オンキャスパー点滴静注用 3750

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本セルヴィエ株式会社

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 4
2. 分析方法及びバリデーション試験 7
2.1 結合酵素アッセイによるラット血漿中のオンキャスパー（PEG-L-アスパラギナーゼ）定量法のバリデーション結果 7
2.2 結合酵素アッセイによるヘパリン化イヌ血漿中のオンキャスパー（PEG-L-アスパラギナーゼ定量法のバリデーション 8
2.3 LC-MS/MS によるイヌ及びラット血漿中の L-アスパラギン及び L-グルタミン定量法のバリデーション 9
2.4 LC-MS/MS によるイヌ血漿中の L-アスパラギン定量法 11
2.5 イムノアッセイによるイヌ血漿中の抗オンキャスパー抗体の定性測定法 12
2.6 酵素活性アッセイによるイヌ血漿中の抗オンキャスパー中和抗体検出法 13
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 14
3.1 薬物動態試験：吸収：単回投与 14
3.2 薬物動態試験：吸収：単回投与 15
3.3 薬物動態試験：吸収：単回投与：げっ歯類における PK パラメーター 16
3.4 薬物動態試験：吸収：単回投与：げっ歯類における PK パラメーター 17
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 18
4.1 薬物動態試験：吸収：反復投与：Study #3 – Report NP39218, 4a –Report NP39220 and 4b-Report NP39221 18
4.2 薬物動態：吸収：反復投与：Study #3 – Report NP39218, 4a –Report NP39220 and 4b-Report NP39221 19
5. 薬物動態試験：分布 21
6. 薬物動態試験：たん白結合 21
7. 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 21
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 21
9. 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 21
10. 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 21
11. 薬物動態試験：推定代謝径路 21
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 21
13. 薬物動態試験：排泄 21
14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中 21
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 21
16. 薬物動態試験：その他 22

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	Area Under the Curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{INF}	Area Under the Plasma concentration versus time Curve from 0 to infinity	血中濃度－時間曲線下面積（0～無限大）
AUC_{last}	Area Under the Plasma concentration versus time Curve from 0 to last blood sampling	血中濃度－時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
CA	Compartmental analysis	コンパートメント解析
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
CL	Total Clearance	総クリアランス
CL/F	Total Clearance for extravascular administration	血管外投与後の総クリアランス
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
F	Absolute Bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティー
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所規範医薬品の安全性試験の実施に関する基準
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
i m.	Intramuscular	筋肉内
i.p.	Intraperitoneal	腹腔内
IU	International Unit	国際単位
i.v.	Intravenous	静脈内
MS/MS	Tandem Mass Spectrometry	タンデム質量分析計
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
PBS	Phosphate Buffer Saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
$t_{1/2}$	Apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
T_{max}	Time to achieve Cmax	最高血中濃度到達時間
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
Vz	Terminal Volume of distribution	終末相の分布容積

1.　薬物動態試験：一覧表

表 1:1　試験物質：PEG-L-アスパラギナーゼ（国際一般名： pegaspargase）

Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (IU/kg)	GLP	Testing Facility	Study Number	Location	
							Vol.	Section
Absorption								
BDF1 Mouse[a]	i.p.	Single dose	≈250 (5 IU/mouse)	No	Rutgers Univ. (NJ-US)	Abuchowski, 1984 – [PE0150533]	4.2.1.1	2.6.4.3.1
Swiss-Webster mouse	i.p i.v. i.m.	Single dose	260	Yes	[redacted] (-US)	#7 – NP39223	4.2.2.2.4	2.6.4.3.2
Swiss-Webster mouse	i.m.	Single dose	400	Yes	[redacted] (-US)	#53 – NP39224	4.2.2.2.2	2.6.4.3.3
Sprague-Dawley rat	i.v. i.m.	Single dose	26 87 260	No	[redacted] (-US)	#04-2861 – NP39226	4.2.2.2.1	2.6.4.3.4
New Zealand white rabbits	i.v. i.m.	Single dose	40	No	Texas Univ. (US)	Ho 1988 – [PE01511770]	4.2.2.2	2.6.4.3.5
Beagle dog	i.v. i.m.	Single dose	26 87 260	No	[redacted] (-US)	#04-3082 - NP39178	4.2.2.2.3	2.6.4.3.6
Rhesus monkey	i.m.	Single dose	≈208 (2500 IU/m^2)	No	NIH (MD-US)	Berg, 1993 – [PE0150557] and NIH Study – NP39179 -	4.2.2.2.6	2.6.4.3.7
Sprague-Dawley rat	i.v.	Single dose	0 100 500	Yes	[redacted] (-US)	824-015[b] – NP39217	4.2.3.1.2	2.6.4.3.8

表 1:1　試験物質：PEG-L-アスパラギナーゼ（国際一般名： pegaspargase）（続き）

Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (IU/kg)	GLP	Testing Facility	Study Number	Location	
Beagle dog	i.v.	Single dose	0 100 500	Yes	[redacted]	824-016b - NP39211	4.2.3.1.3	2.6.4.3.9
Wistar rat	i.m.	5 times a week for 4 weeks	100 200 400	Yes	[redacted]	#3 - NP39218	4.2.3.2.4	2.6.4.3.10
Beagle dog	i.m. i.v.	once a week for 2 weeks	200 1200	Yes	[redacted]	#4a-NP39220 #4b[b] - NP39221	4.2.3.2.3 4.2.3.2.6	2.6.4.3.11
Beagle dog	i.v.	Single dose and repeated dosing on Days 1, 15, 22, 29 and 36	500	Yes	[redacted], New Jersey [redacted]	15-3297 – NP39227	4.2.2.2.8	2.6.4.3.12
PK/PD								
Sprague-Dawley rat	i.v. i.m.	Single dose	26 87 260	No	[redacted]	#04-2861 – NP39226	4.2.2.2.1	
New Zealand white rabbits	i.v. i.m.	Single dose	40	No	Texas Univ. (US)	Ho, 1988 - PE01511770	4.2.2.6	
Beagle dog	i.v. i.m.	Single dose	26 87 260	No	[redacted]	#04-3082 – NP39178	4.2.2.2.3	
Rhesus monkey	i.m.	Single dose	≈208 (2500 IU/m^2)	No	NIH (MD-US)	Berg, 1993 – PE0150557 and NIH Study – NP39179	4.2.2.2.6	

表 1:1　試験物質：PEG-L-アスパラギナーゼ（国際一般名： pegaspargase）（続き）

Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (IU/kg)	GLP	Testing Facility	Study Number	Location	
Sprague-Dawley rat	i.v.	Single dose	0 100 500	Yes	[redacted] ([redacted]-US)	824-015[b] - NP 39217	4.2.3.1.2	
Beagle dog	i.v.	Single dose	0 100 500	Yes	[redacted] ([redacted]-US)	824-016[b] -NP39211	4.2.3.1.3	
Distribution								
Not conducted								
Metabolism								
Not conducted								
Excretion								
Not conducted								
Pharmacokinetic-Drug Interactions								
Not conducted								
Other								
Beagle dog	i.v.	Single dose and repeated dosing on Days 1, 15, 22, 29 and 36	500	Yes	[redacted] New Jersey [redacted]	Chang 2016 NP39450, 15-3297 – NP39227	4.2.2.8.1	2.6.4.8.1

a　Non immunised and immunised animals

b　Toxicity study used to provide toxicokinetic data

2.　分析方法及びバリデーション試験

2.1　結合酵素アッセイによるラット血漿中のオンキャスパー（PEG-L-アスパラギナーゼ）定量法のバリデーション結果

報告書	06-8473 – Report NP39151 - 4.2.2.1.1
方法	結合酵素アッセイ
試料	ラット血漿
分析対象	PEG-L-アスパラギナーゼ活性
校正濃度	[redacted] mIU/mL
定量限界（下限）	41.15 mIU/mL、真度[redacted]%、精度[redacted]%
定量限界（上限）	164.60 mIU/mL、真度[redacted]%、精度[redacted]%
標準品濃度	[redacted] mIU/mL）
分析間真度	[redacted]～[redacted]%（[redacted]～[redacted] mIU/mL）
分析間精度	[redacted]～[redacted]%（[redacted]～[redacted] mIU/mL）
分析内真度	Lot #[redacted]：[redacted]～[redacted]%（[redacted]～[redacted] mIU/mL） Lot #[redacted]：[redacted]～[redacted]%（[redacted]～[redacted] mIU/mL）
分析内精度	Lot #[redacted]：[redacted]～[redacted]%（[redacted]～[redacted] mIU/mL） Lot #[redacted]：[redacted]～[redacted]%（[redacted]～[redacted] mIU/mL）
選択性 (独立した6検体)	[redacted]%（[redacted] mIU/mL） （目標判定基準：試料の80%以上で回収率[redacted]～[redacted]%）
希釈直線性	活性範囲[redacted]～[redacted] mIU/mLでヘパリン化血漿を段階希釈した場合、希釈直線性は[redacted] mIU/mLまで観察され、精度は[redacted]%以内であった。プロゾーン様現象は、[redacted] mIU/mL超の試料で認められた。 活性範囲[redacted]～[redacted] mIU/mLでヘパリン化血漿を段階希釈した場合、希釈直線性は最大[redacted] mIU/mL（真度[redacted]%）まで証明された。プロゾーン様現象は、[redacted] mIU/mL超の試料で認められた。 希釈直線性は、活性範囲[redacted]～[redacted] mIU/mLで0.1%BSAを含むトリス緩衝液で段階希釈したヘパリン化血漿においても評価された。直線性は、最大[redacted]倍希釈で真度[redacted]%以内であった。
安定性	
酵素混合液（[redacted]℃）	[redacted]日
生物マトリックスの短期間保存	
凍結融解の最大回数	[redacted]回（[redacted]、[redacted]、[redacted] mIU/mL）、精度[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]%
最大保存時間（[redacted]、約[redacted]℃）	[redacted]時間（[redacted] IU/mL：精度[redacted]%、真度[redacted]%、[redacted] mIU/mL：精度[redacted]%、真度[redacted]%）
最大保存期間（[redacted]～[redacted]℃）	[redacted]時間（[redacted]、[redacted]、[redacted] mIU/mL：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]%）
試料の長期間保存（[redacted]℃）	[redacted]日（[redacted]、[redacted] mIU/mL：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]%）

2.2　結合酵素アッセイによるヘパリン化イヌ血漿中のオンキャスパー（PEG-L-アスパラギナーゼ定量法のバリデーション

報告書	06-8481 – Report NP39147 - 4.2.2.1.2
方法	結合酵素アッセイ
試料	イヌ血漿
分析対象	PEG-L-アスパラギナーゼ活性
校正濃度	[redacted] mIU/mL
定量限界（下限）	41.15 mIU/mL、真度[redacted]%、精度[redacted]%
定量限界（上限）	164.60 mIU/mL、真度[redacted]%、精度[redacted]%
標準品濃度	[redacted] mIU/mL
分析間真度	[redacted]%（[redacted] mIU/mL）
分析間精度	[redacted]%（[redacted] mIU/mL）
分析内真度	[redacted]%（[redacted] mIU/mL）
分析内精度	[redacted]%（[redacted] mIU/mL）
選択性 (独立した8検体)	[redacted]%（[redacted] mIU/mL） （目標判定基準：試料の80%以上で回収率[redacted]%）
希釈直線性	希釈直線性は、活性範囲[redacted] mIU/mLで0.1%BSAを含むトリス緩衝液で段階希釈したヘパリン化血漿においても評価された。[redacted] mIU/mL以上ではプロゾーン様現象が認められた。直線性は、最大[redacted]倍希釈で真度[redacted]%以内であった。
安定性	
酵素混合液（[redacted]°C）	[redacted]日
試料の短期間保存	
凍結融解の最大回数	[redacted]回以下（[redacted] mIU/mL）、真度[redacted]%
最大保存時間（[redacted]、約[redacted]°C）	[redacted]時間超（[redacted] mIU/mL：真度[redacted]%）
最大保存期間（[redacted]°C）	[redacted]時間（[redacted] mIU/mL：真度[redacted]%）
試料の長期間保存（[redacted]°C）	[redacted]日（[redacted] mIU/mL：真度[redacted]%）

2.3　LC-MS/MS によるイヌ及びラット血漿中の L-アスパラギン及び L-グルタミン定量法のバリデーション

報告書	06-8938 – Report NP39158 - 4.2.2.1.3			
方法	HPLC-MS/MS			
試料	ラット及びイヌ血漿（等量のSeraprepで希釈）			
分析対象	L-アスパラギン L-グルタミン			
内部標準	[redacted]標識L-アスパラギン [redacted]標識L-グルタミン			
校正濃度	L-アスパラギン：[redacted] ng/mL L-グルタミン：[redacted] ng/mL			
定量限界（下限）	イヌL-アスパラギン：200 ng/mL、精度[redacted]%、真度[redacted]% イヌL-グルタミン：1000 ng/mL、精度[redacted]%、真度[redacted]% ラットL-アスパラギン：200 ng/mL、精度[redacted]%、真度[redacted]% ラットL-グルタミン：1000 ng/mL、精度[redacted]%、真度[redacted]%			
標準品濃度	L-アスパラギン：[redacted] ng/mL L-グルタミン：[redacted] ng/mL			
分析間真度	イヌL-アスパラギン：[redacted]% イヌL-グルタミン：[redacted]% ラットL-アスパラギン：[redacted]% ラットL-グルタミン：[redacted]%			
分析間精度	イヌL-アスパラギン：[redacted]% イヌL-グルタミン：[redacted]% ラットL-アスパラギン：[redacted]% ラットL-グルタミン：[redacted]%			
分析内真度	イヌL-アスパラギン：[redacted]% イヌL-グルタミン：[redacted]% ラットL-アスパラギン：[redacted]% ラットL-グルタミン：[redacted]%			
分析内精度	イヌL-アスパラギン：[redacted]% イヌL-グルタミン：[redacted]% ラットL-アスパラギン：[redacted]% ラットL-グルタミン：[redacted]%			
	L-アスパラギン		L-グルタミン	
マトリックス効果、内部標準で正規化されたイヌ血漿の変動係数	低濃度標準品 [redacted]、[redacted]%	高濃度標準品 [redacted]、[redacted]%	低濃度標準品 [redacted]、[redacted]%	高濃度標準品 [redacted]、[redacted]%
マトリックス効果、内部標準で正規化されたラット血漿の変動係数	低濃度標準品 [redacted]、[redacted]%	高濃度標準品 [redacted]、[redacted]%	低濃度標準品 [redacted]、[redacted]%	高濃度標準品 [redacted]、[redacted]%
希釈の妥当性	[redacted]倍希釈 イヌL-アスパラギン：真度[redacted]%、精度[redacted]% イヌL-グルタミン：真度[redacted]%、精度[redacted]% ラットL-アスパラギン：真度[redacted]%、精度[redacted]% ラットL-グルタミン：真度[redacted]、精度[redacted]%			
安定性				
保存液の長期安定性（変化%）	[redacted]、[redacted]時間以下：L-アスパラギン[redacted]%、L-グルタミン[redacted]% [redacted]°C、[redacted]日以下：L－アスパラギン[redacted]%、L-グルタミン[redacted]%			
生物マトリックスの短期安定性	[redacted]、[redacted]時間以下におけるイヌ及びラット血漿内のL-アスパラギン			

（室温又は試料処理温度）	及びL-グルタミン：精度及び真度ともに[redacted]%以内
生物マトリックスの長期安定性（血漿及びSeraprepの等量混合物）	[redacted]℃、[redacted]日以下 イヌL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% イヌL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% [redacted]℃、[redacted]日以下 イヌL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% イヌL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% [redacted]℃、[redacted]日以下 ラットL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]%
オートサンプラー設置中の安定性（変化%）	[redacted]℃、[redacted]時間以下 イヌL-アスパラギン及びL-グルタミン：精度及び真度ともに[redacted]%以内 [redacted]℃、[redacted]時間以下 イヌL-アスパラギン及びL-グルタミン：精度及び真度ともに[redacted]%以内
調製後の安定性	抽出後[redacted]℃、[redacted]日以下 イヌL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% イヌL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]%
凍結融解の安定性	[redacted]℃、[redacted]回以下 イヌL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% イヌL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL－グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% [redacted]℃、[redacted]回以下 イヌL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% イヌL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-アスパラギン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]% ラットL-グルタミン：精度[redacted]～[redacted]%、真度[redacted]～[redacted]%

2.4　LC-MS/MS によるイヌ血漿中の L-アスパラギン定量法

報告書	15-8758 – Report NP39150 - 4.2.2.1.6
方法	HPLC-MS/MS
試料	イヌ血漿（等量のSeraprepで希釈）
分析対象	L-アスパラギン
内部標準	[redacted]標識L-アスパラギン
校正範囲	[redacted] ng/mL
定量限界（下限）	200 ng/mL、精度（変動係数）[redacted]%、真度（相対誤差）[redacted]%
バッチ内真度	相対誤差[redacted]%
バッチ内精度	変動係数[redacted]%
選択性	L-アスパラギン測定への干渉はない
キャリーオーバー	2バッチにおいて定量下限の[redacted]%超を観察（2バッチ）
干渉	分析対象と内部標準において干渉はみられない
異なるマトリックス効果	方法の信頼性に影響にしない
希釈の妥当性	希釈係数[redacted]
試料注入の室間再現精度	[redacted]時間[redacted]分まで成立（[redacted]°C）
溶血	低濃度QC及び高濃度QCにおいて最小限の干渉が検出された
安定性	イヌ血漿中L-アスパラギン： [redacted]°C、[redacted]日間 [redacted]、[redacted]時間 凍結融解[redacted]回 抽出物：[redacted]°C、[redacted]時間[redacted]分

2.5　イムノアッセイによるイヌ血漿中の抗オンキャスパー抗体の定性測定法

報告書	15-8467 – Report NP39157 - 4.2.2.1.7
方法	直接ELISA法
試料	イヌ血漿
分析対象	抗オンキャスパー抗体
カットポイント	95%カットポイント：[redacted] OD（補正率[redacted]）
陽性対照	合格（抗体価[redacted]）
相対感度	抗L-アスパラギナーゼ抗体：[redacted] ng/mL 抗PEG抗体：[redacted] ng/mL
分析内精度 分析間精度	合格 分析内精度：[redacted]～[redacted]% 分析間精度：OD応答[redacted]～[redacted]%、QC／陰性対照比[redacted]～[redacted]%
陽性対照／陰性対照	陰性対照上限：[redacted] OD 高濃度QC／陰性対照：[redacted]～[redacted] 中濃度QC／陰性対照：[redacted]～[redacted] 低濃度QC／陰性対照：[redacted]～[redacted] 定量下限QC／陰性対照：[redacted]～[redacted]
分析内精度	抗体価[redacted]
分析間精度	合格 高濃度QC[redacted]
試料の耐性	高濃度QC：[redacted] mIU/mL 低濃度QC：[redacted] mIU/mL
特異性	合格 高濃度QC：[redacted]%減少 低濃度QC：[redacted]%減少
選択性	合格 [redacted]：[redacted] [redacted]：[redacted]
イヌイムノグロブリン検出	イヌ：イムノグロブリンG及びMで検証済 ウサギ：イムノグロブリンG及びMで検証済
安定性	試料：凍結融解[redacted]回以下、[redacted]で[redacted]時間[redacted]分以内 高濃度QC及び低濃度QC：[redacted]℃、[redacted]日間

2.6　酵素活性アッセイによるイヌ血漿中の抗オンキャスパー中和抗体検出法

報告書	15-8468 – Report NP39181 - 4.2.2.1.8
方法	酵素結合活性アッセイ
試料	イヌ血漿
分析対象	抗オンキャスパー中和抗体
カットポイント	[redacted]
中和抗体曲線特性	該当せず
陽性対照	高濃度QC：希釈係数[redacted] 低濃度QC：希釈係数[redacted]
分析内精度	合格 高濃度QC：[redacted]～[redacted]% 低濃度QC：[redacted]～[redacted]%
分析間精度（%阻害）	合格 高濃度QC：[redacted]% 低濃度QC：[redacted]%
%阻害範囲	高濃度QC：[redacted]～[redacted]% 低濃度QC：[redacted]～[redacted]%
熱処理による酵素失活	熱失活により定量下限以下に減少した閾値：[redacted] mIU/mL （酵素活性は[redacted]～[redacted]%減少）
インキュベーション後の酵素活性保持	高濃度QC：[redacted]% 低濃度QC：[redacted]%
試料の耐性	合格 阻害が認められた最高濃度：[redacted] mIU/mL
希釈に対する応答	合格 熱処理前の時点で[redacted]倍希釈

3.　薬物動態試験：吸収：単回投与

3.1　薬物動態試験：吸収：単回投与

Study No.:	Abuchowski, 1984 – [PE0150533]	#7 – NP39223 - 4.2.2.2.4	#53 – NP39224 - 4.2.2.2.2	#04-2861 – NP39226 4.2.2.2.1-	#824-015[a] – NP39217 - 4.2.3.1.2
Species	BDF1 Mouse[b]	Swiss-Webster mouse	Swiss-Webster mouse	Sprague-Dawley rat	Sprague-Dawley rat
Gender (M/F)/Number of animals per group	M/12	F/15	F/12	F/5	M/8; F/8
Feeding condition	not available	not available	not available	not available	not available
Vehicle/Formulation	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
Method of Administration	i.p.	i.p., i.v., i.m.	i.m.	i.v., i.m.	i.v.
Dose (IU/kg)	≈250	260	400	26, 87, 260	0, 100, 500
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	plasma	plasma	plasma	plasma	plasma
Analyte for PK	asparaginase activity	asparaginase activity	asparaginase activity	asparaginase activity	asparaginase activity
Assay for PK	spectrophotometric	spectrophotometric	spectrophotometric	spectrophotometric	spectrophotometric
PK parameters:	$t_{1/2}$	AUC, CL[c] F^d, $t_{1/2}$	AUC, $t_{1/2}$	C_{max}, t_{max}, AUC, CL, V, F^d, $t_{1/2}$	C_{max}, t_{max}, AUC, CL, V, $t_{1/2}$
PD	No	No	No	Yes	Yes
Analyte for PD	not applicable	not applicable	not applicable	L-asparagine	L-asparagine L-glutamine
Assay for PD	not applicable	not applicable	not applicable	HPLC- [redacted]	HPLC-MS/MS

Additional Information

PBS：Phosphate buffered saline

Abuchowski, 1984 – [PE0150533]：immunisation with PEG-L-asparaginase had no effect on the clearance of PEG-L-asparaginase

Study #7 – Report NP39223：absolute bioavailability of an i m. dose of PEG-L-asparaginase was 76.2% in mouse

Study#04-2861 - Report NP39226：absolute bioavailability of an i.m. dose of PEG-L-asparaginase was about 43.0-61.0% in rats

The systemic exposures after single i.v. doses were linearly and quite proportionally related to the dose in rats in the dose range 26-500 IU/kg, linearity and over- proportionality was observed in rats after single i m. dosing in the dose range 26-260 IU/kg

a　Toxicity study used to provide toxicokinetic data

b　Non immunised and immunised animals

c　Parameter calculated after the issue of the report

d　bioavailability for extravascular administration

3.2　薬物動態試験：吸収：単回投与

Study No.:	Ho, 1988 [PE0151770]	#04-3082 – NP39178-4.2.2.2.3	#824-016[a] – NP39211 -4.2.3.1.3	Berg, 1993 [PE0150557] and NIH Study – NP39179 - 4.2.2.2.6
Species	New Zealand rabbits	Beagle dog	Beagle dog	Rhesus monkey
Gender (M/F)/Number of animals per group	M/2	F/6	F/4, M/4	M/3
Feeding condition	not available	not available	not available	not available
Vehicle/Formulation	PBS	PBS	PBS	PBS
Method of Administration	i.v.	i.v., i.m.	i.v.	i.m.
Dose (IU/kg)	40	26, 87, 260	100, 500	≈208
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	plasma	plasma	plasma	Plasma CSF
Analyte for PK	asparaginase activity	asparaginase activity	asparaginase activity	asparaginase activity
Assay	spectrophotometric	spectrophotometric	spectrophotometric	spectrophotometric
PK parameters:	AUC, CL, $t_{1/2}$	C_{max}, t_{max}, AUC, CL, Vss, F^b, $t_{1/2}$	C_{max}, t_{max}, AUC, CL, Vss, $t_{1/2}$	AUC, CL, $t_{1/2}$
PD	Yes	Yes	Yes	Yes
Analyte for PD	L-asparagine L-aspartic acid	L-asparagine	L-asparagine L-glutamine	L-asparagine
Assay for PD	spectrophotometric	HPLC-[redacted]	HPLC-MS/MS	HPLC-FL

Additional Information

Berg, 1993-[PE0150557] and NIH Study – Report NP39179：In this study PEG-L-asparaginase produced using two different suppliers of native L-asparaginase, [redacted] and [redacted] were used; PEG-L-asparaginase did not cross the blood brain barrier in monkeys.

- PEG-L-asparaginase showed an asparaginase activity $t_{1/2}$ longer compared to those observed for native L-asparaginase in all animal species tested
- The systemic exposures after single i.v. and i m. doses were linearly and quite proportionally related to the dose in dogs
- PEG-L-asparaginase administration in all species tested (rat, dog, rabbit and monkey) the plasma levels of L-asparagine rapidly dropped below the limit of quantification, and L-asparagine remained depleted until significant asparaginase activity was detected in plasma; grossly 0.1 IU/mL asparaginase activity may be considered as the cut-off for the complete L-asparagine depletion, at least in monkeys

e　Toxicity study used to provide toxicokinetic data

f　Parameter calculated after the issue of the report

3.3　薬物動態試験：吸収：単回投与：げっ歯類における PK パラメーター

Parameter	Units	Abuchowski, 1984 – [PE0150533]		Study #7 – NP39223 - 4.2.2.2.4			Study #53 NP39224 4.2.2.2.2	Study #04-2861 – NP 39226 - 4.2.2.2.1						Study #824-015 – NP39217 - 4.2.3.1.2			
Species		BDF_1 mouse		Swiss-Webster mouse			Swiss-Webster mouse	Sprague-Dawley rat						Sprague-Dawley rat			
N/dose		12 (M)		15 (F)			12 (F)	5 (F)						8 (M), 8 (F)			
PK		CA		CA			CA	CA						NCA			
Route		i.p.	i.p[a]	i.v.	i.p.	i.m.	i.m.	i.v.			i m.			i.v.			
Dose	IU/kg	250	250	260	260	260	400	26	87	260	26	87	260	100 (F)	100 (M)	500 (F)	500 (M)
Dose	IU/m^2	750	750	780	780	780	1,200	156	522	1560	156	522	1560	600	600	3,000	3,000
C_{max}	IU/mL	-	-	-	-	-	-	0.74	1.99	5.18	0.20	0.81	1.97	0.97	1.36	5.91	6.03
t_{max}	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.55	1.48	1.45	0.66	0.45	0.63	0.50
AUC_{last}	d*IU/mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,244	3,912	17,280	17,424
AUC_{INF}	d*IU/mL	-	-	42.70	40.07	32.54	36.85	1,332	4,464	12,048	574	2,472	7,344	2,952	4,104	18,672	18,360
AUC/Dose	(d*IU/mL)/ (IU/kg)	-	-	0.16	0.15	0.13	0.09	51.2	51.3	46.3	22.1	28.4	28.2	29.5	41.0	37.3	36.7
$t_{1/2}$	d	3.75	3.50	2.23	2.38	2.22	3.05	2.31	2.74	2.80	1.97	2.36	3.30	3.31	2.84	3.23	3.12
Vss or Vz	mL/kg	-	-	-	-	-	-	39.3	44.6	50.6	-	-	-	97.60	63.4	83.30	77.60
CL	mL/d/kg	-	-	0.16	-	-	-	11.76	11.52	13.44	-	-	-	20.57	14.18	16.39	16.63
CL	mL/h/kg			0.01				0.49	0.48	0.56				0.86	0.59	0.68	0.69
F	%	-	-	100	93.8	76.2	-	100	100	100	43.0	55.1	61.0	100	100	100	100

g　　Immunised mice
CA：compartmental analysis
NCA：non-compartmental analysis
M：male
F：Female

3.4　薬物動態試験：吸収：単回投与：げっ歯類における PK パラメーター

Parameter	Units	Ho, 1988 – [PE0151770]	Study #04-3082 – NP39178 - 4.2.2.2.3						Study #824-016 – NP39211 - 4.2.3.1.3				Berg, 1993 – [PE0150557] and NIH Study – NP39179 - 4.2.2.2.6	
Species		New Zealand rabbit	Beagle dog						Beagle dog				Rhesus monkey	
N/dose		2 (M)	6 (F)						4 (M and F)				3 (M)	
PK		CA	CA						NCA				CA	
Route		i.v.	i.v.			i m.			i.v.				i m.[a]	i m.[b]
Dose	IU/kg	40	26	87	260	26	87	260	100 (F)	100 (M)	500 (F)	500[c] (M)	208	208
Dose	IU/m^2	480	520	1740	5200	520	1740	5200	2000	2000	10000	10000	2500	2500
C_{max}	IU/mL	-	0.66	1.88	4.64	0.53	1.41	4.45	2.12	1.66	8.48	11.40	-	-
t_{max}	d	-	-	-	-	12.0	6.5	17.2	0.76	0.08	1.51	1.26	-	-
AUC_{last}	d*IU/mL	-	-	-	-	-	-	-	10032	8640	39840	53520	-	-
AUC_{INF}	d*IU/mL	8,155	2496	11064	24624	2832	10608	26544	14376	12648	53760	97200	53.0	51.0
AUC/Dose	(d*IU/mL)/(IU/kg)	204	96	127	95	109	122	102	144	126	108	194	0.3	0.2
$t_{1/2}$	d	5.98	4.54	7.17	6.42	6.17	8.79	6.71	7.67	8.58	5.79	11.71	5.50	6.67
Vss or Vz/F	mL/kg	-	39.5	46.8	56.0	-	-	-	48.1	56.7	51.8	50.1	-	-
CL or CL/F	mL/d/kg	2.80	6.00	4.56	6.24	-	-	-	4.08	4.70	6.00	3.14	3.92	4.08
CL or CL/F	mL/h/kg	0.12	0.25	0.19	0.26	-	-	-	0.17	0.20	0.25	0.13	0.16	0.17
F	%	100	100	100	100	114	96.0	108	100	100	100	100	-	-

h　Batch [redacted]

I　Batch [redacted]

J　one dog excluded from case sensitive parameter means (i.e. $t_{1/2}$, Vss or Vz, CL), because not reliable estimation of elimination rate constant

CA：compartmental analysis

NCA：non-compartmental analysis

M：male

F：Female

4.　薬物動態試験：吸収：反復投与

4.1　薬物動態試験：吸収：反復投与：Study #3 – Report NP39218, 4a –Report NP39220 and 4b-Report NP39221

Study No.:	**#3[a] – NP39218 - 4.2.3.2.4**	**#4a-NP39220 - 4.2.3.2.3, #4b[a] - NP39221 - 4.2.3.2.6**
Species	Wistar rat	Beagle dog
Gender (M/F)/Number of animals per group	F/3	M/1; F/1
Feeding condition	not available	not available
Vehicle/Formulation	PBS	PBS
Method of Administration	i.m.	i.v., i.m.
Dose (IU/kg)	100, 200, 400 5 times a week for 4 weeks	200; 1200 once a week for 2 weeks
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	plasma	plasma
Analyte	asparaginase activity	asparaginase activity
Assay	spectrophotometric	spectrophotometric
PK parameters:	Proof of exposure	Proof of exposure

Additional Information

Study #3-Report NP39218: Asparaginase activity accumulated in plasma from rats receiving multiple i m. PEG-L-asparaginase dosing 5 times a week for 4 consecutive weeks, also in a dose dependant fashion.

Study #4a-Report NP39220, #4b-Report NP39221: No plasma asparaginase activity accumulation was observed in dogs receiving PEG-L-asparaginase either by i.v. or i.m. administration once a week for two consecutive weeks.

PK：Toxicity study used to provide toxicokinetic data

4.2　薬物動態：吸収：反復投与：Study #3 – Report NP39218, 4a –Report NP39220 and 4b-Report NP39221

Study No.:	#15-3297 - NP39227 - 4.2.2.2.8	
Species	Dog	
Gender (M/F)/Number of animals per group	5M / 5F	
Feeding condition	not available	
Vehicle/Formulation	PBS	
Method of Administration	i.v	
Dose (IU/kg BW)	500	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	plasma	
Analyte	asparaginase activity	
Assay	PK: colourimetric mixed enzyme reaction validated method [redacted]	
PK parameters:	Proof of exposure	
Formulation	liquid	lyophilized
Analysis Time	Day 1 (single dosing of Oncaspar liquid or Oncaspar lyophilized at a dose level of 500 IU/kg BW)	
$AUC_{0\text{-}552}$ (mIU h/mL)	2953000±405245	2611000±214758
C_{max} (mIU/mL)	10018± 1300	9416± 688
$T_{1/2}$ (h)	103.5	122.9
Analysis Time	Day 36 (repeated dosing of Oncaspar liquid or Oncaspar lyophilized at a dose level of 500 IU/kg BW on day 1,15, 22, 29 and 36)	
$AUC_{0\text{-}552}$ (mIU h/mL)	4561000±648322	4350000±797663
C_{max} (mIU/mL)	19580± 2404	17480±1555
$T_{1/2}$ (h)	109.8	115.1
Assay	Binding Anti Drug Antibodies (ADAs) – anti-pegaspargase antibodies	

Study No.:	#15-3297 - NP39227 - 4.2.2.2.8			
	liquid		lyophilized	
	Single	repeated	Single	repeated
Positive/Total animals	1/10	3/10	3/10	1/10
Assay	Neutralizing Anti Drug Antibodies (NADAs) – anti-pegaspargase antibodies			
	liquid		lyophilized	
	Single	repeated	Single	repeated
	1/10	2/10	3/10	2/10

5.　薬物動態試験：分布

該当なし

6.　薬物動態試験：たん白結合

該当なし

7.　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

該当なし

8.　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

9.　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当なし

10.　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当なし

11.　薬物動態試験：推定代謝径路

該当なし

12.　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

13.　薬物動態試験：排泄

該当なし

14.　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

15.　薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

16. 薬物動態試験：その他

該当なし