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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 4
1.1　序文 4
1.1.1　原薬の概要 4
1.1.2　製剤組成 5
1.1.3　製剤開発の概要 6
1.2　分析法の概要 6
1.2.1　アスパラギナーゼ活性 6
1.2.2　アスパラギン濃度 7
1.2.3　抗薬物抗体 8
1.2.4　微小残存病変 9
2.　個々の試験結果の要約 10
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 10
4.　付録 10
5.　参考文献 11

略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti Drug Antibody	抗薬物抗体
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール

1.　背景及び概観

本剤「オンキャスパー点滴静注用 3750 単位」は、*Escherichia coli* (*E coli)* 由来の PEG 化 L-アスパラギナーゼ製剤であり、原薬の国際一般名称は Pegaspargase、本邦での一般名はペグアスパルガーゼである。L-アスパラギナーゼの作用機序は、アミノ酸であるアスパラギンを酵素的に切断して、アスパラギン酸とアンモニアにすることである。血中アスパラギンが枯渇すると、アスパラギンを合成できない白血病細胞では特に、タンパク質合成、DNA 合成、RNA 合成が阻害され、アポトーシスが誘導される。対照的に、正常細胞はアスパラギンの合成が可能であり、L-アスパラギナーゼ治療による血中アスパラギンの急速な減少の影響を受けにくい。PEG 化により L-アスパラギナーゼの酵素特性は変化しない一方で、薬物動態及び免疫原性には影響を及ぼす。

1.1　序文

1.1.1　原薬の概要

本剤は、以下の成分からなる；

・有効成分である L-アスパラギナーゼ原薬は、分子量約 35 kDa のサブユニット 4 つからなるホモテトラマーである。
・ポリエチレングリコール（PEG）：モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルコハク酸（SS- (m) PEG）は、分子量が 5 kDa よりわずかに大きい重合体（N-hydroxysuccmmide）エステルで、モノメトキシポリエチレングリコール（mPEG 又は PEG）：$CH_3(OCH_2CH_2)_nOH$ (n=l14)から構成される。
・露出したリジン残基の ε-アミノ基と L-アスパラギナーゼの N 末端ロイシンの一級アミンが反応するコハク酸スクシンイミジル（SS）リンカー

L-アスパラギナーゼは、SS リンカーを介したモノメトキシポリエチレングリコール（mPEG）の共有結合によって化学的に変化する。SS-mPEG 置換基は、タンパク質上の結合可能な（露出した）第一級アミン、リジンの εアミノ基及び N 末端ロイシンと反応する。

L-アスパラギナーゼと本剤の構造を、図 1.1:1 に示した。

本剤（図 1.1:1 右側）では、青色の領域が L-アスパラギナーゼを表し、オレンジ色の領域が PEG 分子を表している。

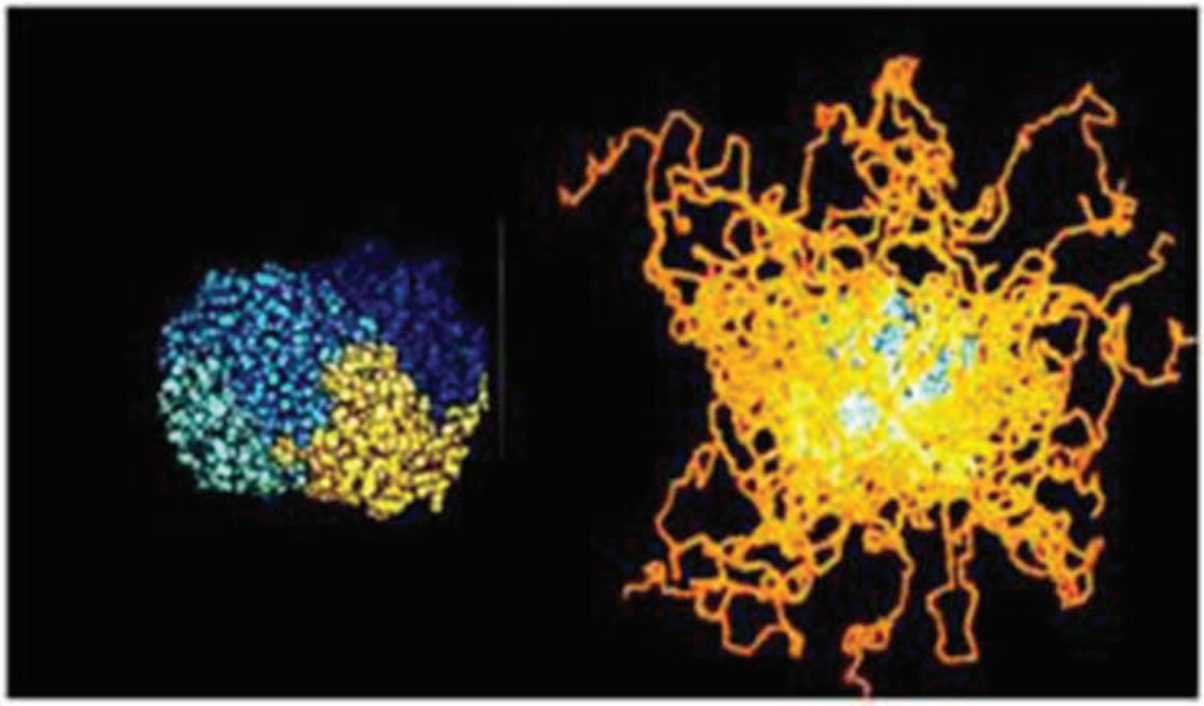


図 1.1:1　L-アスパラギナーゼ（左）と本剤（右）の構造

1.1.2　製剤組成

本剤における 2 種類の剤形（液剤及び凍結乾燥製剤）の比較を、表 1.1:1 に示した。

製造工程及び製剤開発において、当該液剤と凍結乾燥製剤間の最小限の差で同等性が示されるように設計がなされた。凍結乾燥前に、3750 U の有効成分、50 mmol/L リン酸緩衝液（リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム）及び 9%精製白糖を含有する本剤原薬 2.5 mL が、投与時に使用する約 2 倍の薬物濃度でバイアルに充填される。凍結乾燥製剤は、5.2 mL の注射用滅菌水で溶解すると、4.2%の精製白糖及びその他 3 成分（リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム）を含有する 750 U/mL の溶液で液剤の約半分量の溶液製剤となる。

表 1.1:1　本剤の 2 種類の剤形の比較

成分	液剤 (1 mL 当たりの量)	凍結乾燥製剤 (1 mL 当たりの量 溶解後)	配合目的
本剤原薬	750 U	750 U	有効成分
リン酸水素ナトリウム	1.20 mg	0.56 mg	緩衝剤
リン酸二水素ナトリウム	5.58 mg	2.58 mg	緩衝剤
塩化ナトリウム	8.50 mg	3.94 mg	等張液
精製白糖	N/A	42 mg	安定剤
水酸化ナトリウム	適量	適量	pH調整
塩酸	適量	適量	pH調整

N/A = Not applicable

1.1.3　製剤開発の概要

本剤においては、まず液体製剤（[redacted]）が、Native - L - アスパラギナーゼに対する過敏症発症後の ALL を対象とする二次治療薬として米国において 1994 年に製造販売承認された。本液体製剤は、リン酸緩衝生理食塩水により pH 7.3 に調整された無菌等張食塩水 5 mL 中に 3750 U の PEG 化 L-アスパラギナーゼを含有する（750 U/mL 溶液）単回投与バイアルに充填される無菌の等張溶液である。一方、凍結乾燥製剤（[redacted]）は、液剤の安定性を向上［使用期限が 8 カ月（液剤）から 36 カ月に延長］させるために開発された製剤であり、2017 年に EU で承認された。

本剤の原薬は、開発の初期段階において、2 種の L-アスパラギナーゼ原薬（[redacted]及び[redacted]由来）が存在していた。これら初期 L-アスパラギナーゼと現 L-アスパラギナーゼ（[redacted]）間で ICH Q5E による同等性評価が実施されており、重要な品質項目についてこれらの本質的な同等性・同質性が認められている。本剤の製剤は、上述のように、液体製剤（[redacted]）より長期の安定性を得るために、凍結乾燥製剤（[redacted]）が開発され [3.2.P.2.3]、液体及び製剤間の同等性評価が実施されている [3.2.P.2.3, 4.2.3.6.1, 4.2.3.7.7.1, 4.2.2.2.8]。

臨床試験では、上述の液体製剤と凍結乾燥製剤の 2 種の製剤が用いられた。各臨床試験で用いられた製剤種別を表 1.1:2 に示した。製剤間のバイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験は実施されていないものの、母集団薬物動態解析において薬物動態に特段の差異はみられないことが確認されている [2.7.2.3.2]。

表 1.1:2　各臨床試験で用いられた製剤種別

試験名(開発相)	剤形	試験開始 – カットオフ期間
CCG-1962 (海外第 II 相試験)	液体製剤	May 1997- Dec 2001
AALL07P4 (海外第 I/II 相試験)	液体製剤	[redacted], 2008 – [redacted], 20[redacted]
DFCI11-001(海外第 II 相試験)	液体製剤	[redacted]June, 2012 - [redacted], 20[redacted]
SHP674-201 (国内第 II 相試験)	凍結乾燥製剤	[redacted]Oct, 2019 - [redacted], 20[redacted]

1.2　分析法の概要

1.2.1　アスパラギナーゼ活性

血中アスパラギナーゼ活性は、CCG-1962 試験の研究用のネスラー試薬を使用したアンモニア法によって測定された [5.3.5.1.1_CSR addendum CCG-1962, Section II. E.]。アスパラギナーゼ又はペグアスパルガーゼを投与した患者の血清を、基質であるアスパラギンとともに定められた期間インキュベートし、アスパラギナーゼ活性を測定した。[redacted]し、ネスラー試薬との酵素反応でアンモニアの誘導体化が生じた。サンプル中のアスパラギナーゼ活性は、様々なレベルのアスパラギナーゼ又はペグアスパルガーゼを添加した対照血清から得られた検量線に基づいて計算した。分析の検量線範囲は 0.01～0.6 U/mL であった。

AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験では、アスパラギナーゼ活性は、1 段階混合酵素反応における結合活性分析によって測定した [1)]（[5.3.5.1.2_CSR AALL07P4, Section 9.5]、[redacted]

[redacted][5.3.5.1.2_CSR AALL07P4, Section 16.1.10]、[redacted][redacted][5.3.5.1.2_CSR AALL07P4, Section 16.1.10]、[5.3.5.1.3_CSR addendum DFCI 11-001, Section 8.5])。また、SHP674-201 試験では、アスパラギナーゼ活性は、酵素結合活性測定法によって測定し、現在の規制ガイドラインに基づき確認した [5.3.5.2.1_SHP674-201 CSR, Section 9.5.4]。標準、品質管理及び試料を、アスパラギン、NADH、α-ケトグルタル酸、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ及びリンゴ酸デヒドロゲナーゼを含む酵素混合物と混合した。反応混合物を 37℃で 30 分間インキュベートし、NADH の NAD +への酸化を測定した。340 nm での NADH 吸光度（ミリアンペア[mA]）の減少を時間（分）に対してプロットした。結果の傾き（mA/分）は、アスパラギナーゼ活性（Vmax）と相関した。標準曲線は、参照標準の分析証明書で定義されている既知の酵素活性に対して Vmax をプロットすることによって作成された。血漿中又は血清中の分析範囲は、AALL07P4 試験では 0.01286～0.15 U/mL、DFCI 11-001 試験では 0.025～0.25 U/mL であった。

1.2.2　アスパラギン濃度

CCG-1962 試験では、アスパラギンとグルタミンの濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で測定した [2)、3)]。血清サンプルは遊離アミノ酸を[redacted]で誘導体化して、安定した[redacted]誘導体を形成し、メタノールで抽出した。アスパラギンは逆相 HPLC によって他のアミノ酸から分離した。内部標準である L-α-アミノアジピン酸は、抽出と誘導体化の効率のためにサンプルに組み込んだ。定量化は、誘導体化されたアミノ酸と内部標準で構成される外部標準を使用したシングルポイントキャリブレーションによって行った。

AALL07P4 試験では、ヒト血漿試料及びヒト脳脊髄液試料のアスパラギン濃度は、検証済みの逆相高速液体クロマトグラフィー及びタンデム質量分析（LC/MS/MS）法を使用して、[redacted]社で測定した（[5.3.5.1.2_AALL07P4 CSR, Section 9.5.1.2]、[redacted][5.3.5.1.2_CSR AALL07P4, Section 16.1.10] 及び [redacted][5.3.5.1.2_CSR AALL07P4, Section 16.1.10])。分析範囲は 0.05 µg/mL から 10 µg/mL で、定量下限は血漿と CSF 基質でともに 0.05 µg/mL であった。分析精度は変動係数（CV）が 15%以下で、血漿と CSF 基質の両方で精確度は、基準値 85～115%（± 15%バイアス）の範囲内であった。信頼性の高いアスパラギン測定を確実にするために、AALL07P4 試験で収集された血漿及び CSF 試料は、試料収集後に 1：1 の容量で SERAPREPTM（5-スルホサリチル酸）と混合され、アスパラギン活性を阻害するために医療機関で直ちにドライアイス上で瞬間冷凍された [5.3.5.1.2_AALL07P4 CSR, Section 9.5.1.2]。

1.2.3　抗薬物抗体

（1）　従来の分析方法

CCG-1962 試験では、抗薬物抗体の測定は間接固相 ELISA 法で行われた。 患者の試料の最終的な抗薬物抗体力価は、ネガティブコントロールに対する抗薬物抗体力価の比率として表された。比率が[redacted]超は、高力価の抗薬物抗体とみなされた[4)][5.3.5.1.1_CCG-1962 CSR addendum, Section IV. B 及び Section IV. C]。

AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験用の免疫原性の分析試料については、抗薬物抗体分析報告書[redacted] [5.3.1.4.1] 及び[redacted] [5.3.1.4.2] に示した（[5.3.5.1.2_AALL07P4 CSR, Section 9.5.1.4] 及び [5.3.5.1.3_DFCI 11-001 CSR, Section 9.5.2.2]）。AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験では、抗薬物抗体及び中和抗体は、ペグアスパルガーゼ又はペグ化オボアルブミンを捕捉試薬として、HRP 標識プロテイン-L を検出試薬として使用する直接 ELISA を使用して検出した。カットポイントは、正常なヒトの血漿サンプルの 48 検体及びプールされたヒト血漿の陰性対照を、別々に 3 回測定した結果の 95%パーセンタイルで決定された（[5.3.5.1.2 AALL07P4 CSR, Section 9.5.1.4] 及び [5.3.5.1.3_DFCI 11-001 CSR, Section 9.5.2.2]）。

全ての免疫原性の試料は、抗薬物抗体の有無について検査した。分析カットポイント以上は抗薬物抗体「陽性」、カットポイント未満は抗薬物抗体「陰性」であると報告した。抗薬物抗体が陽性であると判定された試料は、さらに希釈され抗体力価を評価するために検査した。陽性のうち最大希釈率を、抗薬物抗体力価として報告した。抗体陽性試料は、酵素結合活性アッセイを使用して、中和抗体についても検査した。検査方法として、[redacted]を使用して、ヒト血漿試料中の抗薬物抗体を含む免疫グロブリンを抽出し、溶出液含有抗体を、規定された酵素活性レベルのペグアスパルガーゼ又は治験薬とインキュベートする手法を用いた。試料混合物の酵素活性は、結合酵素分析法を使用して決定した。陰性対照のアスパラギナーゼ活性を、試験試料の中和率を計算するための基準値として使用した。カットポイントは、正常なヒトの血漿サンプルの 48 検体及びプールされたヒト血漿の陰性対照を、別々に 3 回測定した結果の 95%パーセンタイルで決定された。抗薬物抗体陽性のサンプルは、中和抗体検査を実施した。カットポイント以上の試料は中和抗体陽性、カットポイント未満の資料は中和抗体陰性であると報告した。

（2）最新の分析方法

ヒトヘパリンナトリウム血漿中の抗薬物抗体の検出、特に抗 PEG 抗体に対する感度向上のための最新の分析方法については以下の通りである。

バリデーションでは、感度、最小必要希釈率、干渉（薬剤耐性）、スクリーニングカットポイント、確認試験カットポイント、試験室内及び試験室間精度、頑健性、コントロール設定、選択性、短期間及び凍結融解安定性を評価した。DFCI 11-001 試験において、[redacted]社（米国、[redacted]）により以下のバリデーションが実施され、2 件の報告が挙げられている [5.3.5.1.3_DFCI 11-001 CSR addendum, Section8.3]。

- ヒト血漿中の [redacted] ([redacted])に対する抗体検出のためのイムノアッセイのバリデーション [5.3.1.4.3]
- ヒト血漿中のオンキャスパーに対する抗体検出のためのイムノアッセイのバリデーション [5.3.1.4.4]

同様に、以下 2 報の解析レポートが参照される。

- ヒトヘパリンナトリウム血漿中の [redacted] に対する抗体の検出 [5.3.1.4.5]
- ヒトヘパリンナトリウム血漿中のオンキャスパーに対する抗体の検出 [5.3.1.4.6]

抗薬物抗体を測定するためのバイオ分析は、ルテニウム標識ヒト IgG/A/M 抗体とインキュベートし分析対象物を補足する、電気化学発光直接免疫測定法で実施した。

本分析はスクリーニング分析、確認分析、力価分析、特異的分析からなる多段階のアプローチに従い実施された。

ADA 陽性試料は抗 PEG 活性によって判定された。上記の分析により、分子全体に対する抗体と PEG 特異的エピトープに対する抗体測定が可能である。

DFCI 11-001 試験の試料について、本項に記載されたバリデーションを用いて、抗 PEG と ADA の発現について再度検出した。

1.2.4　微小残存病変

微小残存病変（MRD）は小児 ALL の予後を判断する強力な予測因子として知られており、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験にて評価した（[5.3.5.1.2_AALL07P4 CSR, Section 11.3.3.1] 及び [5.3.5.1.3_DFCI 11-001 CSR, Section 9.5.2.4]）。現在、ALL における MRD の評価には一般的に 2 つの方法が使用される。

1）リンパ芽球特異的免疫グロブリン（Ig）/T 細胞受容体（TCR）遺伝子再構成を標的とする定量的ポリメラーゼ連鎖反応技術（PCR）
2）マルチカラーフローサイトメトリー免疫表現型解析（Flow Cytometry）

Ig/TCR 再配列の定量的 PCR は一般に 100,000 細胞に 1 の感度を持っているが、白血病関連免疫表現型のフローサイトメトリーは 10,000 細胞に 1 の感度に達する可能性がある。

2 つの方法間にいくつかの不一致が存在する可能性があるが、この不一致については、以下のような PCR もしくはフローサイトメトリー評価に影響する様々な要因で説明できる可能性がある。クローン PCR マーカーの品質、正常 DNA の非特異的増幅、オリゴクローナリティ又はクローン進化、加齢又は治療に関連する骨髄 B 細胞前駆体の再生状態、及び診断と再発又は薬物誘発性免疫表現型の調節の間の免疫表現型変化等である [5)]。ただし、PCR とフローサイトメトリーによる MRD 評価を比較するための研究が行われており、フローサイトメトリーでは比較を容易にするために、MRD 陽性が 0.01%以上、陰性が 0.01%未満のカットオフが採用されている。これらの研究において、2 つの方法間で 90%を超える一致率を示し、不一致（フローサイトメトリーでは陰性の結果が得られ、PCR では陽性の結果が得られる）は、多くの場合 MRD が非常に低レ

ベル値である際において存在する。評価者は、PCR とフローサイトメトリーの結果により臨床的判断を行うべく同等であることを確認する [5)、6)]。

（1）PCR 法による定量的 MRD の検出

DFCI 11-001 試験では、骨髄及び血液の試料は、試験開始時（全ての白血病患者に必要）、寛解導入療法期の Day 18（オプション）及び寛解導入療法期 Day 32（全ての白血病患者に必要）に採取した [5.3.5.1.3 DFCI 11-001 CSR, Section 8.1]。MRD の検出は、CLIA 及び ISO 認定の臨床検査会社である[redacted]社で行われた。MRD は、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド（ASO）プライマーを使用したリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（RQ-PCR）を使用して決定され、クロノタイプ免疫グロブリン又は T 細胞受容体遺伝子の再配列を増幅した [7)]。

治験実施計画書改訂 19 版の施行時点で、主にクローンの特定に失敗したために ASO-RQPCR による「不確定」な結果（～15%）の患者の場合、MRD の検出のため代替的詳細なシークエンジング手法が、[redacted]社によって実施された [8)]。MRD の結果は、試験ごとにリスク層別化に使用された [5.3.5.1.3_DFCI 11-001, Protocol, Version date 2016 FEB 24, Section 2.4.2]。

（2）Flow Cytometry による MRD の検出

AALL07P4 試験では、骨髄の状態は、寛解導入療法期の Day 8、15、29 及び 43 に骨髄穿刺又は生検によって評価した [9)] [5.3.5.1.2_AALL07P4 CSR, Section 9.5.1.3]。MRD は、寛解導入療法期の Day 29、該当する場合は延長寛解導入療法期の Day 15（寛解導入療法期の Day 43）に評価した。MRD の検出は、6 カラーマルチパラメーターフローサイトメトリー法（Flow Cytometry Methods and Validation for MRD in AALL07P4 [5.3.5.1.2_AALL07P4 CSR, Section 9.5.1.3]）で、東海岸では[redacted]、西海岸では[redacted]の[redacted]で決定した。どちらの施設も、CLIA 認定の臨床検査施設であり、Children Oncology Group（COG）の臨床試験の MRD 検査を実施している [10)]。再発患者については、適切な COG 免疫表現型関連研究所で評価するために血液と骨髄の試料を収集した。

2.　個々の試験結果の要約

該当なし。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4.　付録

該当なし。関連する付録資料は本文中に記載した。

5. 参考文献

1) Jayaram HN, Cooney DA, Jayaram S, Rosenblum L. A Simple and Rapid Method for the Estimation of L-Asparaginase in Chromatographic and Electrophoretic Effluents: Comparison with Other Methods. Anal Biochem. 1974; 59(2): 327-46.
2) Lavi LE, Holcenberg JS, Cole DE, Jolivet J. Sensitive analysis of asparagine and glutamine in physiological fluids and cells by precolumn derivatization with phenylisothiocyanate and reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1986; 377: 155-63.
3) Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. Blood. 2002; 99(6): 1986-94.
4) Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. J Clin Oncol. 1993; 11(9): 1780-6.
5) Gaipa G, Basso G, Biondi A, Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cytometry B clin Cytom. 2013; 84(6): 359-69.
6) Chen X, Wood BL. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re. Treatment and prognosis?. Best Pract Res Clin Haematol. 2017; 30(3): 237-48.
7) Zhou J, Goldwasser MA, Li A, Dahlberg SE, Neuberg D, Wang H, et al. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. Blood. 2007; 110(5): 1607-11.
8) Faham M, Zheng J, Moorhead M, Carlton VEH, Stow P, Coustan-Smith E, et al. Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012; 120(26): 5173-80.
9) Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children’s Oncology Group Study AALL07P4. J Clin Oncol. 2014; 32(34): 3874-82.
10) Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood. 2008; 111(12): 5477-85.

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）

2.7.2　臨床薬理試験

日本セルヴィエ株式会社

目次

1.　背景及び概観 4
1.1　分析法 5
2.　個々の試験結果の要約 5
2.1　国内試験（SHP674-201 試験） 6
2.1.1　試験デザイン 6
2.1.2　薬物動態の結果 6
2.2　海外試験（CCG-1962 試験） 12
2.2.1　試験デザイン 12
2.2.2　薬物動態及び薬力学の結果 12
2.3　海外試験（AALL07P4 試験） 20
2.3.1　試験デザイン 20
2.3.2　薬物動態及び薬力学の結果 20
2.4　海外試験（DFCI 11-001 試験） 32
2.4.1　試験デザイン 32
2.4.2　薬物動態及び薬力学の結果 32
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 37
3.1　国内と海外の ALL 患者における薬物動態パラメータの比較 37
3.2　国内外の試験に関する母集団薬物動態解析 40
3.2.1　試験方法 40
3.2.2　試験結果 41
3.2.3　結論 45
3.3　消失半減期の比較 45
4.　特別な試験 46
4.1　免疫原性 46
5.　付録（薬物相互作用） 61
6.　参考文献 64

略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
AUC	Area under the curve	曲線下面積
AUMC	Area under the moment curve	モーメント曲線下面積
CAL	Calaspargase pegol	－
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NSAA	Nadir (pre-dose) serum asparaginase activity	血中アスパラギナーゼ活性最低（トラフ）値
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SAA	Serum asparaginase activity	血中アスパラギナーゼ活性値
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
Vdc	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Vss	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

1.　背景及び概観

ペグアスパルガーゼ（本剤）は、Native-L-アスパラギナーゼに、ポリエチレングリコール（PEG）を共有結合させた、PEG 化 L-アスパラギナーゼ製剤である。本剤は、ALL 患者に対する治療薬の 1 つで、寛解導入療法期に抗腫瘍薬であるビンクリスチン、シタラビン、プレドニゾロン及びメトトレキサート等と多剤併用療法で用いられる [1)]。

非臨床試験の結果から、本剤の PK は、検討した用量範囲で線形であり、クリアランス及び分布容積は小さく、分布容積がすべての動物種で血液量と同程度であり、体循環外に分布しないことが示唆された。また、本剤はサルの血液脳脊髄液関門を通過せず、胎盤関門を通過する可能性も低い。本剤の代謝及び排泄に関する情報はほとんどないが、現時点で得られている試験結果を踏まえ、本剤の尿中排泄以外の排泄機序としては、肝臓による代謝と胆汁からの排泄も否定できない一方、蛋白分解、細網内皮系及び単核食細胞系による血中からの除去が主として考えられる。

L-アスパラギナーゼは、血中アスパラギンを枯渇し、アスパラギンを合成できない白血病細胞のアポトーシスを誘導し、殺細胞効果を発揮することから、増殖において L-アスパラギンを必須とする急性リンパ性白血病（ALL）等の白血病細胞に対して増殖抑制作用を示すと考えられている [1)-4)]。

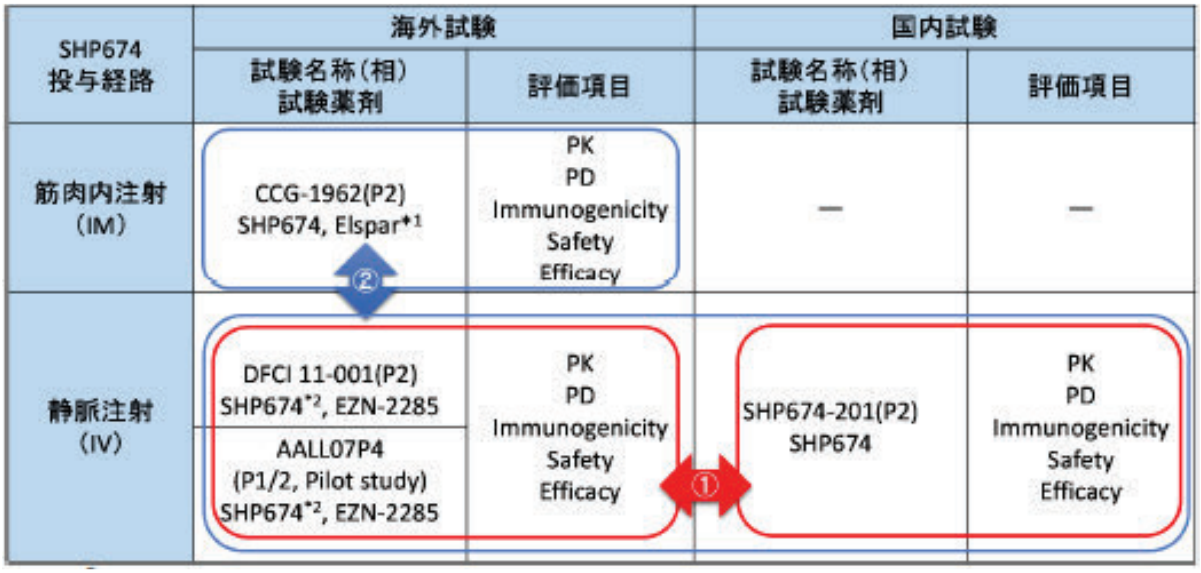
L-アスパラギナーゼ製剤（ロイナーゼ®注用、協和キリン株式会社）は、ALL 及び悪性リンパ腫の治療の第一選択療法を構成する治療薬の一つとして、本邦で広く使用されている。しかしながら、L-アスパラギナーゼ製剤は、生体内の半減期が短く、連日又は隔日の投与が必要である [5)]。また、L-アスパラギナーゼ製剤の投与により過敏症が認められた場合 [6)]や、抗 L-アスパラギナーゼ抗体が生じた場合には、それ以降の投与が困難となり、治療が完遂できなくなることが臨床上の課題である。

臨床データパッケージにおいて評価又は参考資料となる試験それぞれの位置づけを、図 1.1:1 に示した。

本剤の臨床薬理は、海外 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験）と国内 1 試験（SHP674-201 試験）の計 4 試験の結果に基づき評価した。さらに、母集団薬物動態解析による評価を実施した。

本剤の有効成分である L-アスパラギナーゼがアスパラギンを持続的に長期間枯渇するため必要な血中 L-アスパラギナーゼの最小有効濃度は、0.1 IU/mL 以上であることが示されている [7)]。したがって、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した場合には血中アスパラギンが枯渇することから、主要評価項目は、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示す被験者の割合とした。

また、国内外 4 試験の母集団薬物動態解析を、年齢及び BSA により補正した用量で、最終的なアスパラギナーゼ活性についてシミュレーションを行う形で実施した。母集団薬物動態解析の結果は以下の通りである。用量を年齢及び BSA にて補正した場合、最終的なアスパラギナーゼ活性のモデルを用いたシミュレーションによると、97%以上の日本人及び外国人が 14 日間にわたりアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示すことが示された。



*1 Elspar®：Native-L-asparginase
*2 SHP674：本剤（Oncaspar）
①：PK、PD、免疫原性、安全性、有効性 の評価結果を用いて、日本人と外国人の結果を比較する。
　また、母集団薬物動態解析による評価も実施する予定である。
②：PD、免疫原性、安全性 の結果を用いて、投与経路の違いによる影響を比較する。

図 1.1:1　臨床データパッケージにおける評価対象試験の位置づけ

1.1　分析法

すべての臨床試験で用いた生物学的分析法を、【2.7.1.1.3】に示した。

2.　個々の試験結果の要約

薬物動態/薬力学（PK/PD）を評価した試験の評価項目を、表 1.1:1 に示した。

個々の試験で共通の評価項目は、血中アスパラギナーゼ活性値 0.1 IU/mL 以上を示す被験者の割合であった。

それ以外の薬物動態として、CCG-1962 試験では、血中アスパラギナーゼ活性の推移及び血中アスパラギン濃度、AALL07P4 試験ではアスパラギナーゼ活性の推移、血中アスパラギン濃度及び血中アスパラギナーゼ活性の推移と薬物動態、DFCI 11-011 試験では血中アスパラギナーゼ活性の推移及び血中アスパラギナーゼ活性最低値（トラフ値）、SHP674-201 試験では血中アスパラギナーゼ活性の推移及び薬物動態を評価項目とした。

また、薬力学として、CCG-1962 試験では血中アスパラギナーゼ活性及び血中又は脳脊髄液中アスパラギン濃度との関連、AALL07P4 試験では血中アスパラギナーゼ活性と血中アスパラギン濃度又は脳脊髄中アスパラギン濃度との関係を評価項目とした。他の試験ではこれらの評価項目は実施されなかった。

免疫原性は、CCG-1962 試験、AALL07P4 試験、DFCI 11-011 試験及び SHP674-201 試験で抗薬

物抗体などを評価した。

薬物動態における国内外差については、ALL 患者における国内試験と海外試験成績の比較を行い評価した。

表 1.1:1　臨床薬理試験を評価した試験の評価項目

評価項目	CCG-1962 試験	AALL07P4 試験	DFCI 11-011 試験	SHP674-201 試験
薬物動態				
血中ASP活性0.1 IU/mL以上を示した被験者の割合	X	X	X	X
血中ASP活性の推移	X	X	X	X
血中アスパラギン濃度	X	X	—	—
血中ASPの薬物動態	—	X	—	X
血中ASP活性の最低値（トラフ値）	—	—	X	—
薬力学				
血中ASP活性と血中アスパラギン濃度の関係	X	X	—	—
血中ASP活性と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係	X	X	—	—
免疫原性				
抗薬物抗体などの発現割合	X	X	X	X

—：該当なし、X：実施、ASP：アスパラギナーゼ

2.1　国内試験（SHP674-201 試験）

【添付資料 5.3.5.2.1】

2.1.1　試験デザイン

SHP674-201 試験は、日本人における未治療 ALL 患者（1 歳～21 歳）を対象として、忍容性及び安全性、PK、有効性及び免疫原性を評価する第 1 パート及び PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を評価する第 2 パートから構成される多施設共同、非盲検、非対照国内第 II 相試験であった。

被験者は、投与前から寛解導入療法までの間に、総合評価に基づいたリスク分類基準に従い、標準リスク、中間リスク及び高リスク群に層別された。標準リスク及び中間リスクに分類された被験者は本剤を 3 回投与された。高リスクに分類された被験者は本剤を 8 回投与された。本剤の投与量は、BSA が「0.6 m^2 以上」では 2500 IU/m^2、「0.6 m^2 未満」では 82.5 IU/kg であった。

2.1.2　薬物動態の結果

（1）血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（寛解導入療法期）

SHP674-201 試験における寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータを表 2.1:1 に示した。

本剤の投与量別投与例数は、2500 IU/m^2 が 22 例、82.5 IU/kg が 4 例であった。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの算術平均値は、C_{max} が、2500 IU/m^2 で 1.456 IU/mL、82.5 IU/kg で 1.256 IU/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ が 2500 IU/m^2 で 404.7 h･IU/mL、82.5 IU/kg で 375.2 h･IU/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 2500 IU/m^2 で 402.0 h･IU/mL、82.5 IU/kg で

387.3 h･IU/mL、$t_{1/2}$ が 2500 IU/m^2 で 121.0 時間、82.5 IU/kg で 92.52 時間、CL が 2500 IU/m^2 で 0.006695 L/時間、82.5 IU/kg で 0.002463 L/時間、V_{ss} が 2500 IU/m^2 で 1.520 L、82.5 IU/kg で 0.5584 L であった。

t_{max} の中央値は、2500 IU/m^2 で 1.742 時間、82.5 IU/kg で 1.784 時間であった。

表 2.1:1　SHP674-201 試験：血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（寛解導入療法期）

Parameter (units)	Statistic	Treatment: 2500 IU/m^2 (BSA ≥ 0.6 m^2) (n=22)	Treatment: 82.5 IU/kg (BSA < 0.6 m^2) (n=4)
C_{max} (IU/mL)	Arithmetic Mean	1.456	1.256
	SD	0.38402	0.14592
	CV%	26.4	11.6
t_{max} (h)	Median	1.742	1.784
	Range	1.42, 48.55	1.63, 5.00
$AUC_{0\text{-}t}$ (h･IU/mL)	Arithmetic Mean	402.0	375.2
	SD	92.837	51.628
	CV%	23.1	13.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h･IU/mL)	Arithmetic Mean	405.4 [a]	387.3
	SD	85.753	55.135
	CV%	21.2	14.2
$t_{1/2}$ (h)	Arithmetic Mean	121.0 [b]	92.52
	SD	100.16	22.964
	CV%	82.7	24.8
CL (L/h)	Arithmetic Mean	0.006695 [a]	0.002463
	SD	0.0034763	0.00039535
	CV%	51.9	16.0
V_{ss} (L)	Arithmetic Mean	1.520 [a]	0.5584
	SD	0.84159	0.059550
	CV%	55.4	10.7

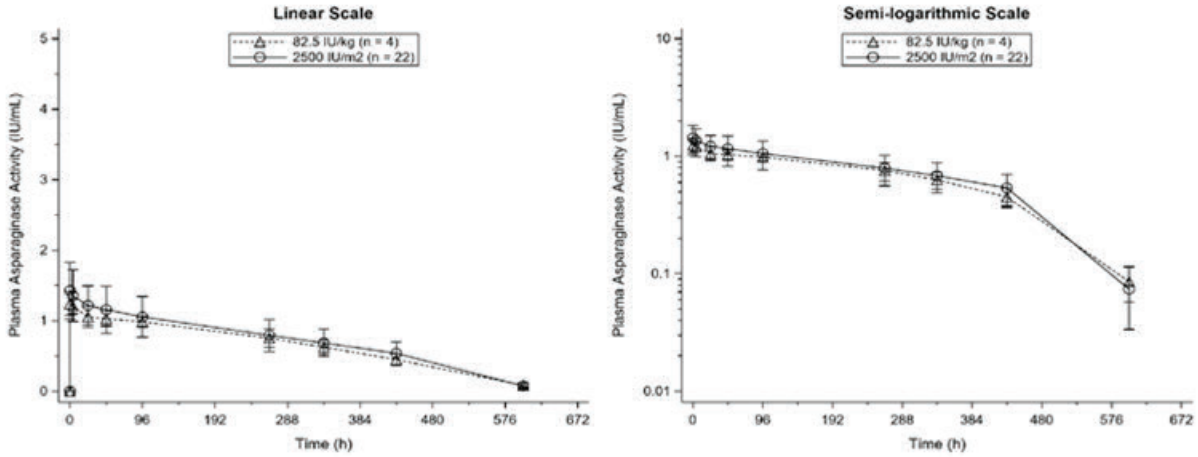
Note: n = number of subjects with available data; CV% = coefficient of variation; SD = standard deviation.
[a]: n=19; [b]: n=21.
引用元：SHP674-201 試験　Table 16

（2）血中アスパラギナーゼ活性の推移

用量別及びパート別寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の時間推移を、それぞれ図 2.1:1 及び図 2.1:2 に示した。

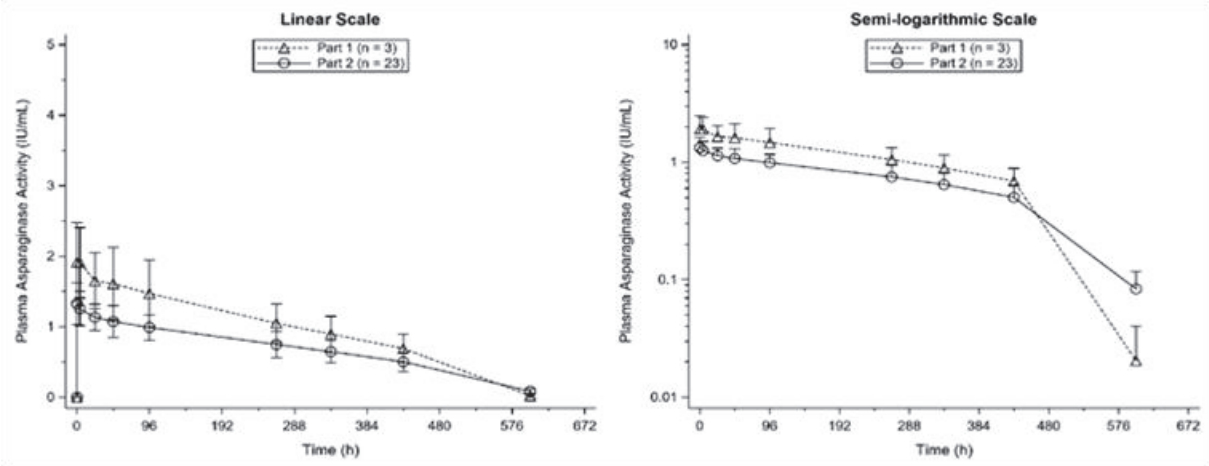
本剤を 90 分間の点滴静脈内投与後、血中アスパラギナーゼ活性の平均値は、多相性の消失を示し、両投与量（2500 IU/m^2、82.5 IU/kg）とも 1 例（被験者番号 [redacted]、2500 IU/m^2）を除き、投与 25 日後（600 時間）まで定量が可能であった。

血中アスパラギナーゼ活性の最大値は、投与終了約 5 分後で到達した。血中アスパラギナーゼ活性の平均値の時間推移は、両投与量（BSA が「0.6 m^2 未満」の 82.5 IU/kg と「0.6 m^2 以上」の 2500 IU/m^2）で同様であった。第 2 パートの血中アスパラギナーゼ活性の平均値では時間推移は、標準偏差（SD）が第 1 パートと重なりがみられ、パート間で確認された差は僅かであった。



引用元：SHP674-201 試験　Figure 3

図 2.1:1　SHP674-201 試験：用量別寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の推移



引用元：SHP674-201 試験　Figure 4

図 2.1:2　SHP674-201 試験：パート別寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の推移

（3）血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

1）第 2 パート

第 2 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合（FAS）を、表 2.1:2 に示した。

第 2 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、100.0%（23/23 例）であった。

表 2.1:2　SHP674-201 試験：第 2 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

	Part 2 (N=23)
血中アスパラギナーゼ活性が≥0.1 IU/mL を示した被験者数	23
評価例数	23
血中アスパラギナーゼ活性が≥0.1 IU/mL を示した割合	100.0 (85.2, 100.0)

CI = 信頼区間（Confidence Interval）
Note:既定の活性値を示した被験者の割合は SHP674-201 試験の初回投与後 14 日間（336 時間）で血中アスパラギナーゼ活性を測定した被験者数に基づく.
Note:クロッパー・ピアソン法を用いた両側 95%信頼区間
Note:被験者は SHP674-201 試験の初回投与後から 14 日間にわたり血中アスパラギナーゼ活性を測定した者に限られる
引用元：SHP674-201 試験　Table 12

2）第 1 パート

第 1 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を、表 2.1:3 に示した。

第 1 パートの寛解導入療法期における本剤初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、100.0%（3/3 例）であった。

表 2.1:3　SHP674-201 試験：第 1 パートの寛解導入療法期における初回投与 14 日後の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

	Part 1 (N=3)
FAS 血中アスパラギナーゼ活性値が≥0.1 IU/mL を示した被験者数	3
評価例数	3
血中アスパラギナーゼ活性値が≥0.1 IU/mL を示した割合	100.0 (29.2, 100.0)

Abbreviations: CI =信頼区間（Confidence Interval）
Note: 既定の活性値を示した被験者の割合は 14 日目で血中アスパラギナーゼ活性を測定した被験者数に基づく
Note: Clopper Pearson 法を用いた両側 95%信頼区間
引用元：SHP674-201 試験　Table 14

（4）各時点の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

第 2 パートの各時点の寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上又は 0.1 IU/mL 未満を示した被験者の割合を、表 2.1:4 に示した。

第 2 パートの寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤投与前で 0.0%（0/23 例）、本剤投与 5 分後 100%（22/22 例）、投与 4 時間後から投与 14 日後まで 100.0%（23/23 例）、投与 18 日後 95.5%（21/22 例）、投与 25 日後 50.0%（11/22 例）であった。

第 2 パートの再寛解導入療法 I 期（WEEK22）及び II 期（WEEK37）の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、それぞれ本剤投与前で 0.0%及び 0.0%、本剤投与 11

日後 90.0%（18/20 例）及び 94.4%（17/18 例）、投与 14 日後 85.0%（17/20 例）及び 94.4%（17/18 例）、投与 25 日後 60.0%（12/20 例）及び 61.1%（11/18 例）であった。

表 2.1:4　SHP674-201 試験：第 2 パートの各時点の寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上又は 0.1 IU/mL 未満を示した被験者の割合（FAS）

Response Visit		n/m	Part 2 (N=23) Proportion (95% CI)
Subject with a plasma asparaginase activity of ≥0.1 IU/mL			
WEEK 2	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 1 (5 mins after end of SHP674administration)	22/22	100.0 (84.6, 100.0)
	Day 1 (4 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 1 (24 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 2 (48 hours after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 4 (4 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 14 (14 days after end of SHP674administration)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 18 (18 days after end of SHP674administration)	21/22	95.5 (77.2, 99.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674administration)	11/22	50.0 (28.2, 71.8)
WEEK 22	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/20	0.0 (0.0, 16.8)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	18/20	90.0 (68.3, 98.8)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	17/20	85.0 (62.1, 96.8)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	12/20	60.0 (36.1, 80.9)
WEEK 37	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	0/18	0.0 (0.0, 18.5)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	17/18	94.4 (72.7, 99.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	11/18	61.1 (35.7, 82.7)
End of Treatment		1/21	4.8 (0.1, 23.8)

表 2.1:4　SHP674-201 試験：第 2 パートの各時点の寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上又は 0.1 IU/mL 未満を示した被験者の割合（FAS）（続き）

Response Visit		n/m	Part 2 (N=23) Proportion (95% CI)
Subject with a plasma asparaginase activity of <0.1 IU/mL			
WEEK 2	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	23/23	100.0 (85.2, 100.0)
	Day 1 (5 mins after end of SHP674administration)	0/22	0.0 (0.0, 15.4)
	Day 1 (4 hours after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 1 (24 hours after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 2 (48 hours after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 4 (4 days after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 11 (11 days after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 14 (14 days after end of SHP674administration)	0/23	0.0 (0.0, 14.8)
	Day 18 (18 days after end of SHP674administration)	1/22	4.5 (0.1, 22.8)
	Day 25 (25 days after end of SHP674administration)	11/22	50.0 (28.2, 71.8)
WEEK 22	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	20/20	100.0 (83.2, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	2/20	10.0 (1.2, 31.7)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	3/20	15.0 (3.2, 37.9)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	8/20	40.0 (19.1, 63.9)
WEEK 37	Day 1 (Pre-dose of SHP674)	18/18	100.0 (81.5, 100.0)
	Day 11 (11 days after end of SHP674 administration)	1/18	5.6 (0.1, 27.3)
	Day 14 (14 days after end of SHP674 administration)	1/18	5.6 (0.1, 27.3)
	Day 25 (25 days after end of SHP674 administration)	7/18	38.9 (17.3, 64.3)
End of Treatment		20/21	95.2 (76.2, 99.9)

Abbreviations: CI =信頼区間（Confidence Interval）

Note: n =反応を示した被験者数、m = 各測定時点の血中アスパラギナーゼ活性を測定した被験者数、Proportion = 血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合。.

Note: Clopper Pearson 法を用いた両側 95%信頼区間

Note: COVID-19 ワクチン接種後に評価された再寛解導入療法期のデータは解析除外した。

引用元：SHP674-201 試験　Table 13

2.2　海外試験（CCG-1962 試験）

【添付資料 5.3.5.1.1】

2.2.1　試験デザイン

CCG-1962 試験は、未治療標準リスク ALL 小児患者（1 歳～9 歳）を対象に、本剤と L-アスパラギナーゼ（L-ASP）の PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を比較するため、多施設共同、非盲検無作為で実施した海外第 II 相試験であった。本試験では、本剤及び L-ASP を筋肉内投与した。1 歳から 9 歳の被験者 118 例を無作為に本剤群と L-ASP 群の 2 群に割り付けた。本剤群では本剤 2500 IU/m^2 を寛解導入療法期の 3 日目と遅延強化療法期の I 期及び II 期の 3 日目に計 3 回筋肉内投与した。L-ASP 群では L-ASP 6000 IU/m^2 を寛解導入療法期に週 3 回計 9 回、遅延強化療法期の I 期及び II 期に各 6 回の計 21 回筋肉内投与した。

2.2.2　薬物動態及び薬力学の結果

（1）療法期別血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

療法期別に、血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合を表 2.2:1 に示した。

血中アスパラギナーゼ活性 0.03 IU/mL 超を示した被験者の割合は、寛解導入療法期 Day 21 では、本剤群 92.3%（24/26 例）、L-ASP 群 85.0%（17/20 例）、遅延強化療法 I 期 Day 21 では本剤群 92.9%（13/14 例）、L-ASP 群 50.0%（4/8 例）、遅延強化療法 II 期 Day 21 では本剤群 90.0%（9/10 例）、L-ASP 群 20.0%（1/5 例）であった。

血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、寛解導入療法期 Day 21 では、本剤群 92.3%（24/26 例）、L-ASP 群 85.0%（17/20 例）、遅延強化療法 I 期 Day 21 では本剤群 92.9%（13/14 例）、L-ASP 群 50.0%（4/8 例）、遅延強化療法 II 期 Day 21 では本剤群 90.0%（9/10 例）、L-ASP 群 20.0%（1/5 例）であった。

寛解導入療法期 Day 28 では、血中アスパラギナーゼ活性 0.03 又は 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、それぞれ本剤群 25.0%（1/4 例）及び 25.0%（1/4 例）、L-ASP 群 0.0%（0/2 例）及び 0.0%（0/2 例）であった。

表 2.2:1　CCG-1962 試験：療法期別血中アスパラギナーゼ活性 0.03 及び 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

Limit	Phase	Day on Study	PEG-ASNase n/N (%)		nASNase n/N (%)	
Above 0.03 IU/mL	Induction	Days 20-28	36/41	(87.8)	40/46	(87.0)
		Day 20	5/5	(100.0)	12/12	(100.0)
		Day 21	24/26	(92.3)	17/20	(85.0)
		Day 22	6/6	(100.0)	11/12	(91.7)
		Day 28	1/4	(25.0)	0/2	(0.0)
	Delayed Intensification Phase 1	Days 20-22	19/21	(90.5)	6/24	(25.0)
		Day 20	3/4	(75.0)	1/ 5	(20.0)
		Day 21	13/14	(92.9)	4/ 8	(50.0)
		Day 22	3/3	(100.0)	1/11	(9.1)
	Delayed Intensification Phase 2	Days 20-22	14/15	(93.3)	5/18	(27.8)
		Day 20	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)
		Day 21	9/10	(90.0)	1/5	(20.0)
		Day 22	2/2	(100.0)	2/10	(20.0)
Above 0.1 IU/mL	Induction	Days 20-28	36/41	(87.8)	40/46	(87.0)
		Day 20	5/5	(100.0)	12/12	(100.0)
		Day 21	24/26	(92.3)	17/20	(85.0)
		Day 22	6/6	(100.0)	11/12	(91.7)
		Day 28	1/4	(25.0)	0/2	(0.0)
	Delayed Intensification Phase 1	Days 20-22	19/21	(90.5)	6/24	(25.0)
		Day 20	3/4	(75.0)	1/5	(20.0)
		Day 21	13/14	(92.9)	4/8	(50.0)
		Day 22	3/3	(100.0)	1/11	(9.1)
	Delayed Intensification Phase 2	Days 20-22	14/15	(93.3)	5/18	(27.8)
		Day 20	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)
		Day 21	9/10	(90.0)	1/5	(20.0)
		Day 22	2/2	(100.0)	2/10	(20.0)

nASNase：L-ASP、PEG-ASNase：本剤
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Table 4

（2）本剤の血中アスパラギナーゼの活性の推移

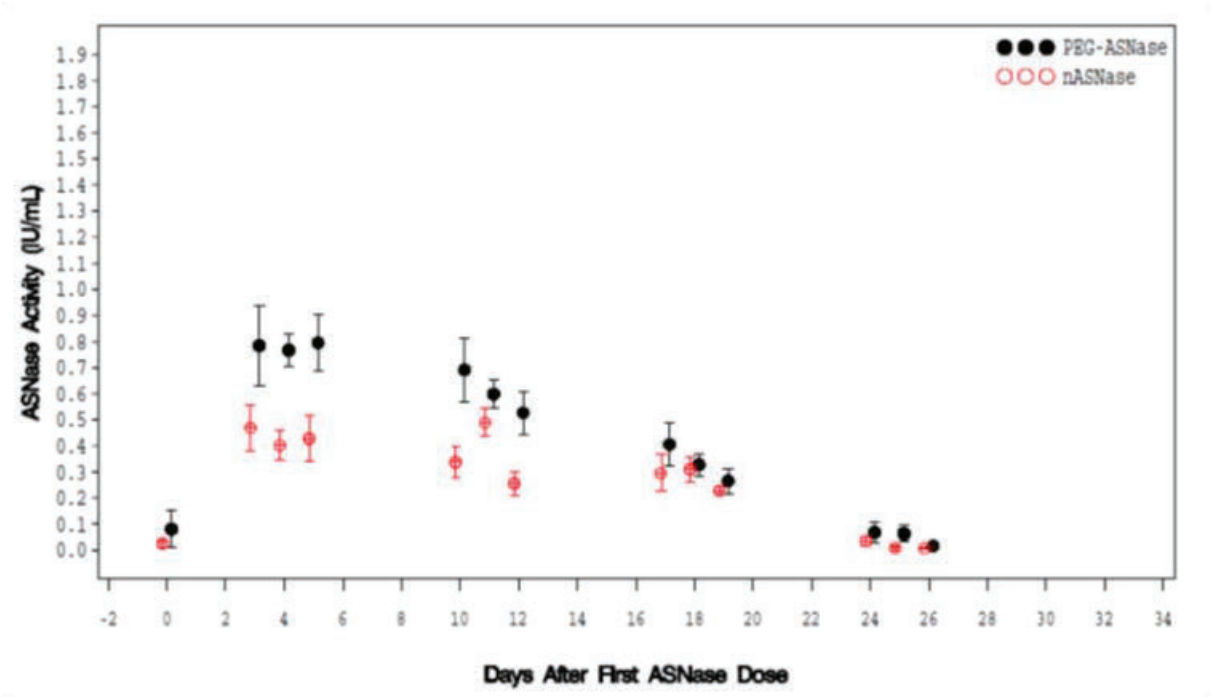
1）寛解導入療法期

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性の時間的推移を図 2.2:1 に示した。

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性は、本剤の筋注により投与 5 日後に最高値を示し、その平均値は 1 IU/mL であった。コンパートメントモデルを用いたところ筋肉注射部位からの吸収及び血中からのアスパラギナーゼの消失は、1-コンパートメントモデルが最も良く当てはまった。同モデルによる解析にて筋肉注射部位からの吸収半減期は 1.7 日であり、本剤の消失半減期は 5.55 日（132 時間）であった（表 2.2:2）。1-コンパートメントモデルを用いた母集団解析により、見かけ上の中枢コンパートメントの分布容積（Vdc）は 1.5 L/m^2 であった。モーメント解析により、曲線下面積（AUC）は 14.7 IU/mL･d、1 次モーメント時間曲線下面積（AUMC）は 161 IU/mL･d^2、平均滞留時間（MRT）は 10.95 日、モーメント消失半減期は 7.5 日であった。モー

メント解析及び 1-コンパートメントモデルにより算出されたクリアランスは、各々0.169 及び 0.18 L/m^2/日であった。MRT とクリアランスの関連性から推定された定常状態における分布容積（Vss）は、1.86 L/m^2 から 1.97 L/m^2 の範囲であった。別の解析による分布容積の平均値は、1.5 L/m^2 であった。

L-ASP 筋肉内注射後の血中アスパラギナーゼ消失半減期は、寛解導入療法期、遅延強化療法 I 期及び II 期で、それぞれ 1.8 日、1.5 日及び 1.5 日であった。



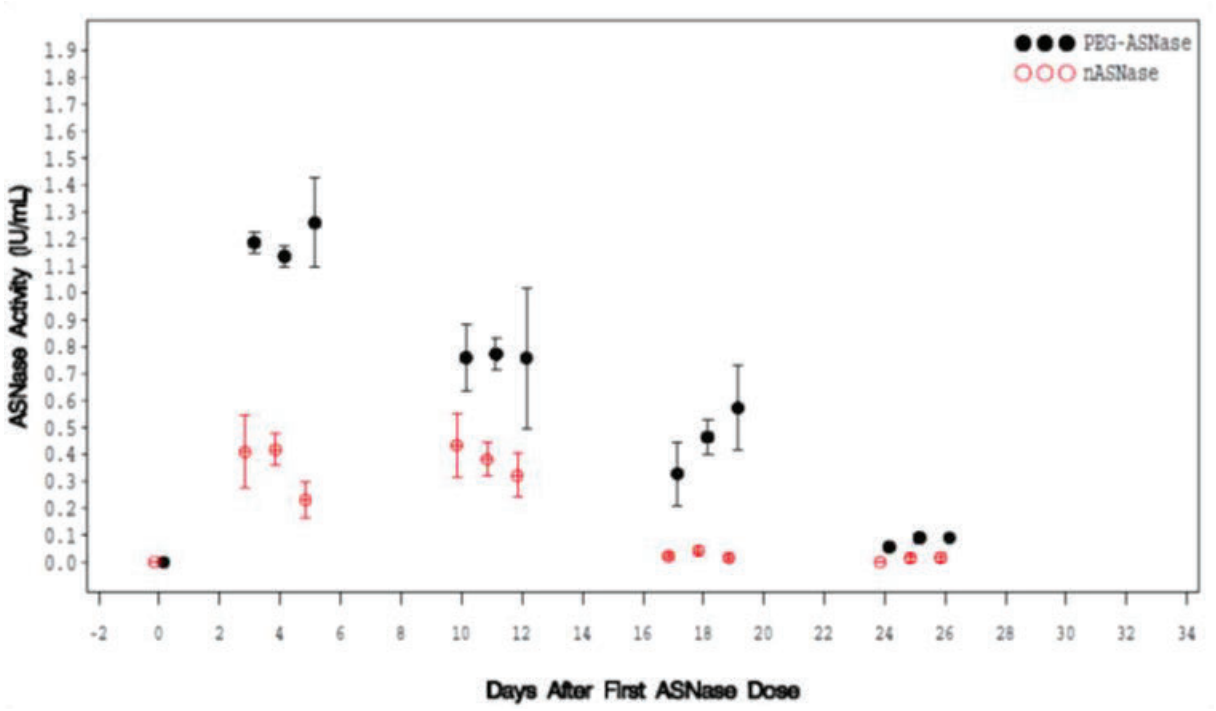
PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
Day from first dose plus or minus one day (days on which most samples were collected)
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 4.1

図 2.2:1　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性の時間推移

2）遅延強化療法 I 期

遅延強化療法 I 期の血中アスパラギナーゼ活性の時間推移を図 2.2:2 に示した。

遅延強化療法 I 期の血中アスパラギナーゼ活性値は、本剤群の方が L-ASP 群よりも大きかった。



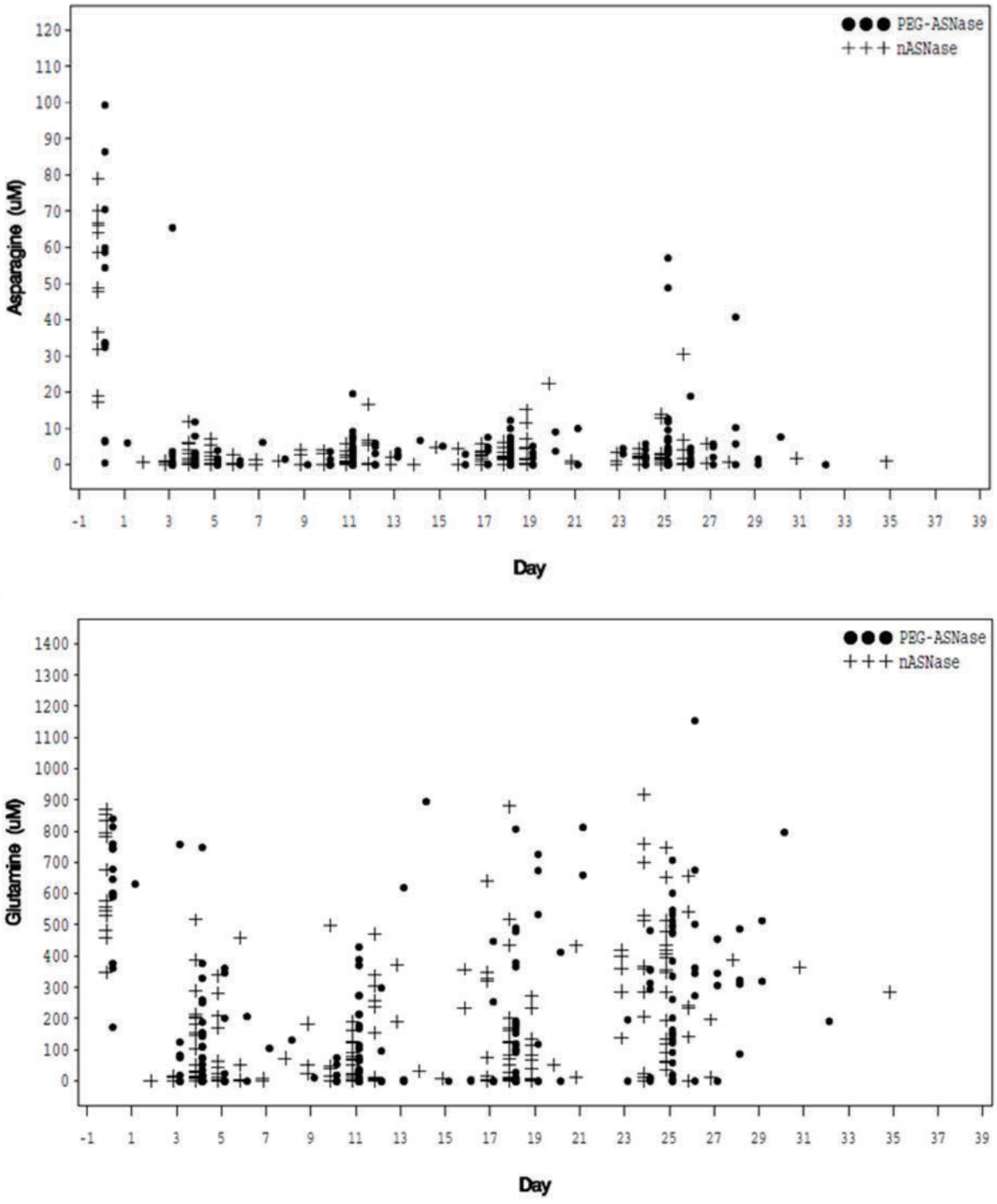
PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
Day from first dose plus or minus one day (days on which most samples were collected)
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 4.1

図 2.2:2　CCG-1962 試験：遅延強化療法 I 期の血中アスパラギナーゼ活性の時間推移

（3）血中アスパラギン及びグルタミン濃度

寛解導入療法期の血中アスパラギン及びグルタミン濃度の経時変化を、図 2.2:3 に示した。

血中アスパラギン濃度は、アスパラギナーゼ初回投与 4 日後までに急速に低下し、約 3 週間低値を維持した。血中アスパラギン濃度の平均値は、本剤群の方が L-ASP 群に比べ、若干高かった。血中グルタミン濃度も、寛解導入療法期の初回投与後 2 週間の間は低値を示した。



PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 2.3、Figure 2.4

図 2.2:3　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギン及びグルタミン濃度の経時変化

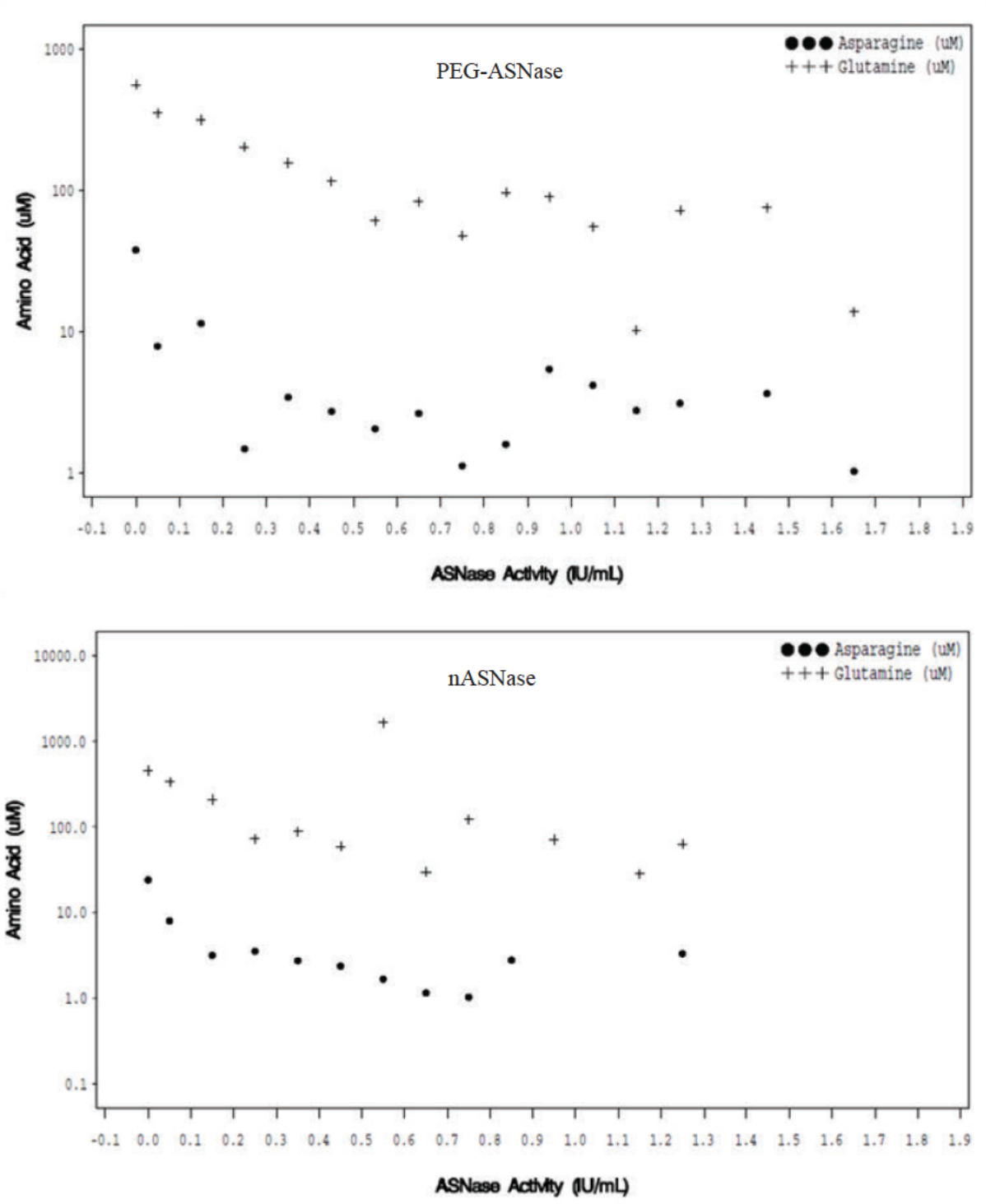
（4）寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性とアスパラギン又はグルタミン濃度

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性とアスパラギン又はグルタミンとの関連性を図 2.2:4 に示した。

寛解導入療法期の投与前の血中アスパラギン濃度（平均値±標準誤差）は、本剤群 44.27 ± 30.69 μM、L-ASP 投与群で 49.04 ± 20.28 μM であった。

大多数の患者において、血中アスパラギン濃度は、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超の場合、3 μM 未満に低下した。各酵素の標本では、血中アスパラギナーゼ活性の増加とともに、血中アスパラギン濃度は僅かに低下し、アスパラギナーゼ活性と血中アスパラギン濃度との間に相関が認められた。

治験薬投与後に、血中アスパラギナーゼ活性と血中グルタミン濃度との間に強い相関が認められた。血中グルタミン濃度は、血中アスパラギナーゼ活性 0.4 IU/mL 超の場合、140 μM 未満に低下した。



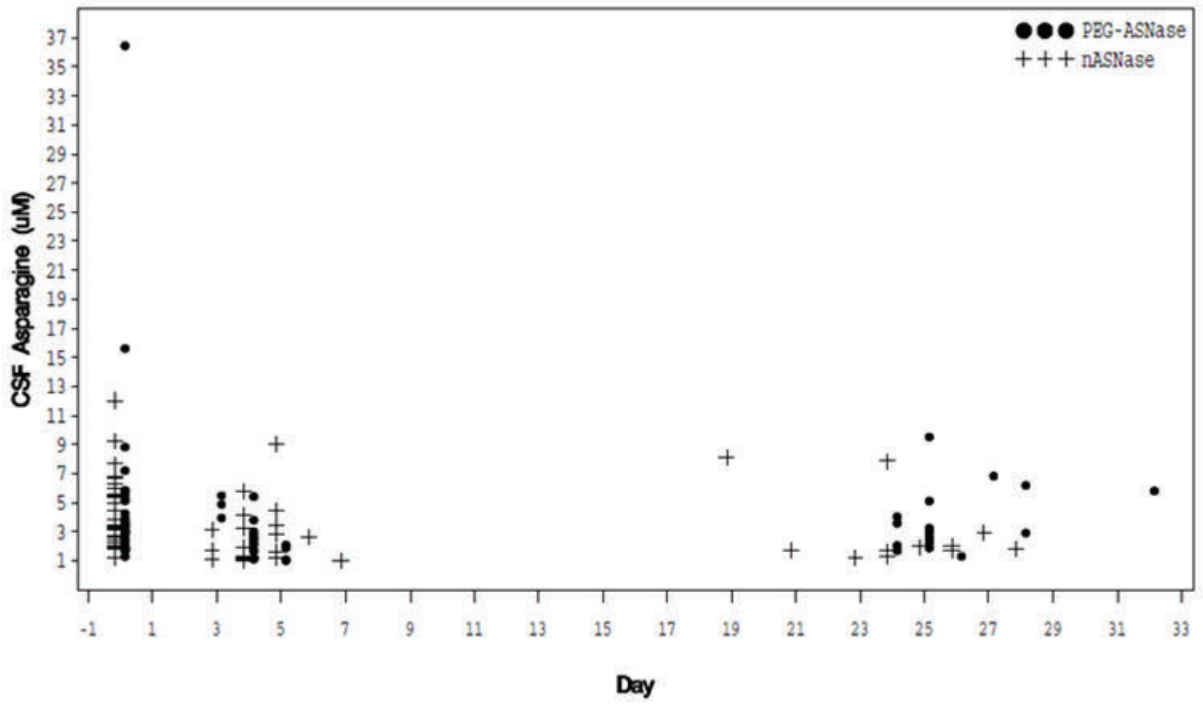
Pegaspargase：本剤 、nASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 6

図 2.2:4　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼとアスパラギン又はグルタミンとの関連性

（5）寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移

寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移を図 2.2:5 に示した。

寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の中央値は、本剤群では投与前 2.3 μM、Day 7 及び Day 28（投与 4 日及び 25 日後）で各々1.1 μM 及び 0.6 μM に低下した。同様に、L-ASP 群では投与前 2.8 μM、Day 7 及び Day 28（投与 4 日及び 25 日後）で各々1.0 μM 及び 0.3 μM に低下した。治療期間中に脳脊髄液中アスパラギン濃度に変化はみられなかったことから、脳脊髄液中アスパラギン酸濃度に起因する神経毒性はないことが示された。



PEG-ASNase：本剤 、nASNase：L-ASP
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Figure 3.3

図 2.2:5　CCG-1962 試験：寛解導入療法期の脳脊髄液中アスパラギン濃度の時間推移

（6）療法期別の薬物動態パラメータ

本剤の療法期別の PK パラメータを、表 2.2:2 に示した。本剤の $T_{1/2}$ の平均値は、寛解導入療法期で 5.79 日、遅延強化療法 I 期で 5.90 日、遅延強化療法 II 期で 5.55 日であった。

表 2.2:2　CCG-1962 試験：本剤の時期別の PK パラメータ

Parameter	Induction (n=34)	DI-I (n=23)	DI-II (n=27)
λz ($days^{-1}$)	0.1196 (50.6)	0.1174 (54.1)	0.1249 (51.5)
$T_{1/2}$ (days)	5.79 (294.5)	5.90 (98.5)	5.55 (84.0)

Mean (CV%). Induction：寛解導入療法期、DI-I：遅延強化療法 I 期、DI-II：遅延強化療法 II 期
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix Table 2

2.3　海外試験（AALL07P4 試験）

【添付資料 5.3.5.1.2】

2.3.1　試験デザイン

AALL07P4 試験は、未治療の高リスク ALL 患者（1 歳以上 31 歳未満）を対象に、本剤及び calaspargase pegol（CAL）の PK/PD、有効性、安全性及び免疫原性を評価する多施設共同、非盲検、無作為化比較海外第 I/II 相試験であった。本試験では、本剤及び CAL を静脈内投与した。

なお、calaspargase pegol は本邦未承認製剤である。

2.3.2　薬物動態及び薬力学の結果

（1）血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータ（寛解導入療法期）

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性値の薬物動態パラメータを、表 2.3:1 に示した。

寛解導入療法期における単回投与後の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} が本剤群 1491 mIU/mL、CAL-L 群（2100 IU/m^2）1237 mIU/mL、CAL-H 群（2500 IU/m^2）1577 mIU/mL、T_{max} が本剤群 1.25 時間、CAL-L 群 1.17 時間、CAL-H 群 1.17 時間、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ が本剤群 14800 mIU·day/mL、CAL-L 群 13750 mIU·day/mL、CAL-H 群 16450 mIU·day/mL、$T_{1/2}$ が本剤群 4.440 日、CAL 群はともに 13.75 日、CL が本剤群 0.1990 L/日、CAL-L 群 0.1395 L/日、CAL-H 群 0.1335 L/日、Vss が本剤群 1.750 L、CAL-L 群 2.985 L、CAL-H 群 2.350 L であった。

いずれの投与群でも、T_{max} は投与後約 1 時間であった。$AUC_{(0\text{-}25d)}$ は、各投与群間で類似していた。

表 2.3:1　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の単回投与後の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ

		Calaspargase Pegol		Oncaspar
Phase Parameter	**Statistics**	**2100 IU/m^2 (N=67)**	**2500 IU/m^2 (N=43)**	**2500 IU/m^2 (N=47)**
C_{max} (mIU/mL)	n	66	43	47
	Median	1236.515	1577.490	1490.720
	Min, Max	750.13, 2517.52	1068.31, 2639.67	915.02, 2906.25
T_{max} (hr)	n	66	43	47
	Median	1.170	1.170	1.250
	Min, Max	0.08, 49.25	0.98, 96.92	0.97, 26.00
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU·day/mL)	n	66	42	46
	Median	13750	16450	14800
	Min, Max	5080, 21700	7460, 28800	9040, 25300
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU·day/mL)	n	64	42	46
	Median	18450	25200	15500
	Min, Max	5750, 52100	10400, 44200	9170, 37800
$T_{1/2}$ (day)	n	64	42	46
	Median	13.75	13.75	4.440
	Min, Max	4.08, 40.8	2.47, 50.0	3.25, 15.4

表 2.3:1　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の単回投与後の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（続き）

		Calaspargase Pegol		Oncaspar
Phase Parameter	Statistics	2100 IU/m^2 (N=67)	2500 IU/m^2 (N=43)	2500 IU/m^2 (N=47)
CL (L/day)	n	64	42	46
	Median	0.1395	0.1335	0.1990
	Min, Max	0.0386, 1.00	0.0360, 0.586	0.0305, 0.581
Vss (L)	n	64	42	46
	Median	2.985	2.350	1.750
	Min, Max	0.703, 10.9	0.820, 15.9	0.394, 5.26

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 16

（2）寛解導入療法期の薬物動態パラメータの比較

寛解導入療法期の薬物動態パラメータの比較を表 2.3:2 に示した。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の各薬物動態パラメータの CAL-L／本剤又は CAL-H／本剤の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、C_{max} で各々0.8113（0.7556～0.8712）及び 0.9957（0.9216～1.0756）、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ で各々0.8986（0.8321～0.9703）及び 1.0840（1.0037～1.1707）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ で各々1.2013（1.0861～1.3287）及び 1.5136（1.3747～1.6664）であった。

寛解導入療法期に本剤又は CAL を 2500 IU/m^2 投与したときの血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータは、C_{max} がほぼ同程度であったが、本剤群に比べて CAL-H 群では、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ が約 1.1 倍高く、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ が約 1.5 倍高かった。CAL は、本剤と比べ長い半減期と低い CL を有するため、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ においては本剤を大きく上回ったと考えられる。

表 2.3:2　AALL07P4 試験：寛解導入療法期の薬物動態パラメータの比較

Phase/ Parameter (unit)	Grouping per Actual Treatment Received (IU/m^2)	n	Geometric Mean[a]	Ratio of Geometric Means (%)[a]	90% Confidence Interval (%) [a] (Lower, Upper)
C_{max} (mIU/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	66	1264.465	81.13	(75.56, 87.12)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	43	1551.780	99.57	(92.16, 107.56)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	47	1558.557		
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU·day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	66	13380	89.86	(83.21, 97.03)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	42	16140	108.40	(100.37, 117.07)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	46	14890		
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU·day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	64	18990	120.13	(108.61, 132.87)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	42	23930	151.36	(137.47, 166.64)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	46	15810		

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
被験者 [redacted] には寛解導入療法期において投与日時の記録が無かったため、この解析からは本被験者のデータを削除した
a：幾何平均、幾何平均の比及び本剤に対する CAL の 2100 IU/m^2 又は 2500 IU/m^2 の 90%信頼区間は、固定因子として年齢効果を考慮に入れながら対数変換した一般化線形混合モデルから算出した
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 17

（3）血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ（地固め療法期）

地固め療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータを、表 2.3:3 に示した。

地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態パラメータの中央値は、C_{max} が本剤群 1494.69 mIU/mL、CAL-L 群 1242.63 mIU/mL、CAL-H 群 1574.96 mIU/mL、T_{max} が本剤群 1.630 時間、CAL-L 群 1.875 時間、CAL-H 群 1.220 時間、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ が本剤群 18500 mIU·day/mL、CAL-L 群 17000 mIU·day/mL、CAL-H 群 21350 mIU·day/mL、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ が本剤群 19600 mIU·day/mL、CAL-L 群 22500 mIU·day/mL、CAL-H 群 25900 mIU·day/mL、CL が本剤群 0.1730 L/日、CAL-L 群 0.1330 L/日、CAL-H 群 0.09670 L/日、Vss が本剤群 1.545 L、CAL-L 群 2.730 L、CAL-H 群 2.350 L であった。

表 2.3:3　AALL07P4 試験：地固め療法期の血中アスパラギナーゼの薬物動態パラメータ

		Calaspargase Pegol		Oncaspar
Phase Parameter	**Statistics**	**2100 IU/m^2 (N=67)**	**2500 IU/m^2 (N=43)**	**2500 IU/m^2 (N=47)**
C_{max} (mIU/mL)	n	36	21	31
	Median	1242.630	1574.960	1494.690
	Min, Max	961.19, 2251.58	1108.07, 2616.73	618.90, 1999.73
T_{max} (hr)	n	36	21	31
	Median	1.875	1.220	1.630
	Min, Max	0.17, 163.92	1.02, 25.17	1.08, 49.00
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU·day/mL)	n	35	20	30
	Median	17000	21350	18500
	Min, Max	2450, 26200	3360, 32500	5460, 25700
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (mIU·day/mL)	n	9	3	26
	Median	22500	25900	19600
	Min, Max	4670, 40800	3970, 36200	6830, 26500
CL (L/day)	n	9	3	26
	Median	0.1330	0.09670	0.1730
	Min, Max	0.0360, 0.576	0.0540, 1.57	0.0626, 0.492
Vss (L)	n	9	3	26
	Median	2.730	2.350	1.545
	Min, Max	0.732, 5.01	0.909, 10.1	0.577, 6.42

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
PK 試料を定量分析から除外した理由；規定外の採血時点、投与後に採取された投与前試料、投与前に採取された投与後試料、経時的推移でデータの不足、不適切な投与情報、投与量の誤り、治験実施計画書変更#4 に伴う CAL2100IU/m^2 から本剤への移行（Listing 17）
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 19

（4）地固め療法期の薬物動態パラメータの比較

地固め療法期の薬物動態パラメータの比較を表 2.3:4 に示した。

地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性の各薬物動態パラメータの CAL-L／本剤又は CAL-H／本剤の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、各々C_{max} で 0.8776（0.8031～0.9589）及び 1.0636（0.9639～1.1736）、$AUC_{(0\text{-}25d)}$ で各々0.9337（0.7939～1.0982）及び 1.0386（0.8182～1.3183）、

AUC $_{(0\text{-inf})}$ で各々1.0534（0.7048～1.5745）及び 0.8588（0.1292～5.7089）であった。

表 2.3:4　AALL07P4 試験：地固め療法期の薬物動態パラメータの比較

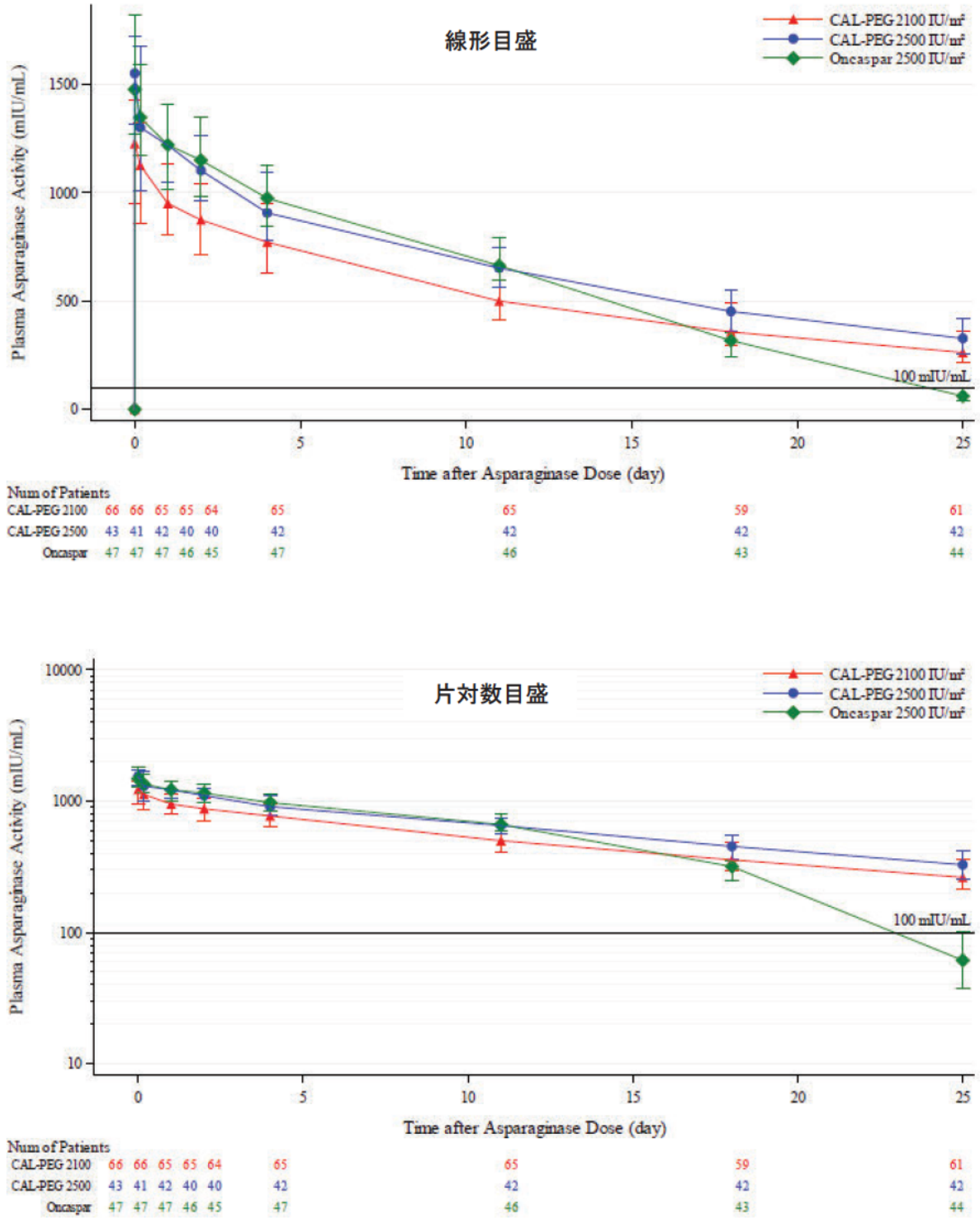
Phase/ Parameter (unit)	Grouping per Actual Treatment Received	n	Geometric Mean [a]	Ratio of Geometric Means (%)[a]	90% Confidence Interval (%)[a] (Lower, Upper)
C_{max} (mIU/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	36	1283.049	87.76	(80.31, 95.89)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	21	1555.073	106.36	(96.39, 117.36)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	31	1462.064		
$AUC_{(0\text{-}25d)}$ (mIU·day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	35	16110	93.37	(79.39, 109.82)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	20	17920	103.86	(81.82, 131.83)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	30	17250		
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (mIU·day/mL)	Calaspargase Pegol 2100 IU/m^2	9	18980	105.34	(70.48, 157.45)
	Calaspargase Pegol 2500 IU/m^2	3	15480	85.88	(12.92, 570.89)
	Oncaspar 2500 IU/m^2	26	18020		

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
a：幾何平均、幾何平均の比及び本剤に対する CAL の 2100 IU/m^2 又は 2500 IU/m^2 の 90%信頼区間は、固定因子として年齢効果を考慮に入れながら対数変換した一般化線形混合モデルから算出した
PK 試料を定量分析から除外した理由；規定外の採血時点、投与後に採取された投与前試料、投与前に採取された投与後試料、経時的推移でデータの不足、不適切な投与情報、投与量の誤り、治験実施計画書変更#4 に伴う CAL2100IU/m^2 から本剤への移行（Listing 17）
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 20

（5）血中アスパラギナーゼ活性の時間推移（寛解導入療法期）

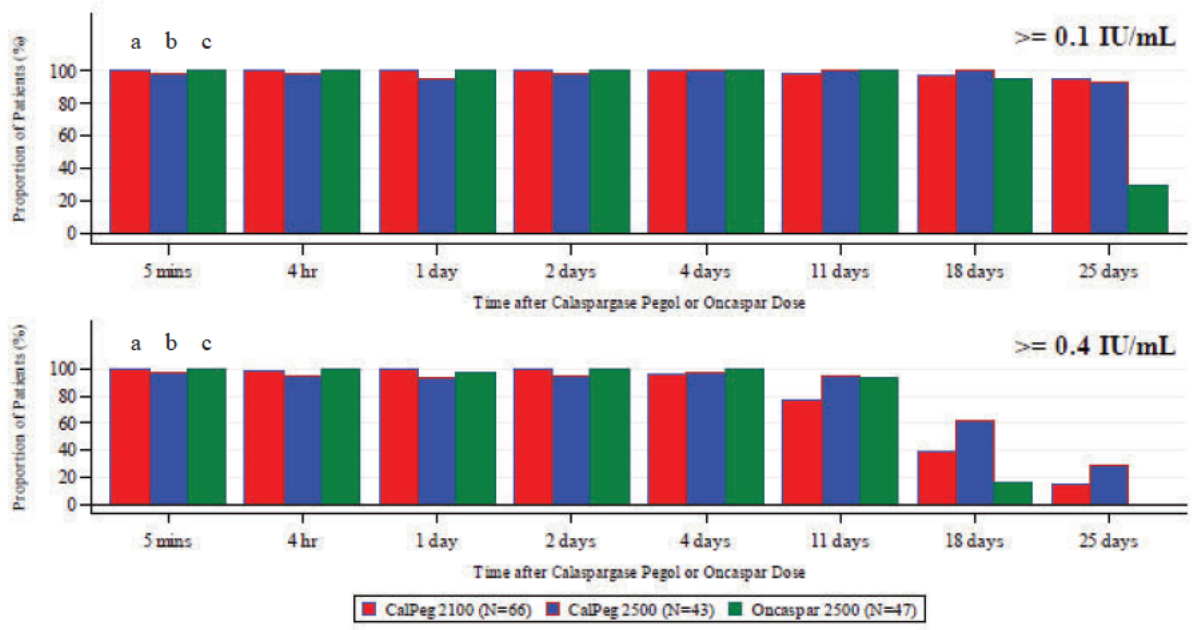
寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の推移（線形目盛及び片対数目盛）を、図 2.3:1 に示した。また、寛解導入療法期に血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合を、図 2.3:2 に示した。

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、いずれの投与群も初回静注投与後に急速に増加した後に、見かけ上 2 相性で消失した。ピーク時の血中アスパラギナーゼ活性は、本剤群及び CAL-H 群との間で同程度であったが、CAL-L 群では本剤群及び CAL-H 群に比べて低値であった。CAL-L 群と CAL-H 群は、最終相では最終測定時点である投与 25 日後まで同様に推移したが、本剤群は投与 18 日後と投与 25 日後との間で、急速に消失した。本剤の CAL と比べ急速に消失した理由として、本剤のアスパラギナーゼとポリエチレングリコールの結合部位が CAL と比べ安定性が低いことが理由として考えられる。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
Note:投与前の値は片対数グラフには含まれない。図中の“Day 0”はアスパラギナーゼが投与された日（試験開始4日目）に相当する；投与前の値は試験開始時に採取した。定量限界未満となる活性の中央値はグラフでは0として表示する。
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 3

図 2.3:1　AALL07P4 試験：寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の時間推移



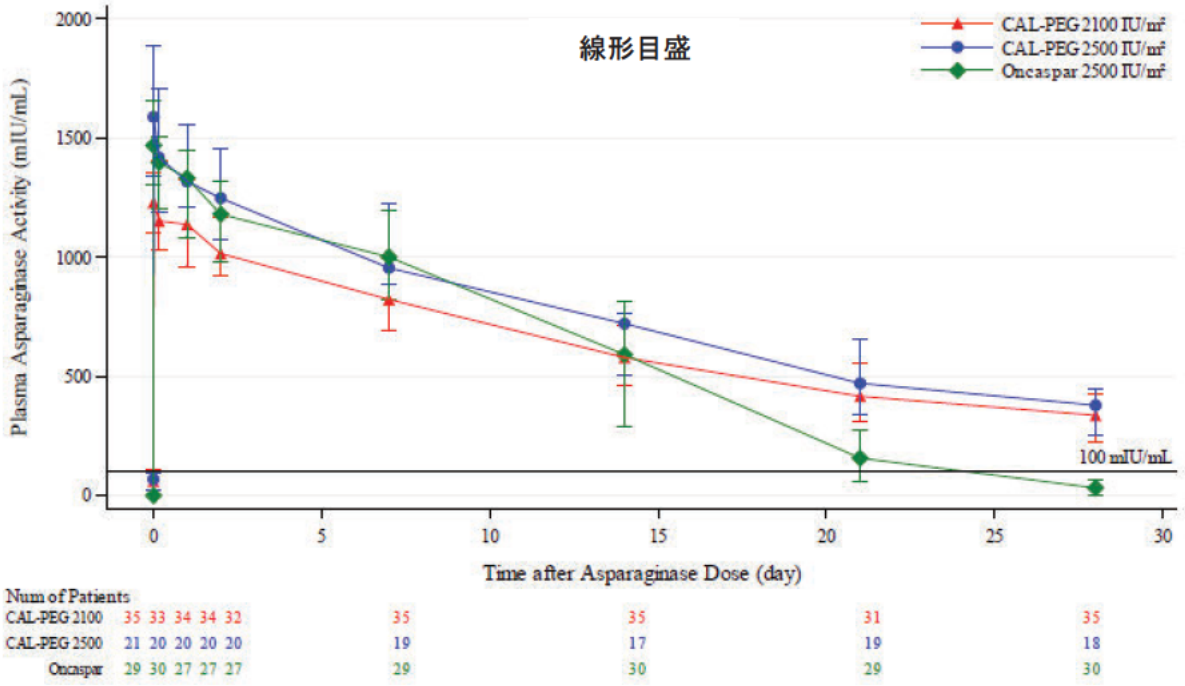
Note:各時点において左から右への棒グラフは以下の群における患者の割合を示す
a = calaspargase pegol 2100 IU/m^2、b = calaspargase pegol 2500 IU/m^2、c = Oncaspar 2500 IU/m^2
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 4

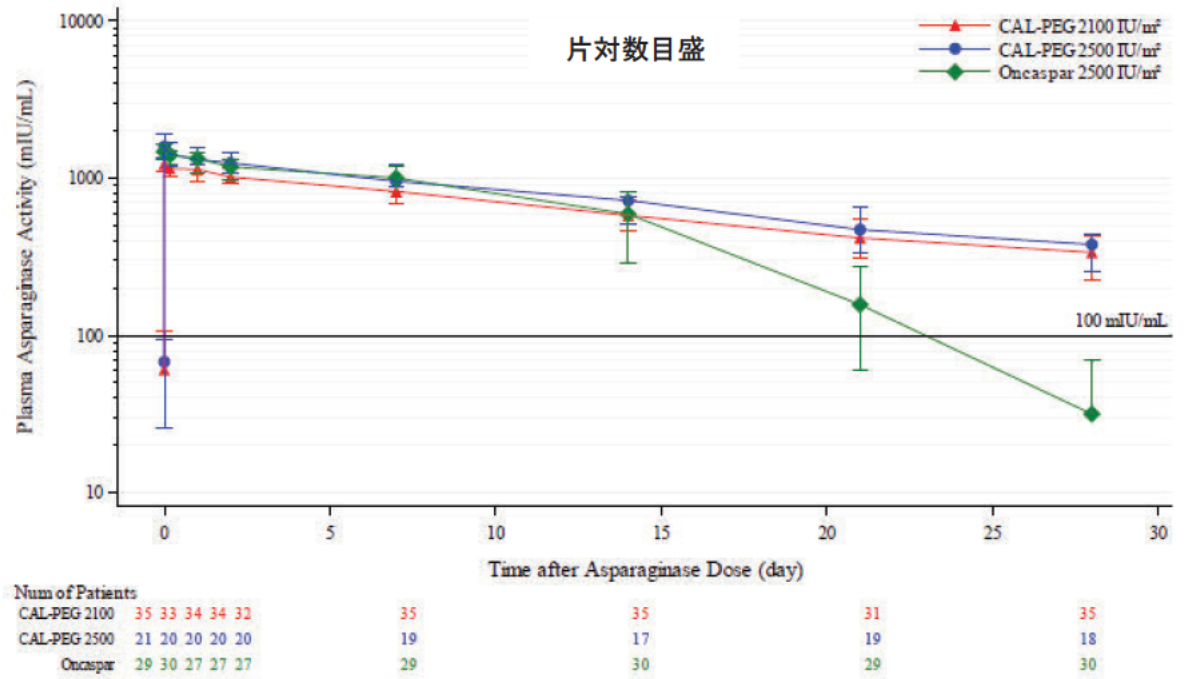
図 2.3:2　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合（寛解導入療法期）

（6）血中アスパラギナーゼ活性の時間推移（地固め療法期）

地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性値の時間推移（線形目盛及び片対数目盛）を、図 2.3:3 に示した。また、地固め療法期に血中アスパラギナーゼ活性が 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合を図 2.3:4 に示した。

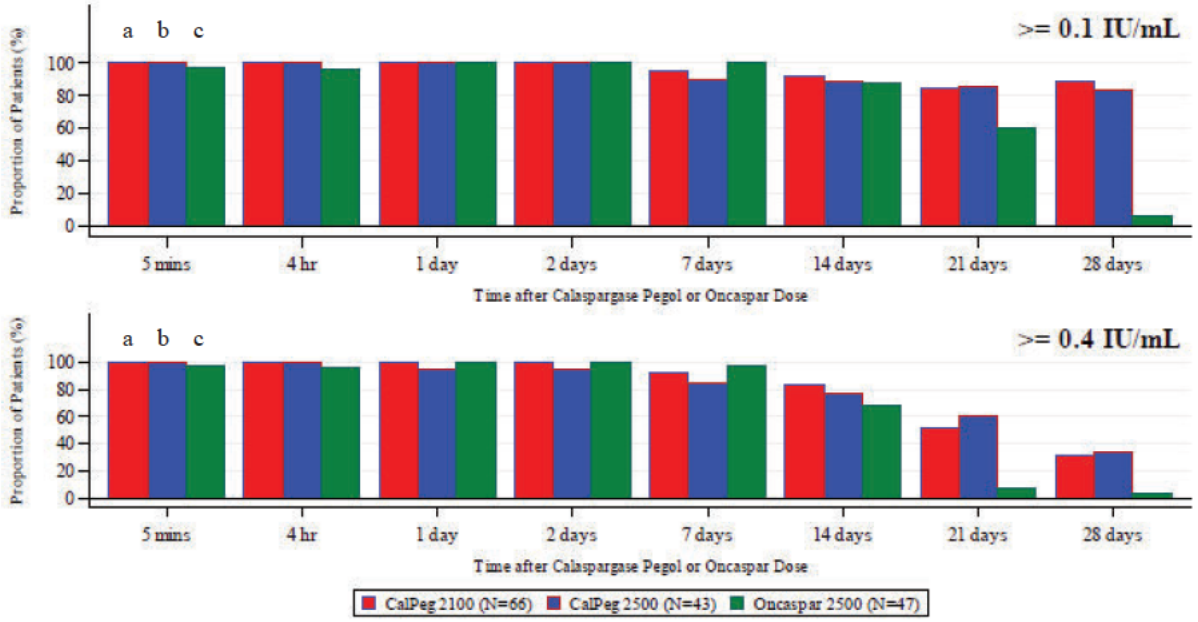
寛解導入療法期と同様に、地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性は、いずれも初回投与後の 5 分間に急速に増加した後に、見かけ上 2 相性で消失した。ピーク時の血中アスパラギナーゼ活性は、本剤群と CAL-H 群との間で同程度であったが、CAL-L 群では本剤群及び CAL-H 群に比べて低値であった。CAL-L 群と CAL-H 群は、最終相では終測定時点である投与 28 日後まで同様に推移したが、本剤は投与 14 日後と投与 28 日後との間で急速に消失した。





Note: 投与前の値は片対数グラフには含まれない。図中の“Day 0”はアスパラギナーゼが投与された日（試験開始4日目）に相当する；投与前の値は試験開始時に採取した。定量限界未満となる活性の中央値はグラフでは0として表示する。
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 5

図 2.3:3　AALL07P4 試験：地固め療法期における血中アスパラギナーゼ活性の時間推移



Note: 各時点において左から右への棒グラフは以下の群における患者の割合を示す
a：calaspargase pegol 2100 IU/m^2,
b：calaspargase pegol 2500 IU/m^2, and
c：Oncaspar 2500 IU/m^2.
凡例中の被験者数は各群に指定され時間に評価結果を有する被験者の最大人数に基づく
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 6

図 2.3:4　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 又は 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合

（7）血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

寛解導入療法期及び地固め療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を、それぞれ表 2.3:5 及び表 2.3:6 に示した。

寛解導入療法期では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 11 日後まで 100.0%、投与 18 日後で 95.3%（41/43 例）、投与 25 日後で 29.5%（13/44 例）であり、CAL-L 群では投与 5 分後から投与 4 日後まで 100.0%、投与 11 日後で 98.5%（64/65 例）、投与 18 日後で 98.3%（58/59 例）、投与 25 日後で 95.1%（58/61 例）であり、CAL-H 群では投与 5 分後から投与 18 日後まで 100.0%、投与 25 日後で 92.9%（39/42 例）であった。

地固め療法期では、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合は、本剤群では投与 5 分後から投与 7 日後まで 100.0%、投与 14 日後で 90.0%（27/30 例）、投与 21 日後で 62.1%（18/29 例）、投与 28 日後で 6.7%（2/30 例）であり、CAL-L 群では投与 5 分後から投与 2 日後まで 100.0%、投与 7 日後で 97.1%（34/35 例）、投与 14 日後で 94.3%（33/35 例）、投与 21 日後で 90.3%（28/31 例）、投与 28 日後で 91.4%（32/35 例）であり、CAL-H 群では投与 5 分後から投与 2 日後まで 100.0%、投与 7 日後で 94.7%（18/19 例）、投与 14 日後で 88.2%（15/17 例）、投与 21 日後で 89.5%（17/19 例）、投与 28 日後で 83.3%（15/18 例）であった。

表 2.3:5　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合（寛解導入療法期）

評価時期	CAL-L		CAL-H		Oncaspar	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前（Day 4）	66	0 (0)	43	0 (0)	47	0 (0)
投与 5 分後	66	66 (100.0)	41	41 (100.0)	47	47 (100.0)
投与 4 時間後	65	65 (100.0)	42	42 (100.0)	47	47 (100.0)
投与 24 時間後（Day 5）	65	65 (100.0)	40	40 (100.0)	46	46 (100.0)
投与 2 日後（Day 6）	64	64 (100.0)	40	40 (100.0)	45	45 (100.0)
投与 4 日後（Day 8）	65	65 (100.0)	42	42 (100.0)	47	47 (100.0)
投与 11 日後（Day 15）	65	64 (98.5)	42	42 (100.0)	46	46 (100.0)
投与 18 日後（Day 22）	59	58 (98.3)	42	42 (100.0)	43	41 (95.3)
投与 25 日後（Day 29）	61	58 (95.1)	42	39 (92.9)	44	13 (29.5)

CAL-L：Calasparagase 2100 IU/m^2、CAL-H：Calasparagase 2500 IU/m^2、Oncaspar：本剤 2500 IU/m^2
活性値は、実際の採取時間に規定時間との差があっても、規定時間にて結果をまとめた。試験期間中に CAL 2100IU/m^2 から本剤 2500IU/m^2 に移行した被験者は、その時点より PK の定量分析対象者から除外した。2 人の被験者（[redacted]及び[redacted]）は無作為に割り付けられたものとは異なる投与を受けたが、実際に投与された治験薬に基づいて PK 定量分析の対象者に含めた。被験者[redacted]は寛解導入療法期での投与日時に関する記録がなかったため、寛解導入療法期における PK 定量分析の対象者から除外した。しかし、この被験者は、地固め療法期においては PK 定量分析の対象者に加えた。
引用元：AALL07P4 試験　Table 31 より作成

表 2.3:6　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合（地固め療法期）

評価時期	CAL-L		CAL-H		Oncaspar	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前 (Day 15)	35	9 (25.7)	21	5 (23.8)	29	0 (0.0)
投与 5 分後 (Day 15)	33	33 (100.0)	20	20 (100.0)	30	30 (100.0)
投与 4 時間後 (Day 15)	34	34 (100.0)	20	20 (100.0)	27	27 (100.0)
投与 24 時間後（Day 16）	34	34 (100.0)	20	20 (100.0)	27	27 (100.0)
投与 2 日後（Day 17）	32	32 (100.0)	20	20 (100.0)	27	27 (100.0)
投与 7 日後（Day 22）	35	34 (97.1)	19	18 (94.7)	29	29 (100.0)
投与 14 日後（Day 29）	35	33 (94.3)	17	15 (88.2)	30	27 (90.0)
投与 21 日後（Day 36）	31	28 (90.3)	19	17 (89.5)	29	18 (62.1)
投与 28 日後（Day 43）	35	32 (91.4)	18	15 (83.3)	30	2 (6.7)

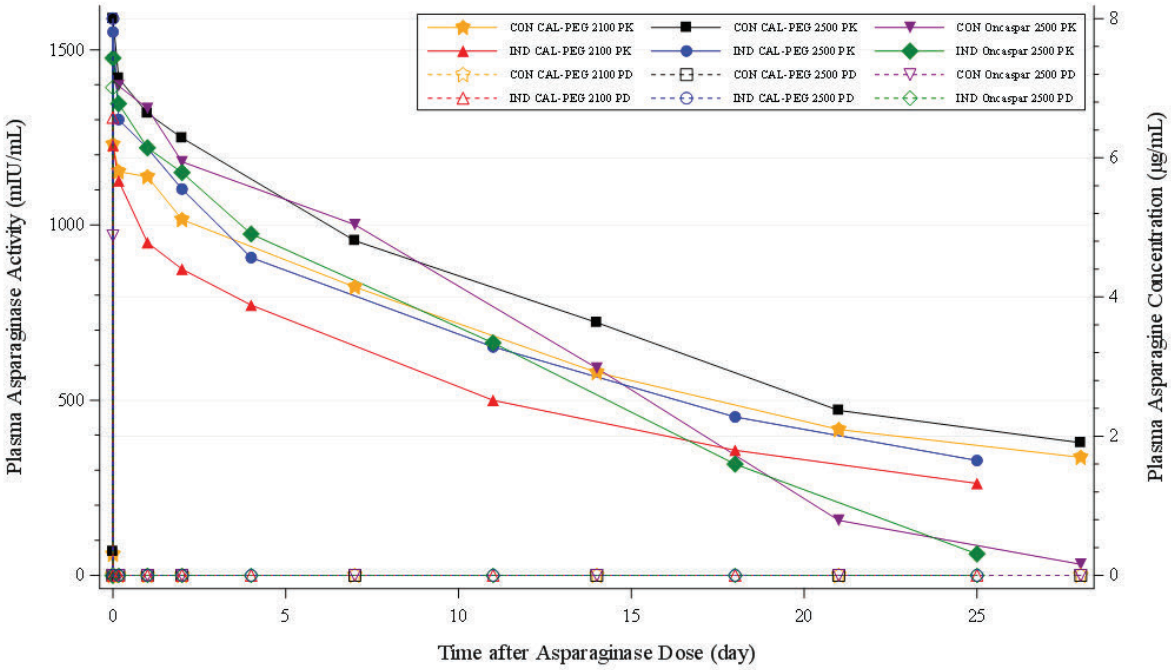
CAL-L：Calasparagase 2100 IU/m^2、CAL-H：Calasparagase 2500 IU/m^2、Oncaspar：本剤 2500 IU/m^2
引用元：AALL07P4 試験　Table 31 より作成

（8）血中アスパラギナーゼ活性値と血中アスパラギン濃度の関係

寛解導入療法期及び地固め療法期における初回投与後の血中アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度の推移を図 2.3:5 に示した。

寛解導入療法期及び地固め療法期において、血中アスパラギン濃度は、初回投与 5 分後に、いずれの投与群でも定量限界（0.05 μg/mL）未満に低下した。血中アスパラギン濃度は、投与 29 日

後まで検出限界未満で推移した。地固め療法後、血中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも、すべての測定時点で定量限界未満であり、本剤の 2 回目の投与後もアスパラギン低減効果が維持されていることが示された。



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤、CON：地固め療法期、IND：寛解導入法期、PD：血中アスパラギン濃度、PK：血中アスパラギナーゼ活性値
定量下限未満を示した活性の中央値は、グラフ上では 0 と表記する。
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 7

図 2.3:5　AALL07P4 試験：初回投与後の血中アスパラギナーゼ活性値及びアスパラギン濃度の推移（寛解導入療法期及び地固め療法期）

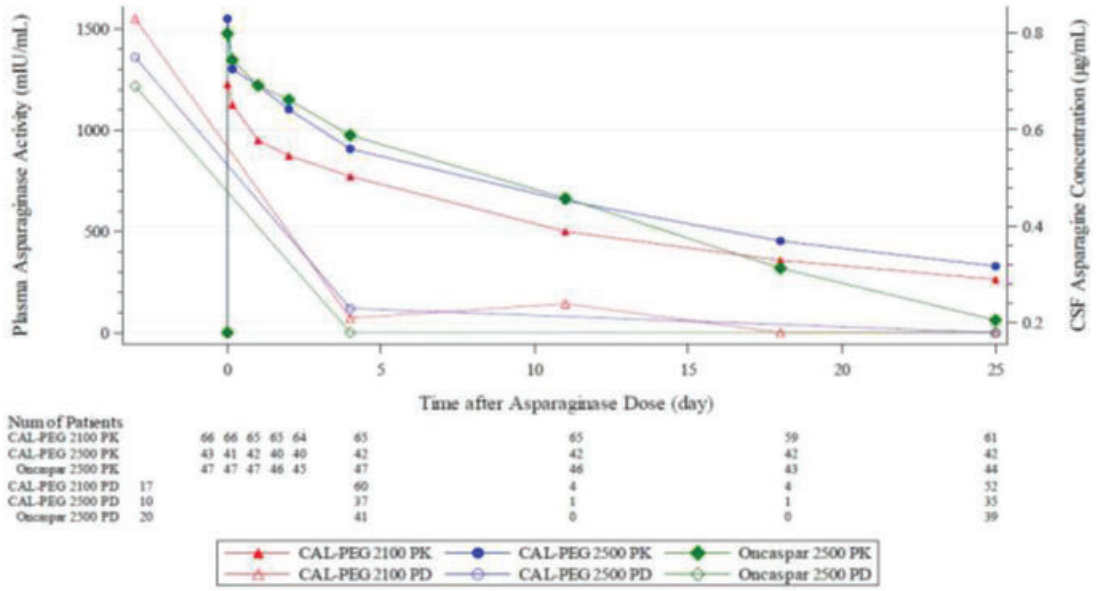
（9）血中アスパラギナーゼ活性値と脳脊髄中アスパラギン濃度の関係

脳脊髄液中アスパラギン濃度は、中枢神経系におけるアスパラギナーゼの効果の指標と考えられている [8]。アスパラギナーゼが中枢神経系に浸透する機序は十分な解明には至っていないが [9]、脳脊髄液中アスパラギンの不十分な低減は、ALL の中枢神経系の再発につながる [8]。

寛解導入療法期及び地固め療法期における脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移を、それぞれ図 2.3:6 及び図 2.3:7 に示した。

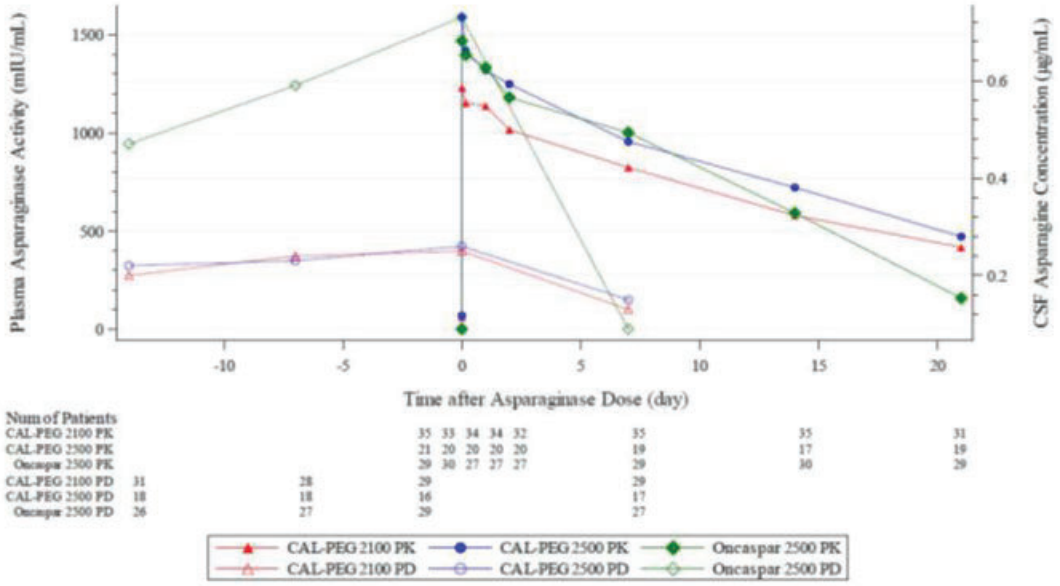
寛解導入療法期において、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、いずれの投与群でも、定量限界（0.05 µg/mL）付近又は未満を示し、その最低値は投与 25 日後まで持続した。

脳脊髄液中アスパラギン濃度（中央値）は、本剤 2500 IU/m^2 群ではより急速な上昇がみられ、地固め療法期の投与まではおおよそ寛解導入療法期の投与前の水準まで到達した。対照的に、CAL 群では、脳脊髄液中アスパラギン濃度は、地固め療法期の投与まで非常にゆっくりと上昇したため、脳脊髄液中アスパラギンは低濃度が持続する結果となった。



CAL-PEG 2100 PK：CAL-L 群の血中アスパラギナーゼ活性値
CAL-PEG 2500 PK：CAL-H 群の血中アスパラギナーゼ活性値
Oncaspar 2500 PK：本剤群の血中アスパラギナーゼ活性値
CAL-PEG 2100 PD：CAL-L 群の脳脊髄液中アスパラギン濃度
CAL-PEG 2500 PD：CAL-H 群の脳脊髄液中アスパラギン濃度
Oncaspar 2500 PD：本剤群の脳脊髄液中アスパラギン濃度
Note: pre-dose samples were collected at the time of diagnostic lumbar puncture OR on Day 1.
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 8

図 2.3:6　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性値及び脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移（寛解導入療法期）



CAL-PEG：CAL、Oncaspar：本剤
Note 投与前試料は初日目の診断用腰椎穿刺の際に採取した。最終採取時点は地固め療法期の 22 日目に相当する。活性の中央値が定量限界未満である場合、本グラフでは 0 と表記されている。
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Figure 9

図 2.3:7　AALL07P4 試験：血中アスパラギナーゼ活性値及び脳脊髄液中アスパラギン濃度の推移（地固め療法期）

（10）QTc のベースラインからの変化量と血中アスパラギナーゼ活性の関係

QTc のベースラインからの変化量と血中アスパラギナーゼ活性の関係を、表 2.3:7 に示した。

AALL07P4 試験では、本剤又は CAL の QTcF/QTcB 延長のリスクを評価するために、アスパラギナーゼ活性の定量に向けた血漿試料を採取する時点から 90 分以内に心電図（ECG）を測定した。Day 4 及び Day 15 に得られたデータで回帰分析を実施した。本剤群及び CAL 群では、いずれも QTcF 及び QTcB に対して統計学的に有意な延長が認められた。各投与群の C_{max} の平均値での QTc の変化量の平均値は 5 msec 未満で、QTcF の変化の平均値の 90%信頼区間の上限は、本剤群で 14.2 msec、CAL 群で 1.1 msec であった。QTcB については、90%信頼区間の上限は、本剤群で 15.7 msec、CAL 群で 4.7 msec であった。

これらの結果は、以下の分析の限界に注意して解釈する必要がある。

- 本試験では、治療域でのアスパラギナーゼ活性レベルを示す用量を評価し、治療域を超えた曝露量での用量を含んでいなかった。
- QTc は、T_{max} の中央値付近に相当する投与 1 時間後と PK 試料と同様に寛解導入期の 4 日目、投与 4 時間後であり、採取時点が非常に少ない。
- 被験者は、心電図のリズムの変化に起因する可能性がある標準治療である多剤併用化学療法を施行された。それにもかかわらず、本剤 2500 IU/m^2 の曝露は、QTc 間隔を 20 msec 以上延長しなかった。

表 2.3:7　AALL07P4 試験：QTc Change from Baseline versus Plasma Asparaginase Activity

ECG Parameter (ms)	Treatment Group	n	Estimate	95% Confidence Interval	p-value	Mean Cmax (mIU/mL)	Mean	90% Confidence Interval
QTcF	Calaspargase Pegol	65	0.0196	(0.0099, 0.0293)	0.0001	1416.818	-3.9	(-9.0, 1.1)
	Oncaspar	24	0.0324	(0.0160, 0.0489)	0.0002	1638.666	3.4	(-7.4, 14.2)
QTcB	Calaspargase Pegol	65	0.0106	(0.0007, 0.0206)	0.0358	1416.818	-0.5	(-5.6, 4.7)
	Oncaspar	24	0.0227	(0.0058, 0.0395)	0.0092	1638.666	4.8	(-6.2, 15.7)

Calaspargase Pegol：CAL、Oncaspar：本剤
.本剤及び CAL に対してアスパラギナーゼ活性の傾きと切片による一般化線形混合モデルにより解析を行った。その際には同モデルに患者の切片、傾きに対して変量効果を組み入れるとともに、4 日目投与の 4 時間後、15 日間において血漿を採取する時点から 90 分以内の QTc 変化とアスパラギナーゼ活性との組み合わせたデータも含めた。試験期間中に CAL 2100 IU/m^2 から本剤 2500 IU/m^2 に移行した被験者は、移行した時点から PK の定量分析対象者から除外した。2 人の被験者（[redacted]及び[redacted]）は無作為に割り付けられたものとは異なる治験薬の投与を受けたが、実際に投与された治験薬に基づいて PK の定量分析の対象者に含めた。
引用元：AALL07P4 試験　Table 145

2.4　海外試験（DFCI 11-001 試験）

【添付資料 5.3.5.1.3】

2.4.1　試験デザイン

DFCI 11-001 試験は、未治療の ALL 又はリンパ芽球性リンパ腫患者（1 歳以上 22 歳未満）を対象に、本剤及び CAL の薬物動態、有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化海外第 II 相試験であった。本試験では、本剤及び CAL を静脈内投与した。

なお、2.3.1 項でも記載したように、calaspargase pegol は本邦未承認製剤である。

2.4.2　薬物動態及び薬力学の結果

DFCI11-001 試験における評価可能な PK データは 235 例あり、うち本剤群が 118 例、CAL 群が 117 例であった。寛解導入療法期後に本剤又は CAL を投与された被験者は 217 名であり、そのうちの 84.3%（183/217 例）から、寛解導入療法期後の PK について少なくとも 1 つの有効なデータが得られた。よって、寛解導入療法期後においては、183 例（本剤群：96 例、CAL 群：87 例）で、少なくとも 1 回血中アスパラギナーゼ活性の最低値が 0.1I U/mL を超えた被験者の割合が検討された。

（1）血中アスパラギナーゼ活性値の時間推移

寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を表 2.4:1 に示した。また、血中アスパラギナーゼ活性の時間推移を図 2.4:1 に示した。

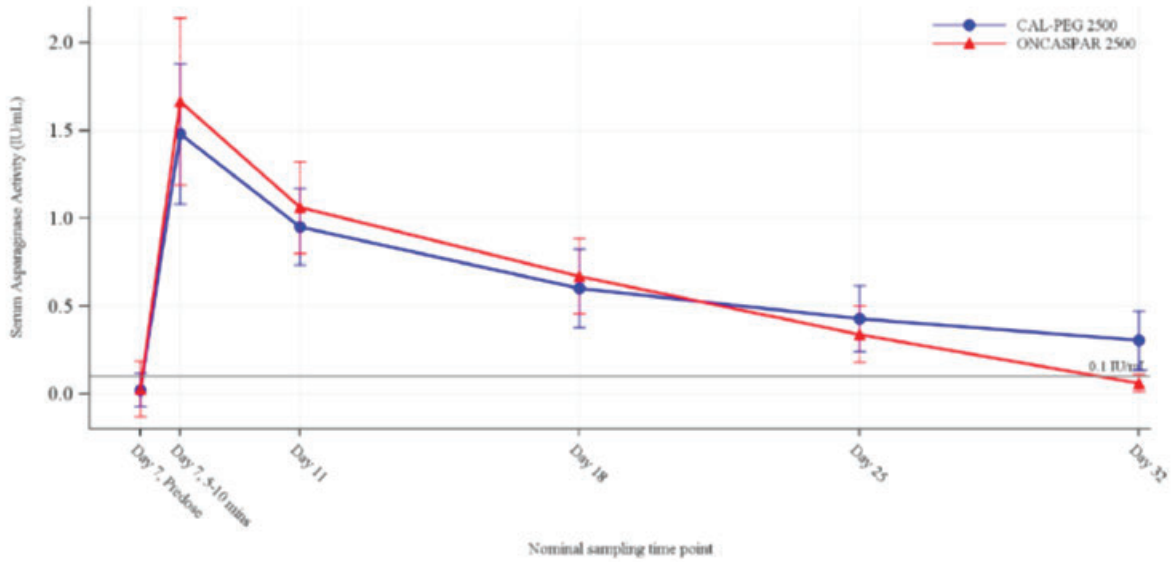
寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼは、本剤及び CAL-H の初回静脈内投与後に急速に増加した後に、双指数関数的に低下した。

寛解導入療法期に、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群及び CAL-H 群で初回投与 5～10 分後（Day 7）で各々99.1%（113/114 例）及び 99.1%（115/116 例）、投与 18 日後（Day 25）で各々93.5%（101/108 例）及び 97.3%（107/110 例）、投与 25 日後（Day 32）で各々18.6%（21/113 例）及び 89.2%（99/111 例）であった。

表 2.4:1　DFCI 11-001 試験：血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL を示した被験者の割合（寛解導入療法期）

評価時期	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=117)		Oncaspar 2500 IU/m² (N=118)	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前（Day 7）	114	2 (1.8)	113	1 (0.9)
投与5～10分後（Day 7）	116	115 (99.1)	114	113 (99.1)
投与4日後（Day 11）	115	115 (100)	115	114 (99.1)
投与11日後（Day 18）	112	112 (100)	110	109 (99.1)
投与18日後（Day 25）	110	107 (97.3)	108	101 (93.5)
投与25日後（Day 32）	111	99 (89.2)	113	21 (18.6)

Calasparginase Pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
引用元：DFCI 11-001 試験　Table 16 より作成



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
本試験では 7 日目に投薬され、7 日目投与前及び規定時間である 7 日目投与 5 から 10 分、11 日目、18 日目、25 日目及び 32 日目に試料を採取した
血中アスパラギナーゼ活性の薬物動態学的基準値 = 0.10 IU/mL; グラフ中の横線は本基準値を示す.
引用元： DFCI 11-001 試験　In-Text Figure 3

図 2.4:1　DFCI 11-001 試験：血中アスパラギナーゼ活性値の推移（寛解導入療法期）

（2）寛解導入療法期終了後の血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移

血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移を図 2.4:2 に示した。また、寛解導入療法後に血中アスパラギナーゼ活性最低値として 0.025、0.10、020 及び 0.40 IU/mL 以上を示した被験者の割合を表 2.4:2 に示した。

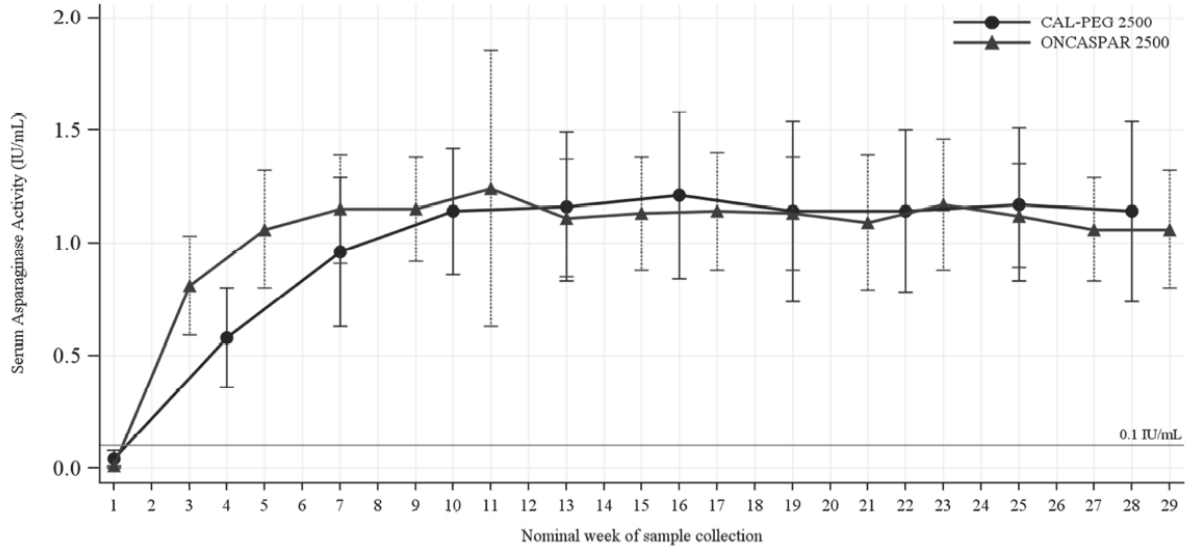
本剤 2500 IU/m^2 で週 2 回及び CAL-H 2500 IU/m^2 で週 3 回の寛解導入療法期終了後に、血中アスパラギナーゼ活性最低値の算術平均値は、見かけ上一定状態になるまで増加した。

血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.4 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群の 7 週から 25 週にかけて 100%であった。

寛解導入療法期の終了後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であり、両群間で統計学的な有意差はなかった（Fisher の正確確率検定：両側 p 値=0.1926）。

同様に、血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 99.0%（95/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。

血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.04IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 97.9%（94/96 例）、CAL-H 群 95.4%（83/87 例）であった。



CAL-PEG 2500：CAL-H、ONCASPAR 2500：本剤
寛解導入療法期終了後、本剤及び CAL はそれぞれ週 2 回、週 3 回投与した。本剤は、1 週、3 週、5 週、7 週、9 週、11 週、13 週、15 週、17 週、19 週、21 週、23 週、25 週、27 週及び 29 週目に投与した。CAL は、1 週、4 週、7 週、10 週、13 週、16 週、19 週、22 週、25 週及び 28 週目に投与した。
血中アスパラギナーゼ活性最低値の薬物動態学的基準値 = 0.10 IU/mL; グラフ中の横線は本基準値を示す
引用元： DFCI 11-001 試験　In-Text Figure 4

図 2.4:2　DFCI 11-001 試験：血中アスパラギナーゼ活性最低値の推移

表 2.4:2　DFCI 11-001 試験：寛解導入療法後に血中アスパラギナーゼ活性最低値が 0.025、0.10、0.20 及び 0.40 IU/mL 以上を示した被験者の割合

Statistics/Categories	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=117) n (%) (95% CI)	Oncaspar 2500 IU/m² (N=118) n (%) (95% CI)
Subjects with at least one valid post-Induction PK assessment, n	87	96
>=0.025 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	95 (99.0%) (94.3%, 100.0%)
>=0.10 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	95 (99.0%) (94.3%, 100.0%)
>=0.20 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	95 (99.0%) (94.3%, 100.0%)
>=0.40 IU/mL – n (%) (95% CI)	83 (95.4%) (88.6%, 98.7%)	94 (97.9%) (92.7%, 99.7%)
Fisher's exact test >=0.10 IU/mL, two-side p-value	0.1926	—

Calasparginase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
信頼区間（CI）; 95%、CI はクロッパー・ピアソン法に基づいた。少なくとも 1 つの有効な PK 評価データを有する被験者数（n）からなり、割合（%）及び信頼区間の計算に用いられた。初回の寛解導入療法期における投与前の PK 試料は本解析には組み込まなかった。統計処理は、既定の時間通りに採取された PK 試料に基づいて実施された。PK データ、以下の基準を満たした場合、不採用とした。

1）　投与の実用量の変動が計画書に定めた濃度に対して+/-10%を超えた場合
2）　投与前試料が投与前に採取されなかった場合
3）　PK 試料の採取時において既定の採取時間より+/-20%を超えた場合、なお、本剤での投与は週 2 回、CAL での投与は週 3 回と異なる
4）　PK 試料の欠落、なお、試料受理の際に凍結融解を含めて適切な対処が出来ていなかった場合も含む
5）　他の不明な理由など

引用元：　DFCI 11-001 試験　Table 22

（3）リンパ芽球性リンパ腫患者の血中アスパラギナーゼ活性の推移

ALL 患者（本剤群）とリンパ芽球性リンパ腫患者の寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性の比較を、表 2.4:3 に示した。

本剤群のリンパ芽球性リンパ腫患者 4 例での寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性（最小値～最大値）は、初回投与 5～10 分後（Day 7）で 0.996～2.414 IU/mL、投与 11 日（Day 18）で 0.608～1.224 IU/mL、投与 18 日後（Day 25）で 0.338～0.537 IU/mL、投与 25 日後（Day 32）で 0.033～0.152 IU/mL であり、いずれも投与 18 日後まで 0.1 IU/mL 以上を示した。

本剤群の ALL 患者全体 118 例の血中アスパラギナーゼ活性値（平均値）は、初回投与 5～10 分後（Day 7）で 1.664 IU/mL、投与 11 日後（Day 18）で 0.671 IU/mL、投与 18 日後（Day 25）で 0.339 IU/mL、投与 25 日後（Day 32）で 0.0626 IU/mL であった。

リンパ芽球性リンパ腫患者は、ALL 患者全体の血中アスパラギナーゼ活性と同様の推移であった。

表 2.4:3　DFCI 11-001 試験： ALL 患者（本剤群）とリンパ芽球性リンパ腫患者の血中アスパラギナーゼ活性値の比較（寛解導入療法期）

評価時期	LBL (N=4)				ALL 全体 (N=118)
	被験者番号 [redacted] Oncaspar 2500 IU/m^2	被験者番号 [redacted] Oncaspar 2500 IU/m^2	被験者番号 [redacted] Oncaspar 2500 IU/m^2	被験者番号 [redacted] Oncaspar 2500 IU/m^2	Oncaspar 2500 IU/m^2
投与前 (Day 7)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	—
投与5～10分後 (Day 7)	0.996	1.924	2.414	2.260	N = 114 Mean (SD) = 1.664 (0.476)
投与4日後 (Day 11)	0.917	1.677	1.481	1.450	N = 115 Mean (SD) = 1.062 (0.2611)
投与11日後 (Day 18)	0.751	0.717	0.608	1.224	N = 110 Mean (SD) = 0.671 (0.2142)
投与18日後 (Day 25)	0.490	0.370	0.338	0.537	N = 108 Mean (SD) = 0.339 (0.1604)
投与25日後 (Day 32)	0.152	0.082	0.033	0.072	N = 113 Mean (SD) = 0.0626 (0.0482)

—：該当なし、単位：IU/mL、BLQ：定量限界以下、Oncaspar：本剤
引用元： DFCI 11-001 試験　Listing 1、Listing 24、Table 17

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　　国内と海外の ALL 患者における薬物動態パラメータの比較

（1）薬物動態パラメータの比較

本剤を静脈内投与したときの国内外の ALL 患者における本剤の薬物動態パラメータを表 3.1:1 に示した。国内試験（SHP674-201 試験）及び海外試験（AALL07P4 試験）では、本剤はそれぞれ凍結乾燥製剤及び液剤で、ともに静脈内投与された。

本剤の薬物動態パラメータについて、C_{max} が国内試験では 2500 IU/m^2 で 1.456 IU/mL（平均値）、82.5 IU/kg で 1.256 IU/mL（平均値）、海外試験では 1.491 IU/mL（1491 mIU/mL、中央値）であり、T_{max} の中央値が国内では 2500 IU/m^2 で 1.74 時間、82.5 IU/kg で 1.78 時間、海外では 1.25 時間であった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$が国内では 2500 IU/m^2 で 405.4 h･IU/mL（平均値）、82.5 IU/kg で 387.3 h･IU/mL（平均値）、海外では 372 IU･day/mL（15500 mIU･day/mL、中央値）であり、$T_{1/2}$ が国内では 2500 IU/m^2 で 121.0 時間（平均値）、82.5 IU/kg で 92.5 時間（平均値）、海外では 106.6 時間（4.440 日、中央値）であった。CL が国内では 2500 IU/m^2 で 0.006695 L/時間（平均値）、82.5 IU/kg で 0.002463 L/時間（平均値）、海外では 0.008292 L/時間（0.1990 L/day、中央値）であり、V_{ss} が国内では 2500 IU/m^2 で 1.520 L（平均値）、82.5 IU/kg で 0.5584 L（平均値）、海外では 1.750 L（中央値）であった。

いずれの薬物動態パラメータも、国内試験の結果は海外試験と同様であった。

表 3.1:1　国内と海外の ALL 患者における本剤の薬物動態パラメータ

		Study SHP674-201 (Japan)		Study AALL07P4 (Overseas*)
Phase Parameter	**Statistics**	**2500 IU/m^2 (BSA ≥ 0.6 m^2) (n=22)**	**82.5 IU/kg (BSA < 0.6 m^2) (n=4)**	**2500 IU/m^2 (N=47)**
C_{max} (IU/mL)	n	22	4	47
	Median	—	—	1.491
	Arithmetic Mean	1.456	1.256	—
T_{max} (hr)	n	22	4	47
	Median	1.742	1.784	1.250
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h·IU/mL)	n	19	4	46
	Median	—	—	372 [a]
	Arithmetic Mean	405.4	387.3	—
$T_{1/2}$ (h)	n	21	4	46
	Median	—	—	106.6 [b]
	Arithmetic Mean	121.0	92.52	—
CL (L/h)	n	19	4	46
	Median	—	—	0.008292 [c]
	Arithmetic Mean	0.006695	0.002463	—
V_{ss} (L)	n	19	4	46
	Median	—	—	1.750
	Arithmetic Mean	1.520	0.5584	—

—: Not applicable、
*：DFCI 11-001 試験では PK 要約統計量について検討していない。
a: AUC ($_{0\text{-}inf}$) (mIU·day/mL) = 15500 (in the CSR, In-Text Table 16), AUC ($_{0\text{-}inf}$) (IU·h/mL) = (15500/1000) × 24 = 372
b: $T_{1/2}$ (day) = 4.440 (in the CSR, In-Text Table 16), $T_{1/2}$ (h) = 4.440 × 24 = 106.6
c: CL (L/day) = 0.1990 (in the CSR, In-Text Table 16), CL (L/h) = 0.1990/24 = 0.008292
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 16、SHP674-201 試験　Table 15

日本人及び外国人の ALL 患者から得られた母集団薬物動態解析の結果から、C_{max} 及び AUC は、両解析集団で類似していると推察された（3.2）。母集団のクリアランスの代表値は、日本人患者は外国人患者よりも 22%低下することが推定された。フォレストプロットによると、C_{max} において日本人患者と外国人患者間で差はないと考えられ、本剤の単回投与 25 日後における AUC は、外国人に比べ高い傾向にあるが、その影響は限定的と考えられた。なお、投与 25 日後における AUC の相対差は 80～125%信頼区間において臨床的に有意な差はないと考えられた。

（2）血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合の比較

寛解導入療法期の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合を表 3.1:2 に示した。

寛解導入療法期において、本剤の血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上又は超を示した被験者の割合は、海外の CCG-1962 試験では投与 18 日後で 92.3%、投与 25 日後で 25.0%、海外の AALL07P4 試験では投与 5 分後から投与 11 日後まで 100.0%、投与 18 日後で 95.3%、投与 25 日後で 29.5%であり、DFCI 11-011 試験試験では投与 5 分後から投与 11 日後まで 99.1%、投与 18 日後で 93.5%、投与 25 日後で 18.6%であった。

国内の SHP674-201 試験では、投与 5 分後から投与 11 日後まで 100.0%、投与 18 日後で 95.5%、投与 25 日後で 50.0%であった。

表 3.1:2　寛解導入療法期における血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合

評価時期	Oncaspar							
	SHP674-201 試験		CCG-1962 試験*		AALL07P4 試験		DFCI 11-011 試験	
	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）	評価例数	n（%）
投与前	23	0 (0)	—	—	47	0 (0)	113	1 (0.9)
投与 5～10 分後	22	22 (100.0)	—	—	47	47 (100.0)	114	113 (99.1)
投与 4 時間後	23	23 (100.0)	—	—	47	47 (100.0)	—	—
投与 24 時間後	23	23 (100.0)	—	—	46	46 (100.0)	—	—
投与 2 日後	23	23 (100.0)	—	—	45	45 (100.0)	—	—
投与 4 日後	23	23 (100.0)	—	—	47	47 (100.0)	115	114 (99.1)
投与 11 日後	23	23 (100.0)	—	—	46	46 (100.0)	110	109 (99.1)
投与 18 日後	22	21 (95.5)	26	24 (92.3)	43	41 (95.3)	108	101 (93.5)
投与 25 日後	22	11 (50.0)	4	1 (25.0)	44	13 (29.5)	113	21 (18.6)

—：該当なし、Oncaspar：本剤
*CCG-1962 試験において、血中アスパラギナーゼ活性が≥0.1 IU/mL であった被験者の割合は、寛解導入療法期に本剤の投与後 21 日で 95%であった
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Appendix 1: Table 4、AALL07P4 試験　Table 31、DFCI 11-001 試験　Table 16、SHP674-201 試験　Table 13

次項に示す日本人及び外国人 ALL 患者から得られた母集団薬物動態解析の結果から、本剤の初回投与 14 日後にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、国内外の試験で類似していたことが確認された。さらに、最終母集団薬物動態解析モデル並びに日本人及び米国人の BSA 特性に基づいたシミュレーションの結果から、本剤の初回投与 14 日後及び反復投与（2 週間間隔）後の定常状態で、日本人及び米国人の集団間で、アスパラギナーゼ活性が類似していると共に、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合が同様であると推察された【2.7.2.3.2.2】。

3.2　国内外の試験に関する母集団薬物動態解析

国内外の試験に関する母集団薬物動態解析の目的、方法及び結果を、以下に示した。

3.2.1　試験方法

（1）目的

母集団薬物動態解析の主な目的は、海外試験の 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）並びに国内試験の 1 試験（SHP674-201 試験）の結果に基づき、未治療の ALL 患者のアスパラギナーゼ活性の薬物動態を記述し、日本人患者と外国人患者間の薬物動態の差異を評価することであった。以下に、目的の詳細を示す。

- 海外 3 試験（CCG-1962 試験、AALL07P4 試験及び DFCI 11-001 試験）並びに国内 1 試験（SHP674-201 試験）の結果に基づき、アスパラギナーゼ活性及びそれに関連する個人間変動を記述すること。
- 日本人と外国人間で差異があればそれに着目して、多様な共変量の影響を評価すること。
- 新たに設定した PK モデルに基づくシミュレーションを通し、アスパラギナーゼ活性に係る PK の挙動を示すこと。

（2）母集団薬物動態モデルの解析方法

アスパラギナーゼ活性データの母集団薬物動態解析を、NONMEM を用いて実施した。

潜在的共変量パラメータの相関関係を、adaptive scope reduction (ASR)を用いた段階的な共変量モデルの手順に沿って評価した。共変量には、被験者の人口統計学的特性（日本人 vs 外国人、性別）及び抗薬物抗体を含めた。モデルのパラメータ及び二次的に派生した PK パラメータである曝露に対する共変量の影響は、フォレストプロットのシミュレーションを用いて示した。

SHP674-201 試験は、本剤の凍結乾燥製剤を使用しかつ日本人が組み込まれた唯一の試験であるが、症例数が少ないためこれらのカテゴリーでの共変量は共に検証しなかった。

以前に実施したモデル解析（NP39411）は新たな PPK 解析の開始時に使用した。この開始時のモデルは、海外試験（AALL07P4、CCG-1962 及び DFCI11-001 の一部のデータ）のみのデータに基づいていた。開始時の PPK 解析と比較するため、今般の解析には、AALL07P4 試験、CCG-1962 試験に、追加データとして DFCI11-001 試験の最終データと共に SHP674-201 試験においても最終データを使用した。

シミュレーションにより、初回投与及び投与 7 回目投与（定常状態）の 14 日後におけるアスパラギナーゼ活性 0.1 U/mL 以上を示す日本及び米国の被験者の割合を予測した。なお、解析には、本剤の初回投与による静脈内投与とともに、初回投与 46 日目後から開始した 2 週間間隔での 6 回目投与が含まれた。日本人母集団の予測に用いた BSA の値は、「健康増進法」の下で日本の厚生労働省により実施された 2019 年の国民健康・栄養調査から採用し、一方、米国母集団における BSA は国立健康統計センターによる国民健康・栄養調査（NHANES）データベースから採用した。

両国合計 10000 例の被験者をシミュレーションした。シミュレーションした患者の年齢は 1 歳以上 50 歳以下に限定した。シミュレーションした両国の被験者の年齢及び BSA に基づき、以下の 3 群を設定した。さらに、これら 3 群には、以下のように異なる用量設定を行った。

- グループ 1: 年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 未満の被験者に本剤 82.5 IU/kg 投与
- グループ 2: 年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上の被験者に本剤 2500 IU/m^2 投与
- グループ 3: 22 歳以上の被験者に本剤 2000 IU/m^2 投与

（3）母集団薬物動態解析に含まれるデータセット

本解析のデータセットは、4 試験 AALL07P4 試験、CCG-1962 試験、DFCI-11-001 試験及び SHP674-201 試験）である。

アスパラギナーゼ活性の解析対象集団の主な人口統計学的特徴を、表 3.2:1 に示した。

最終的な母集団解析に用いられたデータは、251 例の被験者から採集した 3114 検体の定量値に基づいており、被験者の年齢の中央値は 5 歳（最小値～最大値：1～23 歳）、BSA の中央値は 0.810 m^2（最小値～最大値：0.440～2.94 m^2）であった。251 例の被験者の内訳は、男性 142 例、女性 109 例であり、4 例の被験者が 82.5 IU/kg、247 例の被験者が 2500 IU/m^2 で投与され、195 例が静脈内投与（AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験及び SHP674-201 試験）、56 例が筋肉内投与（CCG-1962 試験）であった。また、195 例のうち 26 例は日本人（SHP674-201 試験）であり、凍結乾燥製剤を投与され、225 例は外国人かつ液剤（AALL07P4 試験、DFCI 11-001 試験及び CCG-1962 試験）を投与された被験者であった。

表 3.2:1　アスパラギナーゼ活性解析対象集団の主な人口統計学的特徴

	Asparaginase activity
Number of subjects	251
Number of samples	3114
Age (year) [median (min, max)]	5 (1, 23)
Body surface area (m^2) [median (min, max)]	0.810 (0.440, 2.94)
Sex	109 females, 142 males
Subject type	ALL patients
Race	26 Japanese, 225 non-Japanese
Dose levels and regimens	Oncaspar 2500 IU/m^2, 82.5 IU/kg until end of treatment
Route of administration and formulation	Intravenous in liquid or lyophilizate formulation, intramuscular in liquid formulation
Dosing in relation to meals	Not available

引用元：Analysis Report (REP-1-SER-ONC-PMX-2)　Table S1

3.2.2　試験結果

（1）結果の要約

- 最終的なアスパラギナーゼ活性のモデルは、筋肉内投与の 1 回目及びそれ以降の投与に応

じた 2 つのバイオアベイラビリティ（F）による一時速度吸収で描かれた 1-コンパートメントモデルに相当する。なお、同モデルには線形混合及び飽和消失が組み込まれる。項目 VII には、V_{max}（最大消失能）、Vc（中枢コンパートメント分布容積）、ka（一次吸収速度定数）、Km（Michaelis-Menten 定数、最大消失の半分時における濃度）及び CL が含まれる。モデルには、以下の共変量とパラメータの関係が含まれる；
CL、V_{max} 及び Vc に対する BSA、CL に対する日本人集団

- 最終的なモデルを用いた解析は、アスパラギナーゼ活性に対して十分な予測性を示し、予め規定した時点での同様の集団における個々の曝露量を予測する上で有用性が示唆されている。
- 母集団の CL の代表値（外国人）は、0.00238 L/h と推定されたが、一方、日本人患者の CL 値は 0.00141 L/h（母集団と比べ 40.6%低値）と推定された。
- 母集団の K_m の代表値（外国人）は 80.5 U/L と推定されたが、一方、日本人患者では 14.1 U/L（母集団と比べ 82.5%低下）と推定された。
- フォレストプロットによると、日本人患者における本剤の単回投与 25 日後における AUC は、外国人に比べ高い傾向にあるが、C_{max} は、外国人の C_{max} の分布と重なり合った。投与 25 日目における AUC の相対差は 80～125%信頼区間において臨床的に有意な差はないと考えられた。
- また、フォレストプロットによると、患者の BSA の参照値である 0.835 m^2 から大きく外れる患者では年齢及び BSA のいずれにも個体差があるが、BSA で補正された 2500 IU/m^2 の用量は年齢、BSA 共に影響しないことが示された。
- 最終的なアスパラギナーゼ活性モデルに基づくシミュレーションにより、年齢及び BSA 値に応じて適切な用量を設定した場合、日本人及び外国人患者の 97%以上で、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示すことが確認された。

1）本剤の母集団薬物動態パラメータ

最終的なアスパラギナーゼ活性のパラメータ推定値を、表 3.2:2 に示した。

母集団における CL の代表値は 0.00238 L/h と推定されたが、日本人患者での CL は 0.00141 L/h（40.6%低値）と推定された。母集団の Km の代表値は 80.5 U/L と推定されたが、一方、日本人患者では 14.1 U/L（母集団と比べ 82.5%低下）と推定された。なお、SHP674-201 試験は、本剤の凍結乾燥製剤の使用と同様に、日本人を対象とした唯一の試験であったが、いずれも共変量として解析には組み込まなかった。

表 3.2:2　本剤の母集団薬物動態パラメータ

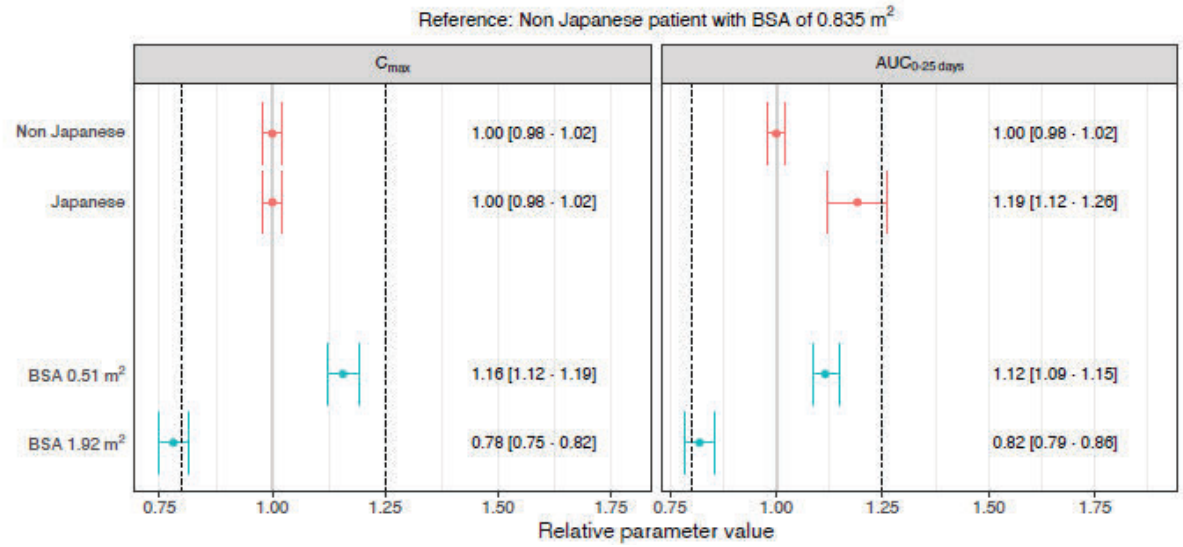
Parameter (unit)	Unit	Value	RSE (%)	SHR (%)
V_{max}	U/h	1.91	5.20	
V_c	L	1.34	1.38	
k_a	1/h	0.0211	10.5	
K_m	U/L	80.5	15.6	
CL	L/h	0.00238	2.49	
F first dose		0.799	4.15	
F after first dose		0.940	2.99	
BSA on V_c		1.30	2.18	
BSA on CL		1.07	4.27	
Japanese on CL		-0.406	19.0	
Japanese on Km		-0.825	3.76	
BSA on V_{max}		1.14	4.44	
RUV_1	CV	0.0592	7.07	
RUV_2	CV	1.14	5.68	
$RUVC_{50}$	U/L	226	7.73	
IIV V_{max}	CV	0.284	11.2	22.5
IIV V_c	CV	0.176	7.71	17.6
Corr. IIV V_{max}-V_c	Corr.	0.741	9.91	
IIV k_a	CV	0.306	38.4	16.4
Corr. IIV V_{max}-k_a	Corr.	0.848	19.1	
Corr. IIV V_c-k_a	Corr.	0.984	20.4	
IIV K_m	CV	0.736	10.3	33.6
Corr. IIV V_{max}-K_m	Corr.	0.918	11.9	
Corr. IIV V_c-K_m	Corr.	0.414	21.9	
Corr. IIV k_a-K_m	Corr.	0.569	24.8	
IIV CL	CV	0.0533	28.8	63.1
IIV RUV_1	CV	1.13	11.5	44.3

V_{max}：最大消失能、Vc：中枢コンパートメント分布容積、ka：一次吸収速度定数、Km：最大消失能の半分時における濃度、CL：クリアランス、F：バイオアベイラビリティ、RUV1：log-additive RUV(残存する説明不可な変動)、RUV2：ゼロ予測のための log-additive RUV への追加寄与、RUVC50：追加寄与が半 RUV2 である予測値
参照被験者: BSA が 0.835 m²の外国人患者
引用元：Analysis Report (REP-1-SER-ONC-PMX-1)　Table 8

2）共変量の影響

アスパラギナーゼ活性の PK パラメータに対する共変量の影響を示したフォレストプロットを図 3.2:1 に示した。フォレストプロットによると、C_{max} において日本人と外国人において差は認められなかった。日本人患者の単回投与 25 日後における AUC は外国人と比べ高い傾向にあったが、その差に臨床的な意義はないと考えられ、外国人患者との相対的変化の 90%CI は 80～125%区間の範囲内であった。

BSA 値に関係なく、すべての被験者に本剤 2500 IU/m² が投与されたが、C_{max} 及び 25 日後 AUC は、BSA の患者での参照値である 0.835m² から大きく外れる患者では、個体差があることがフォレストプロットから示された。



Closed dots and error bars, together with their specific values, represent the median of the predicted relative change from the reference subject and its associated 90% CIs; these values are calculated based on 250 sampled parameter vectors from the variance-covariance matrix obtained from NONMEM. The parameter values for a reference subject (for whom covariate characteristics are provided above the plot) are shown by the solid vertical lines; the dashed vertical lines indicate the 80%-125% margins relative to the reference subject.
引用元：Analysis Report (REP-1-SER-ONC-PMX-2)　Figure 21

図 3.2:1　投与 25 日後のアスパラギナーゼ活性の PK パラメータに対する共変量の影響

3）シミュレーション

初回投与から投与 14 日後及び7回目投与から投与 14 日後のアスパラギナーゼ活性値について、シミュレーション上で 0.1 U/mL 以上を示した被験者の割合を国別及び被験者グループ別に層別した結果を、表 3.2:3 に示した。

本剤初回投与から投与 14 日後にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、外国人及び日本人被験者では、それぞれ「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 未満」98.66%及び 98.22%、「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上」99.83%及び 99.82%、「21 歳超」97.48%及び 97.36%であった。

本剤 7 回目投与から投与 14 日後にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、外国人及び日本人被験者では、それぞれ「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 未満」100.0%及び 100.0%、「年齢 21 歳以下かつ BSA が 0.6 m^2 以上」99.92%及び 99.95%、「21 歳超」99.98%及び 99.92%であった。

表 3.2:3　初回投与から 14 日後及び 7 回目投与から 14 日後のシミュレーションによるアスパラギナーゼ活性 0.1 U/mL 以上を示した被験者の国別及び被験者グループ別に層別した割合

	n	14 days after first dose	14 days after seventh dose
US			
Age ≤21 years & BSA < 0.6 m^2	674	98.66	100.0
Age ≤21 years & BSA ≥0.6 m^2	5207	99.83	99.92
Age > 21 years	4119	97.48	99.98
Japan			
Age ≤21 years & BSA < 0.6 m^2	841	98.22	100.0
Age ≤21 years & BSA ≥0.6 m^2	6659	99.82	99.95
Age > 21 years	2500	97.36	99.92

引用元：Analysis Report (REP-1-SER-ONC-PMX-2)　Table 16

3.2.3　結論

- 解析データセットで認められたアスパラギナーゼ活性の探索的解析では、見かけ上本剤の飽和消失を示した。
- アスパラギナーゼ活性の最終的なモデル検証により、日本人は外国人よりもクリアランスでは 41%低下、また K_m では 83%低下することが推定された。
- SHP674-201 試験は日本人を対象とする凍結乾燥製剤を用いた唯一の試験であるが、そのほかの試験（AALL07P4、CCG-1962 及び DFCI-11-001）は外国人を対象とし、液体製剤を用いた試験である。そのため、アスパラギナーゼ活性による共変量の要因は、製剤間又は人種間による違いかは明らかではなく、このような場合の共変量の影響は注意深く解釈すべきと考える。
- 単回投与後の C_{max} は日本人と外国人で同様であった。一方、$AUC_{0\text{-}25d}$ については外国人と比べ日本人の方が高い傾向にあったが、その差は 80～125%区間の範囲内であり、臨床的な意義はないと考えられた。
- 本剤の初回投与後（導入期）及び 7 回目投与後（定常状態）、日本人及び外国人のいずれの集団においてもアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合が 97%以上であることがシミュレーションにより示された。

3.3　消失半減期の比較

本剤の薬物動態パラメータ（消失半減期）の比較を、表 3.3:1 に示した。国内外の試験において、本剤単回投与後における $T_{1/2}$ の平均値又は中央値は、国内の SHP674-201 試験では 2500 IU/m^2（凍結乾燥製剤）を BSA ≥0.6 m^2 の患者に静脈内投与した場合、5.0 日（平均値）、82.5 IU/kg（凍結乾燥製剤）を BSA <0.6 m^2 の患者に IV 投与した場合、3.9（平均値）日であった。一方、海外の AALL07P4 試験では 2500 IU/m^2（液体製剤）の静脈内投与で 4.440 日（中央値）、海外の CCG-1962 試験では 2500 IU/m^2（液体製剤）の筋肉内投与で 5.79 日（平均値）であり、国内試験と海外試験において又は静脈内投与と筋肉内投与との間で差はなかった。

以上のように、血中アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、いずれの試験でも投与の約 18 日後で 90%以上であり、国内と海外との間、静脈内又は筋肉内の本剤の投与経路間、又は液剤と凍結乾燥製剤の製剤間でいずれも差は認められなかった。未治療 ALL 患者の治療に向けて推奨する用法・用量は、2 週間で 1 回、2500 IU/m^2 の静脈内投与であると判断した。

表 3.3:1　本剤の薬物動態パラメータ（消失半減期）の比較

		Oncaspar				
		国内（SHP674-201試験）		CCG-1962試験	AALL07P4試験	DFCI 11-011試験
Parameter	Statistics	2500 IU/m^2 (BSA ≥ 0.6 m^2) (n=22)	82.5 IU/kg (BSA < 0.6 m^2) (n=4)	2500 IU/m^2 (n=59)	2500 IU/m^2 (n=47)	2500 IU/m^2 (n=115)
$T_{1/2}$	n	21	4	34	46	—
(h)	Arithmetic Mean	121.0	92.52	—	—	—
(day)		5.0	3.9	5.79	—	—
(day)	Median	—	—	—	4.440	—

—：該当なし
引用元：AALL07P4 試験　In-Text Table 16、CCG-1962 試験　Addendum Appendix Table 2、SHP674-201 試験　Table 15

4.　特別な試験

4.1　免疫原性

バイオ医薬品は、一般的に抗原として作用し、治療した患者で抗体の産生が誘導される場合がある。抗体が誘導されることで場合によっては、薬剤の有効性・安全性に悪影響を及ぼす可能性があるため、バイオ医薬品の有効性・安全性を確保するためには、免疫原性を評価する必要がある。

免疫原性は、本剤、CAL 又は L-ASP に対する抗薬物抗体結合及び中和抗体の検出により評価した。

（1）国内試験（SHP674-201 試験）

抗薬物抗体陰性から抗体陽転を示した被験者の割合を、表 4.1:1 に示した。投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果を、表 4.1:2 に示した。

本剤投与前に、抗薬物抗体陽性を示した被験者の割合は、全体で 16.0%（4/25 例）であった。本剤投与前に、抗 PEG 抗体陽性を示した被験者の割合は、全体で 8.0%（2/25 例）であった。

25 例中 1 例（4.0%）は、寛解導入療法期の本剤投与開始後 25 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。しかしながら、この被験者は、本剤投与開始前にも陽性であった。

23 例中 1 例（4.3%）は、再寛解導入療法 I 期（III/III+L-1）の 2 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。

20 例中 1 例（5.0%）は、再寛解導入療法 II 期（III/III+L-2）の 2 日目に抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性であった。これら 2 例は、本剤投与開始前は抗体陰性であったことから、この 2 例の被験者は、抗体陽転と判断された。

全体では、抗薬物抗体に対する抗体陽転を示した被験者の割合は、8.0%（2/25 例）であった。

表 4.1:1　SHP674-201 試験：抗薬物抗体陰性から抗体陽転を示した被験者の割合

Variable	Category	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=22)	Total (N=25)
Anti-drug antibody	Pre-existing ADA positive	n/N (%)	0/3 (0.0)	4/22 (18.2)	4/25 (16.0)
	Seroconversion upon treatment	n/N (%)	0/3 (0.0)	2/22 (9.1)	2/25 (8.0)
Anti-PEG antibody	Pre-existing Anti-PEG positive	n/N (%)	0/3 (0.0)	2/22 (9.1)	2/25 (8.0)

Note: 投与により抗体陽転となった被験者の数は、抗体陽転が少なくとも一度でも投与後時間が経っても確認された被験者の数を示す
Note: COVID-19 ワクチン接種後に評価された再寛解導入療法期のデータは解析除外した。
引用元：SHP674-201 試験　Table 25

表 4.1:2　SHP674-201 試験：投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果

Variable Visit Response	Statistic	Part 1 (N=3)	Part 2 (N=22)	Total (N=25)
Anti-drug Antibody				
Pre-dose of SHP674	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	18 (81.8)	21 (84.0)
Positive	n (%)	0	4 (18.2)	4 (16.0)
25 days after end of SHP674 administration	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	21 (95.5)	24 (96.0)
Positive	n (%)	0	1 (4.5)	1 (4.0)
III/III+L-1 Day2	m	3	20	23
Negative	n (%)	3 (100.0)	19 (95.0)	22 (95.7)
Positive	n (%)	0	1 (5.0)	1 (4.3)
III/III+L-2 Day2	m	2	18	20
Negative	n (%)	2 (100.0)	17 (94.4)	19 (95.0)
Positive	n (%)	0	1 (5.6)	1 (5.0)
Anti-PEG Antibody				
Pre-dose of SHP674	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	20 (90.9)	23 (92.0)
Positive	n (%)	0	2 (9.1)	2 (8.0)
25 days after end of SHP674 administration	m	3	22	25
Negative	n (%)	3 (100.0)	21 (95.5)	24 (96.0)
Positive	n (%)	0	1 (4.5)	1 (4.0)
III/III+L-1 Day2	m	3	20	23
Negative	n (%)	3 (100.0)	19 (95.0)	22 (95.7)
Positive	n (%)	0	1 (5.0)	1 (4.3)
III/III+L-2 Day2	m	2	18	20
Negative	n (%)	2 (100.0)	17 (94.4)	19 (95.0)
Positive	n (%)	0	1 (5.6)	1 (5.0)

SHP674：本剤
Note: 割合（%）は、投与前の被験者数と投与後一度でも評価を受けた被験者数（m）に基づいている
Note: COVID-19 ワクチン接種後に評価された再寛解導入療法期のデータは解析除外した。
引用元：SHP674-201 試験　Table 14.3.9

（2）海外試験（CCG-1962 試験）

1）抗薬物抗体

主要評価項目は、遅延強化療法 I 期における高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合が、L-ASP 投与を受けた小児と比べ、本剤投与を受けた小児では少なくとも 50%減少するかどうかを確認することであった。

アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の結果を、表 4.1:3 に示した。

遅延強化療法 I 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群で 6%（3/49 例）、L-ASP 群で 15%（7/46 例）であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった（カイ二乗検定：P=0.149）。

遅延強化療法 II 期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群で 11%（5/45 例）、L-ASP 群で 2%（1/44 例）であった。

寛解導入療法期では、高力価（>2.5）抗薬物抗体の発現割合は、本剤群で 9%（4/43 例）、L-ASP 群で 18%（10/55 例）であった。

表 4.1:3　CCG-1962 試験：アスパラギナーゼに対する抗薬物抗体の結果

	PEG ASNase			Native *E. coli* ASNase		
Antibody Ratio	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)	Induction n (%)	DI#1 n (%)	DI#2 n (%)
Total n [a]	43	49	45	55	46	44
<1.5	39 (91)	42 (86)	37 (82)	36 (65)	30 (65)	41 (93)
1.5-2.0	—	3 (6)	3 (7)	6 (11)	7 (15)	2 (5)
>2.0-2.5	—	1 (2)	—	3 (5)	2 (4)	—
>2.5	4 (9)	3 (6) [b]	5 (11)	10 (18)	7 (15) [b]	1 (2)

PEG ASNase：本剤 、Native *E. coli* ASNase：L-ASP
Induction：寛解導入療法期、DI#1：遅延強化療法 I 期、DI#2：遅延強化療法 II 期
a：血液試料を提供した被験者の合計数
b： P=0.149, chi-square.
Note:血液試料は、遅延強化療法 I 期と II 期の 7 日、14 日、21 日及び 28 日目で得られる計画であった。遅延強化療法 I 期と II 期における初回投与前に得られた試料は L-ASP の投与前の試料を含む。遅延強化療法前に得られた試料は本解析には含めなかった。
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 3

2）被験者の抗体力価が最高時にアスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

被験者の抗体力価が最高時にアスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合を、表 4.1:4 に示した。

「抗体比が 1.5 未満」の場合、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、「寛解導入療法期では本剤群で 49%（19/39 例）、L-ASP 群で 50%（18/36 例）、遅延強化療法 I 期

では本剤群で 43%（18/42 例）、L-ASP 群で 27%（8/30 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群で 92%（34/37 例）、L-ASP 群で 68%（28/41 例）であった。

「抗体比が 1.5 以上 2.0 以下」の場合、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、寛解導入療法期において本剤群では該当なし、L-ASP 群で 17%（1/6 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群で 33%（1/3 例）、L-ASP 群で 0%（0/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群で 67%（2/3 例）、L-ASP 群で 50%（1/2 例）であった。

「抗体比が 2.0 超 2.5 以下」の場合、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は寛解導入療法期において本剤群では該当なし（0/1 例）、L-ASP 群で 33%（1/3 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群で 0%（0/1 例）、L-ASP 群で 50%（1/2 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群及び L-ASP 群共に該当なしであった。

「抗体比が 2.5 超」の場合、アスパラギナーゼ活性 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は寛解導入療法期では本剤群 0%（0/4 例）、L-ASP 群 10%（1/10 例）、遅延強化療法 I 期では本剤群 33%（1/3 例）、L-ASP 群 14%（1/7 例）、遅延強化療法 II 期では本剤群 100%（5/5 例）、L-ASP 群 0%（0/1 例）であった。

以上のように、少数例ではあるものの、高力価抗体の存在下で、アスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合は、L-ASP 抗体群に比べ本剤群の方が高かった。

表 4.1:4　CCG-1962 試験：被験者の抗体力価が最高値の時にアスパラギナーゼ活性が 0.1 IU/mL 超を示した被験者の割合

	PEG ASNase			Native *E. coli* ASNase		
Antibody	Induction	DI#1	DI#2	Induction	DI#1	DI#2
Ratio	n [a] (%)	n [a] (%)	n [a] (%)	n [a] (%)	n [a] (%)	n [a] (%)
Total n[b]	43	49	45	55	46	44
<1.5	19/39 (49)	18/42 (43)	34/37 (92)	18/36 (50)	8/30 (27)	28/41 (68)
1.5-2.0	—	1/3 (33)	2/3 (67)	1/6 (17)	0/7 (0)	1/2 (50)
>2.0-2.5	—	0/1 (0)	—	1/3 (33)	1/2 (50)	—
>2.5	0/4 (0)	1/3 (33)	5/5 (100)	1/10 (10)	1/7 (14)	0/1 (0)

□：該当なし、PEG-ASNase：本剤 、Native *E. coli* ASNase：L-ASP
Induction：寛解導入療法期、DI#I：遅延強化療法 I 期、DI#II：遅延強化療法 II 期
a：結果は、抗体力価が最高時にアスパラギナーゼ活性＞0.1IU/mL を示した被験者数に同力価を有する被験者の全体数で割った値を示す
b：全被験者数は血液を提供した被験者数を示す
Note:血液試料は、遅延強化療法 I 期と II 期の 7 日、14 日、21 日及び 28 日目で得られる計画であった。遅延強化療法 I 期と II 期における初回投与前に得られた試料は L-ASP の投与前の試料を含む。遅延強化療法前に得られた試料は本解析には含めなかった。
DI = 遅延強化療法期（delayed intensification）
引用元：CCG-1962 試験　Addendum Table 4

（3）海外試験（AALL07P4 試験）

ベースライン時に抗薬物抗体が陰性から投与後に陽転した被験者の割合を、表 4.1:5 に示した。ベースライン時に抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体が陰性から投与後に陽転した被験者の割合を、表 4.1:6 に示した。

抗薬物抗体陰性から陽性を示した被験者の割合は、本剤群で 10.0%（5/50 例）、CAL-L 群で 2.9%（2/68 例）、CAL-H 群で 2.3%（1/43 例）であった。

ベースライン時に抗 PEG 抗体陰性から投与後に陽性を示した被験者の割合は、本剤群 23.1%（6/26 例）、CAL-L 群 25.0%（7/28 例）、CAL-H 群 5.9%（1/17 例）であった。

ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であった被験者のうち、抗 CAL 結合又は CAL に対する中和抗体が、CAL 群で 45 例中 3 例（被験者番号[redacted]）に認められた。

ベースライン時に抗薬物抗体が陰性被験者のうち、本剤に対する結合又は中和抗体が、本剤群で 26 例中 5 例（被験者番号[redacted]）に認められた。

表 4.1:5　AALL07P4 試験：ベースライン時に抗薬物抗体陰性から投与後に陽転した被験者の割合

		Calaspargase Pegol			
		2100 IU/m^2	2500 IU/m^2	Total	Oncaspar 2500 IU/m^2
New Positive Post-Baseline		(N=68)	(N=43)	(N=111)	(N=52)
Anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol	Number of subjects with post-baseline anti-pegaspargase/anti-calaspargase pegol assessments	68	43	111	50
	n (%)	2 (2.9)	1 (2.3)	3 (2.7)	5 (10.0)
	95% CI (%)	0.4, 10.2	0.1, 12.3	0.6, 7.7	3.3, 21.8

Calasparagase pegol：CAL、Oncaspar：本剤
投与から時間を経て抗薬物抗体陽性とする被験者とは、投与終了後 1 度でも来訪し陽性であることが報告された被験者と定義する。試験開始前から抗体が陽性であった被験者が、投与後に抗薬物抗体陽性とはならないものと考えられる。投与前の抗体力価のデータを欠損した被験者は、投与前は抗体陰性とみなす。CAL 又は本剤の初回投与後に試験終了時までに認められたすべての過敏症又はアナフィラキシー反応は、Erwinia に移行後も含め、結果に反映する。
CI=信頼区間（confidence interval）; 95% 95%信頼区間はクロッパー・ピアソン法に基づいた
引用元：AALL07P4 試験　Table137

表 4.1:6　AALL07P4 試験：ベースライン時に抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体が陰性から投与後に陽転した被験者の割合

New Positive Post-Baseline		Calaspargase Pegol 2100 IU/m² (N=28)	Calaspargase Pegol 2500 IU/m² (N=17)	Calaspargase Pegol Total (N=45)	Oncaspar 2500 IU/m² (N=26)
Anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol or anti-PEG	Number of subjects with post-baseline anti-pegaspargase/anti-calaspargase pegol and anti-PEG assessments	28	17	45	26
	n (%)	7 (25.0)	1 (5.9)	8 (17.8)	9 (34.6)
	95% CI (%)	10.7, 44.9	0.1, 28.7	8.0, 32.1	17.2, 55.7
Anti-pegaspargase /anti-calaspargase pegol	Number of subjects with post-baseline anti-pegaspargase/anti-calaspargase pegol assessments	28	17	45	26
	n (%)	2 (7.1)	1 (5.9)	3 (6.7)	5 (19.2)
	95% CI (%)	0.9, 23.5	0.1, 28.7	1.4, 18.3	6.6, 39.4
Anti-PEG	Number of subjects with post-baseline anti-PEG assessments	28	17	45	26
	n (%)	7 (25.0)	1 (5.9)	8 (17.8)	6 (23.1)
	95% CI (%)	10.7, 44.9	0.1, 28.7	8.0, 32.1	9.0, 43.6

投与から時間を経て抗薬物抗体陽性とする被験者とは、投与終了後 1 度でも来訪し陽性であることが報告された被験者と定義する。試験開始前から抗体が陽性であった被験者が、投与後に抗薬物抗体が陽性とはならないと考えた。投与前の抗体力価のデータを有しない被験者は、投与前は抗体陰性とみなした。
CI=confidence interval; 95% 信頼区間はクロッパー・ピアソン法に基づいた
引用元：AALL07P4 試験　Table139

（4）海外試験（DFCI 11-001 試験）

1）抗薬物抗体

DFCI 11-001 試験において、投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果を、表 4.1:7 に示した。ベースライン時に抗薬物抗体陰性を示した被験者の投与後の抗薬物抗体の結果を、表 4.1:8 に示した。

本剤群では、ベースライン時における抗薬物抗体陽性の割合は 8.7%（9/103 例）であった。そのうち、抗 PEG 抗体も陽性の割合は 2.9%（3/103 例）、抗 PEG 抗体が陰性の割合は 5.8%（6/103 例）であった。

CAL-H 群では、ベースライン時における抗薬物抗体陽性の割合は 3.9%（4/102 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性の割合は 2.0%（2/102 例）、抗薬物抗体のみ陽性の割合は 2.0%（2/102 例）であった。

本剤群では、ベースライン時に抗薬物抗体陰性であった 94 例中、75 例は治験薬投与中も抗薬物抗体は陰性であったが、17 例は投与により抗薬物抗体が発現し、16 例は抗 PEG 抗体が発現した。なお、2 例は投与後の試料が欠損していた。抗体陽転者 17 例のうち、7 例は最終評価時において抗薬物抗体は陰性であった。

CAL-H 群では、ベースライン時に抗薬物抗体陰性であった 98 例中 80 例は投与中も抗薬物抗体は陰性であり、14 例は投与中に抗 PEG 抗体が発現し、13 例は抗薬物抗体が発現した。なお、4 例

は投与後の試料が欠損していた。抗体陽転者 14 例のうち、2 例は最終評価時において抗薬物抗体は陰性であった。

本剤群では、ベースライン時抗薬物抗体が陽性であった 9 例（8.7%）のうち、1 例は試料を欠損したが、6 例は最終評価時において抗薬物抗体は陰性であった。また、2 例は治療中に抗薬物抗体が陽性であったが、抗薬物抗体反応は増幅には至らなかった。したがって、この 2 例は抗体反応の増幅が観察されなかったため、抗体陽転者ではないと判断された。

CAL-H 群では、ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった 4 例（4.0%）のうち、3 例は最終評価時において抗薬物抗体は陰性であった。残り 1 例は投与中に抗体力価の増幅があったため、抗体陽転者と判断された。この被験者は、最終評価時においても抗薬物抗体は陽性であった。

本剤投与群の全体では、103 例中、投与中に抗薬物抗体陽性の割合は 18.4%（19/103 例）であった。そのうち、抗体陽転者の割合は 16.5%（17/103 例）であった。投与後の試料が欠損した 3 例を除くと、投与中に抗薬物抗体が陽性となった割合は 19.0%（19/100 例）、抗 PEG 抗体が陽性となった割合は 18.0%（18/100 例）であった。投与中に抗薬物抗体が陽性であった 19 例のうち、2 例は投与後も抗薬物抗体が陽性であったが、投与中に抗薬物抗体の増幅は発現しなかったため、抗体陽転者ではないと判断された。17 例（17.0%）（抗体陽転者）は投与中新たに抗薬物抗体が発現した。そのうち、17 例中 16 例は、抗 PEG 抗体も陽性であった。

CAL-H 投与群の全体では、102 例中、抗体陽転者の割合は 14.7%（15/102 例）であった。投与後の試料が欠損した 4 例を除くと、治療中に新規に発現、又は抗薬物抗体の抗体力価が増幅した被験者の割合は 15.3%（15/98 例）であった。そのうち、15 例中 14 例では、抗 PGE 抗体が陽性であった。

抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性の被験者の割合は、投与後の評価時点では両群で同様であった。

表 4.1:7　DFCI 11-001 試験：投与前後の抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の結果

			Post-baseline					
		Baseline	Anti-pegaspargase/ Anti-calaspargase pegol			Anti-PEG		
	Anti-pegaspargase/ Anti-calaspargase pegol vs. Anti-PEG		Positive	Negative	Missing	Positive	Negative	Missing
Treatment		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Calaspargase pegol	Negative/NA	98 (96.1)	14 (14.3)	80 (81.6)	4 (4.1)	13 (13.3)	1 (1.0)	4 (4.1)
2500 U/m^2 (N = 102)	Positive/Positive	2 (2.0)	-	2 (100.0)	-	-	-	-
	Positive/Negative	2 (2.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	1 (50.0)	-	-
	Total	102 (100)	15 (14.7)	83 (81.4)	4 (3.9)	14 (13.7)	1 (1.0)	4 (3.9)
Pegaspargase	Negative/NA	94 (91.3)	17 (18.1)	75 (79.8)	2 (2.1)	16 (17.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
2500 U/m^2 (N = 103)	Positive/Positive	3 (2.9)	-	2 (66.7)	1 (33)	-	-	1 (33)
	Positive/Negative	6 (5.8)	2 (33.3)	4 (66.7)	-	2 (33.3)	-	-
	Total	103 (100.0)	19 (18.4)	81 (78.6)	3 (2.9)	18 (17.5)	1 (1.0)	3 (2.9)
Total (N = 205)	Negative/NA	192 (93.7)	31 (16.1)	155 (80.7)	6 (3.1)	29 (15.1)	2 (1.0)	6 (3.1)
	Positive/Positive	5 (2.4)	-	4 (80.0)	1 (20)	-	-	1 (20)
	Positive/Negative	8 (3.9)	3 (37.5)	5 (62.5)	-	3 (37.5)	-	-
	Total	205 (100)	34 (16.6)	164 (80.0)	7 (3.4)	32 (15.6)	2 (1.0)	7 (3.4)

Calaspargase pegol：CAL-H、Oncaspar：本剤
投与後に抗薬物抗体陽性となる患者とは、投与後に 1 度でも陽性であると報告された被験者と定義する。
投与前の抗体力価のデータを欠損した被験者は、投与前は抗体陰性とみなす。ベースラインとは、試験の初回投与前に最後まで欠損がない一連のデータと定義する
投与前のベースライン上の割合は、試験参加被験者数（N）に基づき、投与後のベースライン上の割合は採用されたデータ数（n）に基づく
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.3.1) 1

表 4.1:8　DFCI 11-001 試験：ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であった被験者の一覧

Arm Patient ID	Baseline status	Post-baseline ADA	Post-baseline anti-PEG antibodies	ADA seroconverter	ADA at last evaluation
Calaspargase pegol					
[redacted]	negative	X	No	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
Oncaspar					
[redacted]	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative [a]	X	X	X	No
	negative	X	No	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	X
	negative	X	X	X	No
	negative	X	X	X	X

Calaspargase pegol：CAL-H、Pegaspargase：本剤
a：治験薬の初回投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、初回の採血（寛解導入療法 7 日目）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]に実施された。なお、投与前は陰性であった。
X = positive result; No = negative result.
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.3.2.1) 1、Table (9.3.2.1) 2 より作成

2）アスパラギナーゼ活性に対する抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体の影響

アスパラギナーゼ活性が最低値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者と抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体との関係を、表 4.1:9 に示した。

寛解導入療法後にアスパラギナーゼ活性最低値 0.1 IU/mL 以上を示した被験者の割合は、本剤群 86.6%（84/97 例）、CAL-H 群 81.3%（74/91 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体がともに陽性であった割合は、それぞれ本剤群 9.5%（8/84 例）及び CAL-H 群 1.4%（1/74 例）

であった。

本剤群及び CAL-H 群のベースライン時は抗薬物抗体が陰性であったが投与後に陽性に転じた被験者と血中アスパラギナーゼ活性又は同活性の最低値の一覧を、それぞれ表 4.1:10 及び表 4.1:11 に示した。

ベースライン時に抗薬物抗体陰性で投与後に陽転した被験者のうち、寛解導入療法後にアスパラギナーゼ活性の最低値が 0.10 IU/mL 以上の被験者は、本剤群 17/17 例、CAL-H 群 12/14 例であった。

アスパラギナーゼ活性値が定量限界未満を示した被験者のうち、本剤群では 10/17 例及び CAL-H 群では 10/12 例に、過敏症に関連する特に注目すべき有害事象が発現した。

本剤群の被験者では、不活性化（すなわち、2 回連続した定量分析にて血中アスパラギナーゼ活性の最低値が定量限界未満）に至った被験者はいなかった。

表 4.1:9　DFCI 11-001 試験：アスパラギナーゼ活性の最低値が 0.1 IU/mL 以上を示した被験者と抗薬物抗体又は抗 PEG 抗体の結果

	Asparlas 2500 U/m^2 N = 102 n (%)	**Oncaspar 2500 U/m^2 N = 103 n (%)**	**Total N = 205 n (%)**
Patients with ≥ 1 valid post-induction NSAA Assessment	**91**	**97**	**188**
With NSAA ≥0.1 U/mL [a]	74 (81.3)	84 (86.6)	158 (84.0)
ADA and Anti-PEG status			
Positive [b, c]	1 (1.4)	8 (9.5)	9 (5.7)
95% CI	0, 7.3	4.2, 17.9	2.6, 10.5
Negative [b, c]	73 (98.6)	75 (89.3)	148 (93.7)
95% CI	92.7, 100	80.6, 95.0	88.7, 96.9
Missing [c]	-	1 (1.2)	1 (0.6)
ADA status			
Positive [c]	1 (1.4)	9 (10.7)	10 (6.3)
95% CI	0, 7.3	5.0, 19.4	3.1, 11.3
Negative [c]	73 (98.6)	74 (88.1)	147 (93.0)
95% CI	92.7, 100	79.2, 94.1	87.9, 96.5
Missing [c]	-	1 (1.2)	1 (0.6)

Asparlas：CAL-H、Pegaspargase：本剤
a：寛解導入療法で投与後に血中アスパラギナーゼ活性について少なくとも 1 つ以上のデータを有する被験者に基づいた割合
b：抗薬物抗体（本剤又は CAL-H）と抗 PEG 抗体の両方の評価を受けた被験者のみ、なお、いずれかの抗体が陽性となった場合でも陽性とみなした。
c：血中アスパラギナーゼ活性が 0.1IU/mL 以上を示した被験者の数に基づいた割合
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.4.1) 1

表 4.1:10　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性から陽転した被験者と血中アスパラギナーゼ活性又は同活性の最低値の一覧（CAL-H 群）

Subject ID	ADA Positive Study Time points	SAA/NSAA< 0.1 IU/mL Study Time points	SAA/NSAA BLQ Study Time points	AESI
[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]		
[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 25 /20[redacted]		
		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS /20[redacted]			Anaphylactic Reaction /20[redacted]
[redacted]	Consolidation 2 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 2 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 2 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Anaphylactic Reaction /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
		CNS Dose 3 /20[redacted]	CNS Dose 3 /20[redacted]	
		Consolidation 2 Dose 4 /20[redacted]	Consolidation 2 Dose 4 /20[redacted]	
[redacted]	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
		Consolidation 2 Dose 3 /20[redacted]	Consolidation 2 Dose 3 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Consolidation 1 Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.4.1) 2

表 4.1:11　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性から陽転した被験者と血中アスパラギナーゼ活性又は同活性の最低値の一覧（Oncaspar 群）

Subject ID	ADA Positive Study Time points	SAA/NSAA< 0.1 IU/mL Study Time points	SAA/NSAA BLQ Study Time points	AESI
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
		CNS Dose 3 /20[redacted]	CNS Dose 3 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]				Hypersensitivity /20[redacted]
		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]	Induction Day 7 Dose 1 /20[redacted]	Induction Day 11 /20[redacted]		
		Induction Day 18 /20[redacted]	Induction Day 18 /20[redacted]	
		Induction Day 25 /20[redacted]	Induction Day 25 /20[redacted]	
		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
		CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
		CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
	Consolidation 2 Dose 8 /20[redacted]			
	Consolidation 2 Dose 16 /20[redacted]			

表 4.1:11　DFCI 11-001 試験：ベースライン時抗薬物抗体陰性から陽転した被験者と血中アスパラギナーゼ活性又は同活性の最低値の一覧（Oncaspar 群）（続き）

Subject ID	ADA Positive Study Time points	SAA/NSAA< 0.1 IU/mL Study Time points	SAA/NSAA BLQ Study Time points	AESI
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]
[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	Induction Day 32 /20[redacted]	
		CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Anaphylactic Reaction /20[redacted]
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	
[redacted]		Induction Day 32 /20[redacted]		
	CNS /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	CNS Dose 2 /20[redacted]	Hypersensitivity /20[redacted]

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.4.1) 4

3）特に注目すべき有害事象を伴う抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体陽性被験者の割合

治験薬投与後の過敏症とアナフィラキシー反応を、表 4.1:12 に示した。

また、ベースライン時は抗薬物抗体が陰性であったが、治験薬投与後に発現した特に注目すべき有害事象について、本剤群及び CAL-H 群の被験者一覧をそれぞれ表 4.1:13 及び表 4.1:14 に示した。

過敏症に関連する特に注目すべき有害事象の割合は、本剤群 14.6%（15/103 例）、CAL-H 群 14.7%（15/102 例）であった。その内訳は、本剤群では過敏症及び薬物過敏症が各 5.8%（6/103 例）、アレルギー性輸血反応 1.9%（2/103 例）、斑状丘疹状皮疹 1.0%（1/103 例）、CAL-H 群では過敏症 10.8%（11/102 例）、薬物過敏症 3.9%（4/102 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体がともに陽性であった割合は、本剤群 60.0%（9/15 例）、CAL-H 群 60.0%（9/15 例）、抗

薬物抗体のみが陽性であった割合は、本剤群 60.0%（9/15 例）、CAL-H 群 60.0%（9/15 例）であった。

また、アナフィラキシー反応の割合は、本剤群 1.0%（1/101 例）、CAL-H 群 2.0%（2/102 例）であった。そのうち、抗薬物抗体及び抗 PEG 抗体で陽性を示した割合は、本剤群 100%（1/1 例）、CAL-H 群 100%（2/2 例）、抗薬物抗体のみ陽性だった割合は、本剤群 100%（1/1 例）、CAL-H 群 100%（2/2 例）であった。

表 4.1:12　DFCI 11-001 試験：治験薬投与後の過敏症又はアナフィラキシー反応

	Calaspargase Pegol 2500 U/m^2 N = 102 n (%)	**Oncaspar 2500 U/m^2 N = 103 n (%)**
過敏症に関連する特に注目すべき有害事象	**15 (14.7)**	**15 (14.6)**
過敏症	11 (10.8)	6 (5.8)
薬物過敏症	4 (3.9)	6 (5.8)
斑状丘疹状皮疹	-	1 (1.0)
アレルギー性輸血反応	-	2 (1.9)
ADA and anti-PEG Positive [a]	9 (60.0)	9 (60.0)
95% CI	(32.3, 83.7)	(32.3, 83.7)
ADA Positive [a]	9 (60.0)	9 (60.0)
95% CI	(32.3, 83.7)	(32.3, 83.7)
アナフィラキシー反応	**2 (2.0)**	**1 (1.0)**
ADA and anti-PEG Positive [a]	2 (100)	1 (100)
95% CI	(15.8, 100)	(2.5, 100)
ADA Positive [a]	2 (100)	1 (100)
95% CI	(15.8, 100)	(2.5, 100)

Calaspargase pegol：CAL-H、Pegaspargase：本剤
a：寛解導入療法後に有用な評価が少なくとも 1 つを有する被験者数に基づく割合
引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.5) 1

表 4.1:13　DFCI 11-001 試験：投与前に抗薬物抗体が陰性で治験薬投与後に注目すべき有害事象が発現した被験者一覧（Oncaspar 群）

Events	Subject ID	Study Time Point	Grade	Serious	Related	IMP Discontinued	Outcome
Hypersensitivity reactions							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Drug hypersensitivity							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Anaphylactic reactions							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
Maculo-papular rash							
	[redacted]	Induction	3	No	possibly	No	resolved
		Induction Day 32	3	No	possibly	No	resolved

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.5) 6、Table (9.5) 7、Table (9.5) 8、Table (9.5) 9 より作成

表 4.1:14　DFCI 11-001 試験：投与前に抗薬物抗体が陰性で治験薬投与後に注目すべき有害事象が発現した被験者一覧（CAL-H 群）

Events	Subject ID	Study Time Point	Grade	Serious	Related	IMP Discontinued	Outcome
Hypersensitivity reactions							
	[redacted]	CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved [a]
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		Consolidation 2 dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
		Consolidation 1 dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Drug hypersensitivity							
	[redacted]	Consolidation 1 dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
		Consolidation 1 dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	2	No	definitely	Yes	resolved
Anaphylactic reactions							
	[redacted]	CNS	3	No	definitely	Yes	resolved
		CNS dose 2	3	No	definitely	Yes	resolved
Hypersensitivity							
	[redacted]	CNS dose 2	2	No	probably	Yes	resolved

a：被験者[redacted]において CNS 2 の投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて過敏症が発現しているとの報告を受け、120 日（評価が出来た最終時点）までのデータを「進行中」との形で Listing 28 及び 4 に登録した。しかし、有害事象の状態を治験医師により検証した結果、事象が発生した同日に「回復した」ことが確認された。

b：抗薬物抗体が投与前から発現し、CAL を投与された被験者（[redacted]）に過敏症が発現した。本被験者は投与前から抗薬物抗体（力価, 1.25、抗 PEG 抗体は有さず）が陽性であったが、抗薬物抗体の力価が 100 倍まで増幅、また CNS 2 にて抗 PEG 抗体の陽性が確認された。過敏症と同時期に認められた抗薬物抗体の力価の増幅と抗 PEG 抗体の発現との関係について調査を実施すべきであったが、それに関連する 2 時点でのアスパラギナーゼ活性のデータが欠損していた。本被験者は既に Erwinia の治療を終えており、他の薬剤に置き換えることなく、生存に係る評価が可能な最終時点まで投与を続行した。

引用元：DFCI 11-001 試験　Addendum Table (9.5) 2、Table (9.5) 3、Table (9.5) 4、Table (9.5) 5 より作成

5.　付録（薬物相互作用）

本剤の正式な薬物-薬物相互作用試験は実施されていないものの、本剤はタンパク質合成及び肝機能への影響に基づき、他の医薬品の代謝を阻害する可能性があることから、本項に本剤と薬物相互作用を引き起こす可能性のある薬剤について記載する。

Kamal ら[10]は、米国の Drug-Induced Liver Injury Network（DILIN）プロスペクティブスタディから 8 例の研究を解析した。その結果、アスパラギナーゼが肝毒性を有することが確認され、基質である血漿アスパラギンの枯渇により、肝臓におけるタンパク質合成への影響が他の薬剤にも影響にするものと推察された。このメカニズムは、薬物の排泄に関与するシトクロム P450（CYPs）の発現を低下させ、薬物のクリアランスに影響を与える可能性がある。しかし、本剤は、CYPs に対する競合機序を経て代謝・排泄を直接阻害することはないと考えられる。以下に、本剤により薬物相互作用の影響を受ける薬剤の例を示す。

1）ビンクリスチン

CYP3A5 基質であるビンクリスチン（直前投与又は同時投与）と本剤を併用すると [11]、神経毒性等の毒性が増加し、これはビンクリスチンとイトラコナゾール、ポサコナゾール及びボリコナゾール等の CYP3A5 阻害剤として知られている薬剤との併用試験においても認められた [12]。また、このような副作用は、CYP3A5 の多型による代謝活性欠損（poor metabolizer）患者にも認められた [13]。

2）デキサメタゾン／グルココルチコイド

本剤は、CYP3A4 及び P-GP 基質として知られるデキサメタゾン等のグルココルチコイドによる骨壊死のリスクを高める可能性がある [14]。骨壊死は、デキサメタゾンの過剰曝露に起因する可能性がある [15]。本剤は肝臓のタンパク質合成に影響を与えるため、デキサメタゾンの排泄が減少し、曝露量が増加する [16]ことで説明できることから、他のグルココルチコイドにも同様なことが起こる可能性がある。また、アスパラギナーゼとグルココルチコイドは、アンチトロンビン、プラスミノーゲン、d ダイマーなどの抗凝固因子を抑制し、血液凝固第 VIII 因子/von Wllebrand factor 複合体の増加によって凝固亢進状態を誘発することが示唆されており、骨壊死発現の機序に関連する可能性がある [17]。

3）イマチニブメシル酸塩

CYP3A4、CYP2C8、OCT1、BCRP、P-GP の基質であるイマチニブメシル酸塩 [18), 19), 20), 21)] と本剤を併用すると肝毒性のリスクが増大する [22]。Han らは、イマチニブによる肝毒性は多因子性であり、そのリスクは投与量に応じて増大することを示した [23]。このレトロスペクティブ研究では、代謝阻害を骨壊死に関連付けることはできなかったが、この観察は、サンプルサイズが小さいことと、この薬剤の排泄が複雑であることから、まだ結論に至っていない。本剤は肝臓での全タンパク質合成を減少させる可能性があるため、その排泄に関わる様々な酵素が影響を受け、イマチニブの曝露量の増加や肝毒性発現につながる可能性がある。

4）経口避妊薬

本剤の肝毒性により経口避妊薬の肝クリアランスが損なわれる可能性があるため、曝露量に影響を与える可能性がある。

5) 抗悪性腫瘍薬

代謝阻害によるクリアランスの低下により、曝露量が増加するおそれがある。

6) 代謝拮抗薬

代謝拮抗薬は、細胞分裂中の細胞のみを標的とする。血漿中アスパラギン減少により、アスパラギナーゼは細胞分裂を阻害し [24]、その結果メトトレキサートやシタラビンなどの細胞分裂に係わる他の薬剤の作用機序を阻害する可能性がある。しかし、投与順序は重要であると思われ、アスパラギナーゼをメトトレキサートより先に投与した場合、メトトレキサートに対するアスパラギナーゼの拮抗作用が *in vitro* で観察された [25]。一方、メトトレキサート投与後にアスパラギナーゼを投与すると、*in vitro* で相乗効果があると報告されている [26]。

7）抗凝固剤

アスパラギナーゼは肝臓のタンパク質合成に影響を与え、プロトロンビン時間、凝固因子（第V、VII、VIII、IX、X 及び XI）、フィブリノーゲン、アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、プラスミノーゲンなどの様々な凝固タンパク質の産生量を変動させる可能性がある[27)]。凝固因子のレベルの変化に伴い、本剤と抗凝固剤の併用は、出血傾向及び／又は血栓症を促進する可能性がある。

8）ワクチン

生ワクチンとの同時接種は、本剤の免疫抑制活性、基礎疾患及び併用化学療法に起因する重篤な感染症のリスクを増大させる可能性がある。特に、アスパラギナーゼの免疫抑制活性は、T 細胞応答を阻害するアスパラギンの枯渇に起因するとされている[28)]。したがって、生ワクチンの接種は、異なる化学療法の消失半減期を考慮し、本剤を使用した白血病治療の終了後 3 カ月以降に行う必要がある。

6. 参考文献

1) 日本小児血液・がん学会. 小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン　2016 年度版　第 1 章　急性リンパ性白血病 ALL
https://www.jspho.org/pdf/journal/childhood_leukemia_lymphoma_guideline/Acute_lymphocytic_leukemia_ALL.pdf
2) Whitecar JP, Bodey GP, Harris JE, Freireich JF. L-Asparaginase. N Engl J Med. 1970; 282(13): 732-4.
3) Ettinger AR. Pegaspargase (Oncaspar). J Pediatr Oncol Nurs. 1995; 12(1): 46-8.
4) Abaji R, Krajinovic M. Pharmacogenetics of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. Cancer Drug Resist. 2019; 2(2): 242-55.
5) 稲葉 寛人. 小児急性リンパ性白血病におけるアスパラギナーゼ治療の最適化. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 306-12.
6) 佐藤 篤. L-asparaginase に対する過敏反応への対策と本邦小児 T-ALL 臨床研究の展開. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2017; 54(5): 299-305.
7) Riccardi R, Holcenberg JS, Glaubiger DL, Wood JH, Poplack DG. L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. Cancer Res. 1981; 41: 4554-8.
8) Henriksen LT, Nersting J, Raja RA, Frandsen TL, Rosthøj S, Schrøder H, et al. Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2014; 166(2): 213-20.
9) Ballerini A, Moro F, Nerini IF, Marzo CM, Clemente AD, Ferrari M, et al. Pharmacodynamic effects in the cerebrospinal fluid of rats after intravenous administration of different asparaginase formulations. Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 79(6): 1267-71.
10) Kamal N, Koh C, Samala N, Fontana RJ, Stolz A, Durazo F, Hayashi PH, Phillips E, Wang T, Hootnagle JH. Asparaginase-induced hepatotoxicity: rapid development of cholestasis and hepatic steatosis. Hepatol Int. 2019 Sep;13(5):641-648.
11) Dennison JB, Mohutsky MA, Barbuch RJ, Wrighton SA, Hall SD. Apparent high CYP3A5 expression is required for significant metabolism of vincristine by human cryopreserved hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. 2008 Oct;327(1):248-57.
12) Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, Walsh TJ. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. Mycoses. 2012 Jul;55(4):290-7.
13) Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, Li L, McCammack KC, Hall SD, Renbarger JL. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2011 Mar;56(3):361-7.

14) Valtis YK, Stevenson KE, Place AE, Silverman LB, Vrooman LM, Gotti G, Brunner AM, Nauffal M, DeAngelo DJ, Luskin MR. Orthopedic toxicities among adolescents and young adults treated in DFCI ALL Consortium Trials. Blood Adv. 2022 Jan 11;6(1):72-81.
15) Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. Endocrine. 2012 Apr;41(2):183-90.
16) Yang L, Panetta JC, Cai X, Yang W, Pei D, Cheng C, Kornegay N, Pui CH, Relling MV. Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1932-9.
17) Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. Thromb Res. 2003;111(4-5):199-212.
18) Nebot N, Crettol S, d'Esposito F, Tattam B, Hibbs DE, Murray M. Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes. Br J Pharmacol. 2010 Nov;161(5):1059-69.
19) Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. Blood. 2004 Dec 1;104(12):3739-45.
20) Burger H, Nooter K. Pharmacokinetic resistance to imatinib mesylate: role of the ABC drug pumps ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) in the oral bioavailability of imatinib. Cell Cycle. 2004 Dec;3(12):1502-5.
21) Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet. 2005;44(9):879-94.
22) Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, Micklewright L, Patrick P, Purnell S, Rowntree CJ, Smith P, Fielding AK. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. Leukemia. 2017 Jan;31(1):58-64.
23) Han JM, Yee J, Cho YS, Gwak. Factors Influencing Imatinib-Induced Hepatotoxicity. Cancer Res Treat. 2020 Jan;52(1):181-188.
24) Saunders EF. The effect of L-asparaginase on the nucleic acid metabolism and cell cycle of human leukemia cells. Blood. 1972 Apr;39(4):575-80.
25) Sur P, Fernandes DJ, Kute TE, Capizzi RL. L-asparaginase-induced modulation of methotrexate polyglutamylation in murine leukemia L5178Y. Cancer Res. 1987 Mar 1;47(5):1313-8.
26) Kloos RQH, Pieters R, Bos C, Eijkelenburg NKA, Jonge R, Sluis IM. The effect of asparaginase therapy on methotrexate toxicity and efficacy in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2019 Dec;60(12):3002-3010.
27) Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W, Nesbit ME, Edson JR. The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1977 Oct;40(4):1398-401.

28) Torres A, Luke JD, Kullas AL, Kapilashrami K, Botbol Y, Koller A, Tonge PJ, Chen EI, Macian F, van der Velden AW. Asparagine deprivation mediated by Salmonella asparaginase causes suppression of activation-induced T cell metabolic reprogramming. J Leukoc Biol. 2016 Feb;99(2):387-98.