2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝 8
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....9
2.6.4.9 考察及び結論.....9
2.6.4.10 図表 9
2.6.4.11 参考文献.....10

図表目次

表 2.6.4.1 ラットの筋肉内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....4
表 2.6.4.2 ラットの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験.....5
表 2.6.4.3 ラットの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験.....6
表 2.6.4.4 ウサギの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験.....7
表 2.6.4.5 ウサギの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験.....8

略語・用語の定義一覧

略語・用語	省略していない表現又は定義	日本語名称
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
Er	*Erwinia*	エルウィニア
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議

2.6.4.1　まとめ

クリサンタスパーゼは，*Erwinia chrysanthemi*（*Er chrysanthemi*）菌から生産される L-アスパラギナーゼ（EC 3.5.1.1）である．L-アスパラギナーゼは，既に本邦では長い間急性リンパ性白血病（ALL）治療薬として使用されている生物製剤であることから，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6（R1）に基づいた「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（薬食審査発 0323 第 1 号，平成 24 年 3 月 23 日）を参考にして，本製造販売承認申請においては，新たな薬物動態試験を実施する意義は低いと判断し，実施していない．ただし，吸収については生殖発生毒性試験においてトキシコキネティクスを検討したため，その結果を 2.6.4.3 項に記載した．また，L-アスパラギナーゼの消失半減期については公表論文成績を 2.4 項で記載した．

生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクスでは用量依存的に本剤が吸収されるが，ヒトの臨床試験成績より本剤は血漿及び細胞間液に存在し，その後，本剤はタンパク分解酵素カテプシン B によって低分子のペプチド及びアミノ酸に分解され，排泄されると考えられる．なお，ラットはウサギに比べ半減期が短いなど，薬物動態には種差があると考えられる．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　L-アスパラギナーゼ活性値の測定法

ラット及びウサギの血清中 L-アスパラギナーゼ活性値の定量は，ラット又はウサギの血清と L-アスパラギン，α-ケトグルタル酸，GOT，MDH 及び NADH を反応させ，残存する NADH の吸光度（340 nm）を測定することにより行われた．

2.6.4.2.2　抗クリサンタスパーゼ抗体の測定法

ラットの血清中抗クリサンタスパーゼ抗体の定量は，固相化した本剤，ビオチン標本した本剤及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いたブリッジング ELISA により行われた．

2.6.4.2.3　抗クリサンタスパーゼ中和抗体

ラットの血清中抗クリサンタスパーゼ中和抗体の検出は，58℃での加熱処理により内在性の L-アスパラギナーゼを失活されたラットの血清と本剤，L-アスパラギン，α-ケトグルタル酸，GOT，MDH 及び NADH を反応させ，残存する NADH の吸光度（340 nm）から L-アスパラギナーゼ活性値を定量し，L-アスパラギナーゼ活性の阻害率を算出することにより行われた．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットの筋肉内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料：4.2.3.5.1.1）

ラットを用いたクリサンタスパーゼ筋肉内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（11-4368 試験）を実施したときのトキシコキネティクスを評価した．SD 系ラットにクリサンタスパーゼの 0（生理食塩液），500，1,000 及び 2,000 U/kg/日を 1 日おきに 1 日 1 回筋肉内投与し，投与 1 及び 71 日（投与最終日）にトキシコキネティクスを評価した. 投与 1 日で全体的に投与量に応じた又はそれより大きい全身曝露（$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max}）の増加がみられた. 投与 71 日では 500 及び 1,000 U/kg/日で数例に, 2,000 U/kg/日で雌全例, 雄 7/12 例に曝露が確認された．全身曝露は全体的に投与 71 日では投与 1 日に比べ低く，また，雌雄差の可能性が示唆された（表 2.6.4.1）.

表 2.6.4.1 ラットの筋肉内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

投与量 (U/kg)	500		1,000		2,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
N	12	9	12	9	12	9
パラメータ（平均値）						
投与 1 日						
AUC_{last} (mU*h/mL)	1710	2780	4880	6570	13100	14100
$AUC_{0\text{-}12h}$ (mU*h/mL)	1710	2960	4880	6570	13100	14100
C_{max} (mU/mL)	306	627	749	1650	1630	3240
C_{last} (mU/mL)	45.3	92.7	170	67.9	612	306
T_{max} (h)	2	1	2	1	2	2
T_{last} (h)	12	8	12	12	12	12
投与 71 日						
AUC_{last} (mU*h/mL)	0.00	531	2420	2820	3650	20400
$AUC_{0\text{-}12h}$ (mU*h/mL)	0.00	753	2420	2820	3650	20400
C_{max} (mU/mL)	0.00	222	410	767	416	2580
C_{last} (mU/mL)	N.A.	222	39.2	347	254	787
T_{max} (h)	N.A.	6	4	4	8	2
T_{last} (h)	N.A.	6	12	12	12	12

N.A.: Not applicable

2.6.4.3.2 ラットの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料：4.2.3.5.2.1）

ラットを用いたクリサンタスパーゼ筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験（11-4369 試験）を実施したときのトキシコキネティクスを評価した．SD 系妊娠ラットにクリサンタスパーゼの 0（生理食塩液），100，300 及び 1,000 U/kg/日を 1 日

おきに 1 日 1 回筋肉内投与し，妊娠 6 及び 16 日にトキシコキネティクスを評価した．1,000 U/kg/日の妊娠 6 日における血清中濃度（C_{max}）を除いて，全体的に血清中濃度は低く，血清中濃度が測定できたのは 100 及び 300 U/kg/日では数例のみであった（表 2.6.4.2）．

表 2.6.4.2　ラットの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験

投与量 (U/kg)	100	300	1,000
N	9	8	9
パラメータ（平均値）			
妊娠 6 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	9.58	640	3280
$AUC_{0\text{-}48h}$ (mU*h/mL)	19.2	942	4170
C_{max} (mU/mL)	38.3	268	618
C_{last} (mU/mL)	38.3	151	111
T_{max} (h)	1	2	4
T_{last} (h)	1	4	8
妊娠 16 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	10.9	19.3	55.7
$AUC_{0\text{-}48h}$ (mU*h/mL)	21.9	38.7	133
C_{max} (mU/mL)	43.7	77.3	79.3
C_{last} (mU/mL)	43.7	77.3	77.3
T_{max} (h)	1.5	1.5	0.5
T_{last} (h)	1.5	1.5	2

2.6.4.3.3 ラットの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料：4.2.3.5.2.2）

ラットを用いたクリサンタスパーゼ筋肉内投与による胚･胎児発生に関する試験（11-4370 試験）を実施したときのトキシコキネティクスを評価した．SD 系妊娠ラットにクリサンタスパーゼの 0（生理食塩液），500，1,000 及び 2,000 U/kg/日を 1 日おきに 1 日 1 回筋肉内投与し，妊娠 6 及び 16 日にトキシコキネティクスを評価した．妊娠 6 日では全体的に投与量に応じた全身曝露（$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max}）の増加がみられたが，妊娠 16 日では 1,000 及び 2,000 U/kg/日の数例のみで全身曝露が確認された（表 2.6.4.3）．

表 2.6.4.3 ラットの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験

投与量 (U/kg)	500	1,000	2,000
N	9	9	9
パラメータ（平均値）			
妊娠 6 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	2260	6380	12700
$AUC_{0\text{-}12h}$ (mU*h/mL)	2440	6380	12700
C_{max} (mU/mL)	514	1490	1640
C_{last} (mU/mL)	87.3	175	501
T_{max} (h)	2	2	4
T_{last} (h)	8	12	12
妊娠 16 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	0.00	363	4970
$AUC_{0\text{-}12h}$ (mU*h/mL)	0.00	499	4970
C_{max} (mU/mL)	0.00	109	857
C_{last} (mU/mL)	N.A.	68.0	211
T_{max} (h)	N.A.	4	4
T_{last} (h)	N.A.	8	12

N.A.: Not applicable

2.6.4.3.4 ウサギの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料：4.2.3.5.2.3）

ウサギを用いたクリサンタスパーゼ筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験（11-4371試験）を実施したときのトキシコキネティクスを評価した．NZW系妊娠ウサギにクリサンタスパーゼの0（生理食塩液），25，50及び100 U/kg/日を1日おきに1日1回筋肉内投与し，妊娠6及び18日にトキシコキネティクスを評価した．25 U/kg/日の妊娠18日の2例を除き，妊娠6及び18日で全身曝露（$AUC_{0\text{-}48h}$及びC_{max}）が確認された．妊娠6日では投与量に応じた全身曝露の増加がみられたが，妊娠18日では，投与量に応じた全身曝露の増加はみられなかった．100 U/kg/日では早期に安楽殺したため，妊娠18日のデータは得られなかった（表2.6.4.4）．

表 2.6.4.4　ウサギの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験

投与量 (U/kg)	25	50	100
N	3	3	3
パラメータ（平均値）			
妊娠 6 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	4200	9230	15500
$AUC_{0\text{-}48h}$ (mU*h/mL)	4200	9230	15500
C_{max} (mU/mL)	113	255	441
C_{last} (mU/mL)	52.4	114	202
T_{max} (h)	13	4	12
T_{last} (h)	48	48	48
妊娠 18 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	127	8240	N.S.
$AUC_{0\text{-}48h}$ (mU*h/mL)	231	8930	N.S.
C_{max} (mU/mL)	21.0	289	N.S.
C_{last} (mU/mL)	39.0	127	N.S.
T_{max} (h)	2	5	N.S.
T_{last} (h)	8	40	N.S.

N.S.: No Sample（全例，妊娠 12 日に安楽殺したため）

2.6.4.3.5 ウサギの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

（添付資料：4.2.3.5.2.4）

ウサギを用いたクリサンタスパーゼ筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験（11-4372試験）を実施したときのトキシコキネティクスを評価した．NZW系妊娠ウサギにクリサンタスパーゼの0（生理食塩液），10，25及び40 U/kg/日を1日おきに1日1回筋肉内投与し，妊娠6及び18日にトキシコキネティクスを評価した．妊娠6及び18日共に全体的に投与量に応じた全身曝露（$AUC_{0\text{-}48h}$及びC_{max}）の増加がみられ，妊娠18日では妊娠6日と比較して低かった（表2.6.4.5）．

表 2.6.4.5 ウサギの筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験

投与量 (U/kg)	10	25	40
N	3*	3	2
パラメータ（平均値）			
妊娠 6 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	2090	5140	6020
$AUC_{0\text{-}48h}$ (mU*h/mL)	2090	5140	6020
C_{max} (mU/mL)	56.8	136	181
C_{last} (mU/mL)	30.4	66.7	59.1
T_{max} (h)	7	8	8
T_{last} (h)	48	48	48
妊娠 18 日			
AUC_{last} (mU*h/mL)	208	693	3280
$AUC_{0\text{-}48h}$ (mU*h/mL)	482	1100	3560
C_{max} (mU/mL)	42.4	83.1	124
C_{last} (mU/mL)	34.3	46.2	43.4
T_{max} (h)	2	3	5
T_{last} (h)	8	13	36

＊：妊娠 18 日 N=2

2.6.4.4 分布

OP-01-001 試験における V_{ss}/F（平均値）及び OP-01-001 試験に組み入れられた被験者の体表面積（平均値）は，それぞれ 8.93 L/m^2 及び 1.03 m^2 であり，本剤の F を 100%及び 27%（Albertsen 2001）[1] と仮定した場合の V_{ss} は，それぞれ 9.2 L 及び 2.5 L と算出される．OP-01-001 試験に組み入れられた被験者における血漿及び細胞間液の容積（約 6.7 L*）と比較して V_{ss}（9.2 L 及び 2.5 L）が顕著に高い傾向は認められなかった．以上より，本剤はおおむね血漿及び細胞間液中に存在すると考えられたことから，本剤の組織分布に関する検討を実施しなかった．

また，本剤が高分子化合物（分子量：約 140,000）であること等を考慮すると，本剤が胎盤を通過する可能性は低いと考える．

＊：体重 70 kg のヒトの血漿及び細胞間液の容積（約 15 L）（廣橋 1993）[2]，並びに OP-01-001 試験に組み入れられた被験者の平均体重（31.1 kg）に基づく推定値．

2.6.4.5 代謝

本剤はタンパク製剤であり，低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから，「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき，本剤の代謝に関する検討を実施しなかった．

なお，本剤の分解には，リンパ球が産生し，血中に普遍的に発現されているタンパク分解酵素カテプシン B が関与することが報告されている（Patel 2009）[3]．

ラット及びウサギの半減期が 1.6 時間及び 11 時間であり（2.4.3.1.1 項に記載），ラットはウサギに比べ半減期が非常に短く，代謝には種差があると考えられる．

2.6.4.6　排泄

本剤はタンパク製剤であり，低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えることから，「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき，本剤の排泄に関する検討を実施しなかった．

また，本剤が高分子化合物（分子量：約 140,000）であること等を考慮すると，本剤が乳汁中に排泄される可能性は低いと考える．

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

実施していない．

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

実施していない．

2.6.4.9　考察及び結論

吸収については，生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクスの結果から，ラット及びウサギにおいて投与量の増加に伴い，AUC 及び C_{max} の増加が確認された．しかし，投与日数が経つにつれて，AUC 及び C_{max} は低下した．ラットでは AUC 及び C_{max} の雌雄差が確認されたが，他の動物種で雌雄差があるかは不明である．

分布については，動物での試験を実施しなかったが，ヒトの臨床試験では本剤はおおむね血漿及び細胞間液中に存在すると考えられた．また，本剤が高分子化合物であること等を考慮すると，本剤が胎盤を通過する可能性は低いと考える．

代謝・排泄については，本剤はタンパク製剤であり，タンパク分解酵素カテプシン B によって低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考える．なお，ラットとウサギの半減期には差があることから，代謝には種差があると考えられる．また，本剤が高分子化合物であること等を考慮すると，本剤が乳汁中に排泄される可能性は低いと考える．

以上より，生殖発生毒性試験におけるトキシコキネティクスでは用量依存的に本剤が吸収されるが，ヒトの臨床試験成績より本剤は血漿及び細胞間液に存在し，その後，本剤はタンパク分解酵素カテプシン B によって低分子のペプチド及びアミノ酸に分解され，排泄されると考えられる．

2.6.4.10　図表

表は本文中に含めた．

2.6.4.11 参考文献

1. Albertsen BK, et al. (2001) Comparison of intramuscular therapy with Erwinia asparaginase and asparaginase Medac：pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system. British Journal of Haematology. 115:983-990.
2. 廣橋 敏之. (1993) ファーマコキネティクス研究の方法と技術 －前臨床から臨床第Ⅰ相へ－. 7. 薬物の物性に基づく動態予測. 日本薬物動態学会. 147-167.
3. Patel N, et al. (2009) Dyad of lymphoblastic lysosomal cysteine proteases degrades the antileukemic drug L-asparaginase. J Clin Invest. 119:1964-1973.

2.6.5　薬物動態試験概要表

目次

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: *Erwinia* asparaginase

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Doses [a]	GLP	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption							
Reproductive and Developmental Toxicity Toxicokinetics	Rat/ Sprague-Dawley	Intramuscular	0, 500, 1,000, and 2,000 U/kg/day	Yes	[redacted], USA	11-4368	4.2.3.5.1.1
Reproductive and Developmental Toxicity Toxicokinetics	Rat/ Sprague-Dawley	Intramuscular	0, 100, 300, and 1,000 U/kg/day	No	[redacted], USA	11-4369	4.2.3.5.2.1
Reproductive and Developmental Toxicity Toxicokinetics	Rat/ Sprague-Dawley	Intramuscular	0, 500, 1,000, and 2,000 U/kg/day	Yes	[redacted], USA	11-4370	4.2.3.5.2.2
Reproductive and Developmental Toxicity Toxicokinetics	Rabbit/New Zealand White	Intramuscular	0, 25,50, and 100 U/kg/day	No	[redacted], USA	11-4371	4.2.3.5.2.3
Reproductive and Developmental Toxicity Toxicokinetics	Rabbit/New Zealand White	Intramuscular	0, 10, 25, and 40 U/kg/day	Yes	[redacted], USA	11-4372	4.2.3.5.2.4
Distribution - Not Applicable							
Metabolism - Not Applicable							
Excretion - Not Applicable							
Pharmacokinetic Drug Interactions - Not Applicable							
Other Studies - Not Applicable							

a: Once every other day

なお，上記一覧表以外に該当する表は 2.6.4 項に記載した.