310	--	--	--
				1	IV	28	NC	--	6110	--	--	--
				5	IV	1	67000	--	61300	--	--	--
				5	IV	28	7330	--	22900	--	--	--
103-PCD-0074 (muS103new)	Mouse	M, F	3/sex/group / timepoint	0.4	SC	1	NC	--	NC	--	--	--
				0.4	SC	28	NC	--	NC	--	--	--
				2	SC	1	846	--	2850	--	--	--
				2	SC	28	1260	--	3520	--	--	--
				10	SC	1	4860	--	14700	--	--	--
				10	SC	28	2610	--	9400	--	--	--
103-PCD-0082 (muS103new)	Mouse	M, F	3/sex/group / timepoint	2	SC	1	383	--	1260	--	--	--
				2	SC	92	351	--	1650	--	--	--
				10	SC	1	2580	--	10700	--	--	--
				10	SC	92	2890	--	12900	--	--	--
103-PCD-0024 (MT103)	Chimp	M	1/sex	0.1	IV	0.887	1.5	2.93	2.99	72.7	33.5	--
		F		0.1	IV	1.36	2.6	5.11	5.58	67.9	17.9	--

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule; NC = Not calculate.

Values presented are mean (±SD).

For mouse studies, parameters were calculated from the mean curve due to the composite sampling study design.

表 15　非臨床薬物動態試験におけるブリナツモマブ又は代替抗体（muS103new）の PK/TK パラメータの概要表（続き）

Toxicokinetic in Pregnant or Nursing Animals

Study (molecule)	Species	Sex	n/Timepoint	Dose (mg/kg/day)	Day	Route	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	AR
103-PCD-0079 (muS103new)	Mouse	F	3	5 5	6 15	IV IV	50988 83823	-- --	30648 48822	--
103-PCD-0080 (muS103new)	Mouse	F	3	1 1 5 5	6 15 6 15	IV IV IV IV	6909 8696 42002 42874	1.4 2.3 -- 1.7	4590 6610 28000 38500	-- 1.4 -- 1.4

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule.

For mouse studies, parameters were calculated from the mean curve due to the composite sampling study design.

表 15　非臨床薬物動態試験におけるブリナツモマブ又は代替抗体（muS103new）の PK/TK パラメータの概要表（続き）

Excretion Test Article Studies

Study (molecule)	Species	Sex	n/Timepoint	Group	Dose (µg/kg)	Route	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
103-PCD-0093 (MT103)	Mouse	M	5	Non-Nephrectomized	250	IV	3874	3.5	2156	2157	591	116
				Nephrectomized	250	IV	5114	10.7	48177	58627	66.0	4.3

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule.

For mouse studies, parameters were calculated from the mean curve due to the composite sampling study design.

表 15　非臨床薬物動態試験におけるブリナツモマブ又は代替抗体（muS103new）の PK/TK パラメータの概要表（続き）

Other Pharmacokinetic Studies

Study (molecule)	Species	Sex	n/Timepoint	Formulation	Dose (µg/kg)	Route	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
103-PCD-0102 (AMG 103)	Mouse	F	5	[redacted] (P4)	500	IV	5594	2.4	2155	2171	177	230
				[redacted] (P5)	500	IV	7485	2.3	2840	2852	130	175
				[redacted] (P5)	500	IV	5415	2.3	1957	1967	192	254
				[redacted] (P5)	500	IV	5218	2.1	2043	2049	154	244

Note: MEDI-538 = MT103 = AMG 103 = blinatumomab; muS103new is the mouse surrogate molecule.

For mouse studies, parameters were calculated from the mean curve due to the composite sampling study design.