

# レブコビ筋注 2.4mg に関する資料

## 製造販売承認申請

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、  
帝人ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的  
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝人ファーマ株式会社

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1	起原又は発見の経緯 .....	4
1.5.1.1	被験薬「STM-279」 .....	4
1.5.1.2	製造販売承認申請の状況 .....	4
1.5.1.3	疾患の概要及び治療法 .....	5
1.5.2	開発経緯 .....	6
1.5.2.1	開発要望について .....	6
1.5.2.2	製剤開発及び品質に関する開発経緯 .....	7
1.5.2.3	非臨床試験の開発経緯 .....	7
1.5.2.3.1	薬理試験 .....	7
1.5.2.3.2	薬物動態試験 .....	8
1.5.2.3.3	毒性試験 .....	9
1.5.2.4	臨床開発の経緯 .....	10
1.5.2.4.1	本邦の臨床開発の概略 .....	11
1.5.2.4.2	海外の臨床開発の概略 .....	13
1.5.3	申請効能・効果、用法・用量 .....	15
1.5.4	開発の経緯図 .....	16
1.5.5	参考文献 .....	17

略号一覧表

略号	英名	日本語
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中濃度 - 時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximum observed concentration	最高血中濃度
C <sub>trough</sub>	The trough concentration; Concentration minimum before repeat dosing	反復投与時のトラフ値
dAXP	Deoxyadenosine nucleotide	デオキシアデノシンヌクレオチド
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug Application	新薬治験許可申請
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
NK	Natural killer lymphocyte	NK 細胞
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
rADA	Recombinant adenosine deaminase	遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ類縁体
SC	Succinimidyl carbamate linker	スクシンイミジルカルバメート
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全症
SS	Succinimidyl succinate	スクシンイミジルスクシナート
t <sub>1/2</sub>	Time of elimination half-life calculated as ln(2)/Kel	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time of the maximum drug concentration (obtained without interpolation)	最高血中濃度到達時間
U	Unit	酵素活性の単位 : 毎分 1 μmol の基質を変化することができる酵素量

略号一覧表 (製剤・有効成分)

略号	英名	日本語・定義
ADAGEN®	SS-PEG-ADA, PEG-ADA, PEGylated ADA	一般名: pegademase bovine 米国で承認されている (日本では未承認) の ADA 欠損症治療薬の販売名
EZN-2279	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker (SC-PEG-rADA), PEG-rADA	STM-279 の米国の治験成分記号 一般名: elapegademase 販売名: REVCovi®
STM-279	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker (SC-PEG-rADA), PEG-rADA	日本での治験成分記号 一般名: エラペグアデマーゼ (遺伝子組換え) 販売名: レブコビ®筋注 2.4mg
PEG-ADA	PEGylated bovine ADA with SS linker (SS-PEG-ADA)	ポリエチレングリコール修飾ウシアデノシンデアミナーゼ。 ADAGEN®の有効成分。
PEG-rADA	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker (SC-PEG-rADA)	ポリエチレングリコール修飾遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体。 STM-279 又は EZN-2279 の有効成分。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 被験薬「STM-279」

アデノシンデアミナーゼ（Adenosine deaminase : ADA）欠損症は、極めて稀な先天性の常染色体劣性遺伝の免疫不全症候群である。エラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）は、ポリエチレングリコール（PEG）で修飾した大腸菌由来の遺伝子組換えウシ ADA 類縁体（PEG-rADA）である。STM-279（販売名「レブコビ<sup>®</sup>筋注 2.4 mg」、以下、「本剤」という）は、エラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する ADA 酵素補充療法剤である。なお、米国の治験成分記号 EZN-2279 と本邦の治験成分記号 STM-279 は、同一の PEG-rADA 製剤である。

Leadiant Biosciences, Inc.（旧 Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.、以下、「Leadiant 社」）が本剤を処方設計し、米国で開発し、REVCovi<sup>®</sup>の承認を取得した。本邦では、帝人ファーマ株式会社が本剤を「アデノシンデアミナーゼ欠損症」の効能・効果にて製造販売承認申請する。

本剤は、PEG 修飾遺伝子組換えウシ ADA 類縁体を原料としているため、ADA 欠損症患者に対し枯渇した ADA 活性を補うことにより基質等を減少させ、代謝異常の改善効果を示す酵素補充療法として、有用な薬剤になることが期待される。

治験成分記号	: STM-279（日本）、EZN-2279（米国）
薬効分類番号	: 酵素製剤（薬効分類：395）
剤形（投与経路）	: 水性注射剤（筋注）
有効成分	: エラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）（JAN） elapegademase（INN）
原薬の分量	: 1 mL 中にエラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）1.6 mg を含有する。
添加物	: 塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム七水和物、 リン酸二水素ナトリウム一水和物

本剤は無色澄明な筋注用の液剤である。本剤は、PEG-rADA を含む筋注用の水性注射剤で、1 バイアル中に上記添加物を含有するリン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム溶液である。本剤の PEG-rADA は、大腸菌より産生される遺伝子組換えウシ ADA の類縁体（rADA）にカルボニル基を介して PEG を共有結合させた修飾タンパク質である。本剤は有効成分が遺伝子組換え体であるが、生物学的製剤基準に該当する成分は含まない。

#### 1.5.1.2 製造販売承認申請の状況

Leadiant 社は、米国で免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象に EZN-2279 週 1 回筋肉内注射の非盲検非対照による第 III 相試験（STP-2279-002 試験）を 2014 年 1 月から実施している。また、帝人ファーマ株式会社は、本邦で ADA 欠損症患者を対象に STM-279 週 1 回筋肉内注射の非盲検非対照による第 III 相試験（STM-279-301 試験）を 2016 年 3 月より実施し、有効性及び安全性を

検討している。いずれの試験も実施中ではあるが、これまでに実施した米国の STP-2279-002 試験（6例）及び本邦の STM-279-301 試験（4例）の結果より、本剤は ADA 欠損症患者に対する代謝異常の改善効果が期待できると考えた。

Leadiant 社は、本剤の ADA deficiency in patients with severe combined immunodeficiency に対する Orphan drug designation を 2015 年 3 月 19 日に米国 Food and Drug Administration (FDA) より取得した。Leadiant 社は 20 年 月 日に FDA との 会議を実施し、 申請計画を FDA に提案し、了承された。Leadiant 社は 2017 年 10 月 24 日に FDA に対し本剤の Biologics License Application 申請をし、2018 年 10 月 5 日に「成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA-SCID)」の適応で、REVCOVI®の承認 (Full Approval) を取得した。

2019 年 1 月現在、本剤は米国以外の海外で承認申請及び承認されている国はない。

帝人ファーマ株式会社は、「アデノシンデアミナーゼ欠損症」を効能・効果として本邦で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。なお、本剤は 2016 年 3 月 16 日に希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号（28 薬）第 377 号）。

### 1.5.1.3 疾患の概要及び治療法

ADA 欠損症は、遺伝子変異により代謝酵素である ADA が欠損する先天性の常染色体劣性遺伝疾患である。ADA 欠損症は重度の免疫不全症を呈し、指定難病の「原発性免疫不全症候群」に分類される。

ADA 欠損症は、20 番染色体 q13.11 にある ADA 遺伝子の変異により発症するプリン代謝異常症である<sup>4) .15)</sup>。ADA はアデノシン、デオキシアデノシンをそれぞれイノシン、デオキシイノシンへ代謝する核酸代謝酵素である。ADA が欠損すると ADA の基質であるアデノシン及びデオキシアデノシンが蓄積し、特にデオキシアデノシンがリン酸化された dAXP (Deoxyadenosine nucleotide) が様々な障害を引き起こす<sup>7) .11)</sup>。蓄積する代謝産物は主に免疫細胞に対して細胞毒として働き、進行性に免疫不全を招くと考えられている。T 細胞、B 細胞、及び NK (Natural killer lymphocyte) 細胞が減少するが、T 細胞の障害がより重篤である<sup>4) .5)</sup>。

ADA 欠損症は細胞性免疫及び液性免疫の両方の欠陥を引き起こし、重症複合免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency : SCID) を示す。T 細胞が欠如し、B 細胞及び NK 細胞数の低値を示し SCID を呈すると、生後 4.4 ヶ月頃に日和見感染、リンパ球減少症、及び成長障害などを発症する<sup>4) .5)</sup>。

重症な免疫不全を示す ADA 欠損症の予後は極めて悪く、造血幹細胞移植が実施されなければ 1 歳前後までにほとんどの患児が重症感染症で死亡する<sup>11) .18)</sup>。

海外の ADA 欠損症発症頻度は、新生児 20 万～100 万人に 1 人と報告されている<sup>5) .8)</sup>。また、Ishimura らの報告<sup>14)</sup>では、本邦の 2,894 病院に対する 2008 年調査の結果、原発性免疫不全症全体の発症頻度は 100,000 人当たり 2.3 人と推定された。登録された 1,240 人の原発性免疫不全症患者のうち ADA 欠損症患者は 9 人であった。

ADA 欠損症の治療プロトコルとして、Human leukocyte antigen (HLA) の一致する血縁者をドナーとする造血幹細胞移植が第一選択であると示されている<sup>5)</sup>。遺伝子治療は HLA が一致したドナーがいない ADA 欠損症患者に対し考慮される選択肢である。ADA 欠損症の治療の第二選択は酵素補充療法である<sup>5), 8)</sup>。なお、2018 年 4 月に欧米の専門医、患者支援団体、製薬会社、及び規制当局が集まり、新たな治療ガイドラインに合意した<sup>21)</sup>。従来のガイドラインに対する主な変更点は、ADA 欠損症として診断され次第、すべての患者に対して酵素補充療法を開始し、その上で、HLA の一致する血縁ドナーによる造血幹細胞移植と遺伝子治療を並列の第一選択と位置づけ、それらを選択できる場合は移行する、選択できない場合は酵素補充療法を継続する点である。

米国では ADA 欠損症に対する酵素補充療法としてウシ腸から抽出した ADA を PEG で修飾した製剤である「ADAGEN<sup>®</sup>」(一般名：Pegademase、PEG-ADA) が有効であり、代謝的解毒と免疫機能の回復に効果があると報告されている<sup>1)-13), 15)</sup>。米国では ADA 酵素補充療法の「ADAGEN<sup>®</sup>」が 1990 年に承認され、標準治療としてほとんどの ADA 欠損症患者に ADAGEN<sup>®</sup>が投与されている。

## 1.5.2 開発経緯

### 1.5.2.1 開発要望について

ADAGEN<sup>®</sup> (一般名：Pegademase、PEG-ADA) は、ウシ腸から抽出した ADA に PEG を修飾させた修飾タンパク質 (PEG-ADA) を含む注射剤である。ADAGEN<sup>®</sup>は、米国では FDA に 1984 年に Orphan Drug として指定され、ADA 酵素補充療法として SCID を伴う ADA 欠損症の適応で、1990 年に Enzon Pharmaceuticals, Inc. (以下、「Enzon 社」) が FDA より製造販売承認を取得した。現在、Leadiant 社が ADAGEN<sup>®</sup>を販売している。また、欧州では Compassionate Use にて投与されている。

ADA 補充療法は有効な治療法であるものの、本邦では ADAGEN<sup>®</sup>は未承認であり、ADA 酵素補充療法の治療の機会是非常に限られるため、米国で既承認の ADAGEN<sup>®</sup>について日本先天代謝異常学会から開発要望書が提出され、2012 年 3 月開催の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の第 11 回検討会議で ADAGEN<sup>®</sup>は医療上の必要性が高いと判断された<sup>19)</sup>。

2012 年 12 月に帝人ファーマ株式会社が本邦での臨床開発を申し出て、ADAGEN<sup>®</sup>の国内開発準備を進めていたところ、米国で PEG-rADA が開発されていることが明らかになった。日本先天代謝異常学会は、PEG-rADA では天然ウシ腸由来製品特有のリスクが回避可能であること、及び将来的に PEG-ADA から PEG-rADA への供給製剤の切り替えが予測されることから、本邦では PEG-rADA を早期に上市することが望ましいと考え、PEG-rADA の開発要望書を 2013 年 12 月に追加提出した。これを受けて、2014 年 1 月開催の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の第 18 回検討会議の結果、PEG-rADA の開発を優先するように要望が切り替えられた<sup>20)</sup>。

帝人ファーマ株式会社は PEG-rADA の優先開発要請を受け、2014 年 12 月に Leadiant 社との本剤の導入契約を締結した。2016 年 3 月から ADA 欠損症患者を対象とした本剤の第 III 相試験 (STM-279-301 試験) に着手した。

### 1.5.2.2 製剤開発及び品質に関する開発経緯

本剤の製剤処方は、1990年にFDAによって承認されたADAGEN®(PEG修飾ウシADA)により得られた経験に基づき米国Leadiant社で開発された。原薬は大腸菌より産生されるrADAにカルボニル基を介してPEGを共有結合させた修飾タンパク質である。

本剤はリン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム溶液であり、リン酸水素ナトリウム七水和物及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が緩衝剤として使用されている。

Leadiant社では初期の処方設計において抗酸化剤の添加とpHの調整を検討した。米国での開発当初の製剤設計では██████████を含有していたが、最初に██████████を含有する旧製剤を投与した米国第Ⅲ相試験(STP-2279-002試験)の被験者に注射部位疼痛が発現し中止した。██████████は、██████████無添加の処方と比較して有意な痛みと腫れが動物実験で認められたため処方から除いた。20██年██月以降は██████████を含有しない新しい製剤を製造している。

██████████の製剤で不純物量を評価した結果、██████████において安定であることが確認された。これらの結果から、本剤の処方としてpH6.9のリン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム溶液を採用した。

本剤に使用されているリン酸水素ナトリウム七水和物及びリン酸二水素ナトリウム一水和物はいずれも日本の公定書収載品と水和数が異なるが、水和数を補正した使用量は使用前例の範囲内であり、水和数の違いに関連する試験項目以外は日本の公定書規格に従うため、いずれも新規添加剤には該当しないと判断した。

本剤の安定性試験は、長期保存試験(5°C)、加速試験(25°C/60%RH)、苛酷試験(凍結融解/光)を実施した。長期保存試験の実測値及び推定結果に基づき、2~8°Cの冷蔵保存で2年間の有効期間を設定した。なお、長期保存試験は現在継続中である。

### 1.5.2.3 非臨床試験の開発経緯

#### 1.5.2.3.1 薬理試験

薬理試験はすべて海外で実施された。効力を裏付ける試験として、ADA欠損マウスを用いた血漿中ADA活性、気管支肺胞洗浄液中アデノシン濃度、胸腺及び脾臓におけるアデノシン及びデオキシアデノシン濃度、生存率等の評価を実施した。

##### (1) 効力を裏付ける試験

ADA欠損マウスにEZN-2279又はADAGEN®を同じ投与量(それぞれ5U)で腹腔内単回投与又は筋肉内反復投与したところ、以下の効果を示した。

- 1) EZN-2279又はADAGEN®投与によりいずれも血漿中ADA活性トラフ値は上昇し、その値はいずれも臨床においてADAGEN®を投薬した時の血漿中ADA活性の範囲であった。
- 2) EZN-2279又はADAGEN®投与により、気管支肺胞洗浄液中アデノシン濃度はADA野生型マウスよりも低下し、EZN-2279とADAGEN®の投与による抑制は同程度であった。
- 3) 胸腺及び脾臓におけるアデノシン及びデオキシアデノシン濃度は、EZN-2279又は

ADAGEN<sup>®</sup>投与により非投与の ADA 野生型マウス程度まで抑制された。更に、胸腺及び脾臓細胞数、両器官重量は、EZN-2279 又は ADAGEN<sup>®</sup>投与により非投与の ADA 野生型マウス程度まで減少が抑制され、ADAGEN<sup>®</sup>に比べ EZN-2279 がより強く減少が抑制された。

- 4) EZN-2279 又は ADAGEN<sup>®</sup>投与により ADA 野生型マウスと同程度までいずれも体重減少が抑制され、生存率が向上した。

以上、ADA 欠損マウスにおいて、EZN-2279 は臨床で効果が認められている ADAGEN<sup>®</sup>と同程度かより強い薬効を示したことから、EZN-2279 は ADA 欠損症患者における有効性が期待できると考えた。

## (2) 安全性薬理試験

EZN-2279 のラット及びイヌにおける 4 週間反復投与及び 4 週間回復性試験では呼吸器系、腎臓系、及び中枢神経系に変化は認められなかった。また、EZN-2279 のイヌにおける 4 週間反復投与及び 4 週間回復性試験では心電図検査にて変化は認められなかった。

EZN-2279 の安全性薬理的に重大なリスクはないと考えたため、追加評価としての安全性薬理試験は実施しなかった。

### 1.5.2.3.2 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験はすべて海外において実施されたが、国内申請に当たり「非臨床薬物動態試験ガイドライン」(平成 10 年 6 月 26 日付医薬審発 496 号)、「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 4 日付医薬審発 813 号)及び医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(案：平成 29 年 9 月 4 日版)を参照した。また、EZN-2279 はタンパク製剤であることから、非臨床薬物動態試験については「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」(平成 12 年 2 月 22 日付医薬審発 326 号)を参照した。

雌性ラットに単回静脈内もしくは単回筋肉内投与により EZN-2279 と ADAGEN<sup>®</sup>の血中安定性を確認し、雌雄ラット及びイヌの単回筋肉内投与試験を実施した。反復筋肉内投与時の血中濃度はトキシコキネティクス試験として、ラット及びイヌの 4 週間反復投与毒性試験、筋肉内投与によるラットの胚・胎児発生に関する試験、並びに不純物に関する試験を実施した。

EZN-2279 のトキシコキネティクスの採血と測定は、EZN-2279 の毒性試験内で GLP 適用試験として実施した。

EZN-2279 の薬物動態は血漿中 ADA 活性を測定することにより評価した。血漿中 EZN-2279 の定量及び抗薬物抗体の検出は当初(20 年)にて確立しバリデートした。は 2015 年 9 月 21 日付でに名称変更した。20 年以降、すべての PK 分析系及び抗薬物抗体分析法は社に移管し、臨床検体と同一施設での集中測定とした。

ラットに EZN-2279 又は ADAGEN<sup>®</sup>を単回静脈内投与したとき、EZN-2279 の血漿中 ADA 濃度の推移から、両製剤の分布は主に血管内と推察された。

ラット及びイヌに EZN-2279 又は ADAGEN®を単回筋肉内投与したときのラットにおける見かけの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は ADAGEN®に比べて 1.1~1.5 倍、イヌにおいて 1.7~2.1 倍と ADAGEN®より延長した。

ラット及びイヌの反復投与時の薬物動態はトキシコキネティクスの結果から評価した。投与初日の  $C_{max}$  及び AUC は用量に応じて増加した。

EZN-2279 製剤中の ██████████ (██████%の不純物 A) の有無を比較したトキシコキネティクスにて、不純物 A 含有の有無 (異なる製剤ロット) による血漿中 ADA 活性濃度の推移に影響は見られなかった。

### 1.5.2.3.3 毒性試験

EZN-2279 の主要な毒性試験及び ADAGEN®の米国申請時に提出された毒性試験は、GLP 適用試験として海外で実施された。

EZN-2279 の毒性試験として、筋肉内投与によるラット及びイヌの単回投与試験、筋肉内投与によるラット及びイヌの 4 週間反復投与毒性試験、筋肉内投与によるラットの胚・胎児発生に関する試験、並びに不純物に関する試験を実施した。トキシコキネティクス [血漿中濃度 (ADA 活性) を測定] 及び抗 EZN-2279 抗体測定は、上記の主要な毒性試験で実施された。

ADAGEN®の米国申請時に提出された毒性試験として、腹腔内投与によるマウスの単回投与毒性試験、腹腔内投与によるマウスの 2 週間反復投与毒性試験、筋肉内投与によるラットの 2 ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。

#### (1) EZN-2279 の毒性試験結果：

EZN-2279 のラット及びイヌにおける単回投与試験において、死亡例は認められず、一般状態、体重、及び摂餌量に EZN-2279 に関連した変化は認められなかった。

EZN-2279 のラット及びイヌにおける 4 週間反復投与及び 4 週間回復性試験において、EZN-2279 に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。ラット及びイヌに EZN-2279 を 4 週間反復筋肉内投与した場合の無毒性量は、いずれの動物種においても 300 U/kg ( $\equiv$  2.0 mg/kg) であった。

EZN-2279 のラットにおける胚・胎児発生に関する試験において、母動物の生殖及び胚・胎児発生に EZN-2279 に関連した変化は認められなかった。ラットにおける母動物の一般毒性及び生殖並びに胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも 238 U/kg ( $\equiv$  1.6 mg/kg) であった。

不純物に関する試験において、不純物 A 含有の有無による毒性学的に意義のある差異は認められなかった。

EZN-2279 の毒性試験の無毒性量は、本申請での最大投与量 (0.4 mg/kg/週、筋肉内注射) を超えている。

#### (2) ADAGEN®の米国申請時に提出された毒性試験結果：

PEG-ADA のマウスにおける単回腹腔内投与毒性試験において、一般状態、器官重量、剖



今回、これまでに得られた国内外の2試験の第III相試験を日本における承認申請臨床データパッケージとして、「アデノシンデアミナーゼ欠損症」を効能・効果とし製造販売承認申請する。

国内外の臨床試験は、ヘルシンキ宣言、「Guideline for Good Clinical Practices (ICH-E6 GCP)」又は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守して実施した。

#### 1.5.2.4.1 本邦の臨床開発の概略

[2.7.6.1 項]

本邦では、ADA欠損症患者(目標症例数2例)を対象に本剤の週1回筋肉内注射した際の有効性、安全性を検討するため、第III相試験(STM-279-301試験)を2016年3月から着手した。STM-279-301試験は、ADA欠損症に対し既存の適切な対照薬がないこと、疾患が重篤でありプラセボ投与は倫理的に問題があること、また、ADA欠損症の患者数が極めて少数であることを踏まえ、非盲検非対照の試験デザインを計画した。米国ではADAGEN<sup>®</sup>におけるADA酵素製剤の有効性及び安全性は既に確立していることから、ADAGEN<sup>®</sup>の用法・用量を参考に、本剤の用法・用量を設定した。本試験は評価期(21週間)、継続投与期(製造販売承認日まで)で構成している。

2018年6月現在、成人2例(■歳、■歳)及び乳児2例(生後■ヵ月齢、■ヵ月齢)がSTM-279-301試験に登録した。過去に遺伝子診断によりADA欠損症と診断された患者、又は治験責任医師が臨床症状及びADA活性によりADA欠損症と診断したADA欠損症患者の4例に本剤を投与した。

4例中3例は評価期(Day 148)の全21回の投与を完了し、継続投与期にて投与中である。乳児1例は投与開始107日目に呼吸不全により死亡し、治験を中止した。2018年6月の製造販売承認申請時は、本剤21週間投与を完了した3例及び中止1例を含めた評価期の解析データを用いて集計を行った(データカットオフ2016年10月20日)。

成人2例は0.1~0.167 mg/kg体重及び0.2~0.267 mg/kg体重、乳児1例は0.167~0.233 mg/kg体重の週1回21回投与であるが、他の乳児1例は極めて状態が悪かったため0.2 mg/kg体重/回を週2回投与した。同意取得時以前60日間でADAGEN<sup>®</sup>の治療を受けたことのある被験者が4例中2例であった。

##### (1) 有効性

ADAGEN<sup>®</sup>の投与結果を参考に、ADA欠損症患者の代謝異常を改善するには、赤血球中dAXPトラフ値及び血中dAXP濃度が $\leq 0.02 \mu\text{mol/mL}$ に維持されること、また、血漿中ADA活性トラフ値が $\geq 15 \mu\text{mol/mL}$ 及び血清中ADA活性トラフ値が $\geq 1100 \text{ U/L}$ に維持されること、臨床的に意義があると考えた。

赤血球中dAXP濃度は2例で測定し、同意取得時以前60日間にADAGEN<sup>®</sup>治療を受けていなかった1例ではスクリーニング時で $0.02 \mu\text{mol/mL}$ を超えていた。当該被験者の赤血球中dAXP濃度のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与5回目に $0.02 \mu\text{mol/mL}$ 以下に達し、評価期終了時まで $0.02 \mu\text{mol/mL}$ 以下を維持した。一方、同意取得時以前60日間にADAGEN<sup>®</sup>治療を受けた1例では、スクリーニング時で赤血球中dAXP濃度は $0.02 \mu\text{mol/mL}$ 以下であり、トラフ値は評価期終了時まで $0.02 \mu\text{mol/mL}$ 以下を維持

した。

血中 dAXP 濃度は 4 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN<sup>®</sup>治療を受けていなかった 2 例では、スクリーニング時でいずれも 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  超 (0.0952 及び 0.0293  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ ) であった。1 例でトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与 4 回目に 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  以下に達し、評価期終了時まで 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  以下を維持した。他の 1 例では用量調節期投与 2 回目でトラフ値が 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  以下に達し、死亡に至るまで (用量維持期投与 10 回目) 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  以下を維持した。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN<sup>®</sup>治療を受けた 2 例では、スクリーニング時でいずれも 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  以下であり、トラフ値は評価期終了時まで 0.02  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  以下を維持した。

血漿中 ADA 活性は、測定した 2 例のスクリーニング時で、同意取得時以前 60 日間の ADAGEN<sup>®</sup>治療の有無にかかわらず、いずれも定量下限の 9.0  $\mu\text{mol}/\text{h}/\text{mL}$  未満であった。血漿中 ADA 活性のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に上昇し、1 例では用量調節期投与 5 回目に、他の 1 例では用量維持期投与 9 回目に 15  $\mu\text{mol}/\text{h}/\text{mL}$  以上となり、いずれの例でも評価期終了時まで 15  $\mu\text{mol}/\text{h}/\text{mL}$  以上を維持した。

血清中 ADA 活性は、スクリーニング時に 3 例で測定した。測定した 3 例いずれも ADAGEN<sup>®</sup>治療による血漿中 ADA 活性の基準値 15  $\mu\text{mol}/\text{h}/\text{mL}$  に相当する 1100 U/L 未満であった。治験薬投与開始後血清中 ADA 活性のトラフ値は 4 例で測定し、ADAGEN<sup>®</sup>投与 1 日後にスクリーニング検査を実施した 1 例を除き徐々に上昇した。その後、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN<sup>®</sup>による治療を受けていなかった 2 例の被験者では、1 例は用量調節期投与 3 回目に、他の 1 例は用量調節期投与 5 回目にそれぞれ 1100 U/L 以上の血清中 ADA 活性を認め、その後、1100 U/L 以上を維持した。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN<sup>®</sup>による治療を受けていた 2 例の被験者では、1 例は用量維持期投与 7 回目に 1100 U/L 以上の血清中 ADA 活性を認め、その後、1100 U/L 以上を維持した。他の 1 例は評価期中に 1100 U/L 以上には達せず、約 950~1000 U/L で維持した。

以上、ADA 欠損症患者 4 例において、評価期終了時 (Day148) 又は中止時の評価時点で ADA 欠損症の様々な障害を起こしている dAXP を低減し、ADA 欠損症に対する効果が認められた。

## (2) 薬物動態

ADA 欠損症患者の成人 2 例 (■歳、■歳) において、本剤投与後定常状態になったと推察された時点の血漿中 ADA 活性を測定した。血漿中 ADA 活性の  $C_{\text{max}}$  は 41.91 及び 34.91  $\mu\text{mol}/\text{h}/\text{mL}$ 、 $C_{\text{trough}}$  は 33.50 及び 20.15  $\mu\text{mol}/\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{\text{max}}$  は投与 2.0 及び 1.1 日後であり、 $t_{1/2}$  は 15.0 及び 9.4 日であった。

## (3) 安全性

評価期間 (投与開始時から投与開始 21 週後) を通じて、4 例中 4 例 22 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定できると判断した。

死亡は4例中1例（乳児）に認めた。死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。間質性肺炎などの複合的な要因により肺組織障害が蓄積し、呼吸不全の悪化を来し死亡したと考え、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定できると判断した。

21週間の評価期間中に重篤な有害事象は、4例中2例6件に認めたが、いずれも治験責任医師は治験薬との因果関係を否定できると判断した。重篤な有害事象の内訳は、成人の1例に好中球減少症（2件）及び上気道感染（1件）、死亡した乳児1例に肺出血（2件）及び呼吸不全（1件）を認めた。好中球減少症は、治験参加前より確認されていた事象であり、また、原疾患に伴う事象であることから治験責任医師は治験薬を否定できると判断した。上気道感染は、ADA欠損症の併発疾患である好中球減少症に伴う、易感染性があり偶発的な事象である急性上気道感染と考えられ、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定できると判断した。肺出血は、サイトメガロウイルス感染症による肺炎の増悪によると考えられ、治験責任医師は治験薬を否定できると判断した。呼吸不全は、多呼吸を認め、人工呼吸器の設定条件を上げるも呼吸状態は安定せず、持続するウイルス感染症により肺組織障害がさらに悪化し、その結果、呼吸不全の悪化を来したと考えられ、治験責任医師は治験薬を否定できると判断した。

有害事象のために中止に至った症例はなかった。

以上より、本邦のSTM-279-301試験の結果、ADA欠損症患者（4例）に対する本剤の安全性の懸念を認めず、また安全性プロファイルは評価期を通して良好であった。

#### 1.5.2.4.2 海外の臨床開発の概略

##### [2.7.6.2 項]

米国ではADAGEN®投与を受けている免疫不全を伴うADA欠損症患者6例を対象にEZN-2279（PEG-rADA）週1回筋肉内注射に切り替えて、EZN-2279の有効性、安全性及び薬物動態を検討する第III相試験（STP-2279-002試験）を2014年1月から実施している。

STP-2279-002試験及びSTM-279-301試験の有効性、安全性及び薬物動態の中間解析結果に基づき、Leadiant社はFDAに対し2017年10月24日にEZN-2279のBiologics License Application申請をした。2018年10月5日に「成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症（ADA-SCID）」の適応で、REVCovi®の承認（Full Approval）を取得した。

データカットオフした2017年4月27日時点では、STP-2279-002試験に7例が登録され、6例にEZN-2279を投与した。なお、最初に登録した1例（■歳）が、■を含む旧製剤0.292 mg/kg体重/週を2回投与し、重篤な注射部位疼痛を発現したため中止した。注射部位疼痛の原因は■であることが判明したため、■を含有しない製剤処方に変更し、当該被験者を除きすべての被験者で新しい製剤を投与している。

製造販売承認申請時（2017年4月27日データカットオフ）は、第1コホートとして■を含有しない新製剤を投与している3例は106週以上のEZN-2279投与を継続していた。また、第2コホートとして2例が評価フェーズでEZN-2279を投与中であった。EZN-2279の21週投与時

での評価フェーズを完了した第1コホートの3例が、主要有効性評価項目が評価可能な解析対象集団（完了者集団）であった。

第1コホートの3例の年齢は、■歳、■歳及び■歳で、EZN-2279 0.188 mg/kg 体重/週を115回、0.224 mg/kg 体重/週を106回、0.2 mg/kg 体重/週を110回投与した。第2コホートの2例の年齢は■歳及び■歳で、EZN-2279 0.209 mg/kg 体重/週を15回、0.285 mg/kg 体重/週を8回投与した。

#### (1) 有効性

主要評価は、EZN-2279 投与開始15、17、19及び21週後の全赤血球中 dAXP トラフ値 0.02  $\mu\text{mol/mL}$  以下に解毒代謝が達成した被験者割合とした。また、副次的評価として血漿中 ADA 活性トラフ値 15  $\mu\text{mol/mL}$  以上の維持などを評価した。

EZN-2279 の21週間の評価フェーズを完了した第1コホート3例では、EZN-2279 投与前の赤血球中 dAXP は 0.02  $\mu\text{mol/mL}$  以下であった。EZN-2279 投与開始15週後から21週後の赤血球中 dAXP は 0.02  $\mu\text{mol/mL}$  以下を維持した。しかし、3例のうち1例ではEZN-2279 投与開始15、19及び21週後の赤血球中 dAXP は 0.02  $\mu\text{mol/mL}$  以下を維持したが、17週後のみ赤血球中 dAXP が 0.047  $\mu\text{mol/mL}$  であった。

EZN-2279 投与中、血漿中 ADA 活性のトラフ値は ADAGEN®投与時に比べ増加し、3例とも EZN-2279 投与開始3週後から21週後までの間、血漿中 ADA 活性のトラフ値は 15  $\mu\text{mol/h/mL}$  以上を維持した。

以上、EZN-2279 の投与により赤血球中 dAXP が低値を維持し、解毒代謝の達成が示唆された。

#### (2) 薬物動態

EZN-2279 0.188、0.2、0.224 mg/kg 体重/週を投与した第1コホートの3例及び0.209 mg/kg 体重/週を投与した第2コホートの1例において、EZN-2279 投与開始9週後の血漿中 ADA 活性を測定した。EZN-2279 の血漿中 ADA 活性の  $C_{\text{max}}$  は 35.6~58.3  $\mu\text{mol/h/mL}$ 、 $C_{\text{trough}}$  は 23.5~46.2  $\mu\text{mol/h/mL}$ 、 $t_{\text{max}}$  は投与2.0~3.0日後、 $t_{1/2}$  は 6.0~20.7日であった。

#### (3) 安全性

データカットオフした2017年4月時点では、EZN-2279 を投与した ADA 欠損症患者6例を安全性解析対象とした。

ADAGEN®投与の導入フェーズでは、6例中5例に12件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象のうち全血球数異常（1例1件）のみ治験責任医師は治験薬との因果関係があると判断した。

EZN-2279 投与中に6例中5例に41件の有害事象が報告された。有害事象のうち注射部位疼痛（1例2件）及び注射部位不快感（1例7件）の2例9件について治験責任医師は治験薬との因果関係があると判断した。STP-2279-002試験では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象が3例5件に報告された。その内訳は1例に注射部位疼痛（2件）、1例に

片頭痛（1件）、他の1例に口腔嚢胞及び口腔新生物（各1件）の発現であった。片頭痛、口腔嚢胞及び口腔新生物については、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定できると判断した。なお、口腔嚢胞及び口腔新生物の重篤な有害事象の用語は、データロックポイント後に「抜歯」及び「歯膿瘍」に変更された。

重篤な注射部位疼痛（1例2件）を発症した最初に登録した1例は、XXXXXXXXXXを含有する旧製剤を2回投与し、重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。追加実施した動物実験の結果、当該事象の原因はEZN-2279に含まれるXXXXXXXXXXによるものと考えられた。その後、STP-2279-002試験では、当該被験者を除きXXXXXXXXXXを含まない製剤を投与しており、注射部位疼痛は報告されていない。

ADAGEN<sup>®</sup>の使用経験では、注射部位疼痛、頭痛、溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血、血小板血症、血小板減少症及び自己免疫性血小板減少症、注射部位紅斑、蕁麻疹、リンパ腫の有害事象が報告されている。STP-2279-002試験の結果、EZN-2279は、ADAGEN<sup>®</sup>と比べ新たな安全性の懸念がなく、EZN-2279の忍容性が確認された。

### 1.5.3 申請効能・効果、用法・用量

本邦ではADA欠損症に対し代替となる適切な医薬品はなく、PEG-rADAはADAGEN<sup>®</sup>と同様にADA欠損症患者に対するADA酵素補充療法として代謝異常の改善及び全身状態の改善が期待される。ADA欠損症患者を対象とした国内外の第III相試験成績における被験者数は限られているが、本剤のベネフィットとリスクを考慮し、表1.5.3-1の内容で承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1 申請内容

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分医薬品
申請品目	販売名：レブコビ <sup>®</sup> 筋注 2.4 mg 一般名：elapegademase（INN）、エラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）（JAN）
効能・効果案	アデノシンデアミナーゼ欠損症
用法・用量案	通常、エラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）として0.2 mg/kgを1週間に1回筋肉内注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1回あたりの最大投与量は0.3 mg/kgとする。ただし、速やかにアデノシンデアミナーゼ活性を上昇させる必要がある場合には、1回0.2 mg/kgを1週間に2回筋肉内注射することができる。

## 1.5.4 開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を下記に示す。

試験項目	実施元	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
製剤開発																									
旧製剤の開発	■																								
申請製剤の処方開発	■																								
品質試験																									
構造決定・ 物理化学的性質 原薬の規格・試験方法	■																								
安定性（原薬）	■																								
製剤の規格・試験方法	■																								
安定性（製剤）	■																								
薬理試験																									
4.2.1.1 効力裏付け試験	■																								
薬物動態試験																									
4.2.2.1 分析法	■																								
4.2.2.2 吸収 ラット	■																								
4.2.2.2 吸収 ラット	■																								
4.2.2.2 吸収 イヌ	■																								
4.2.2.2 吸収 ラット	■																								
4.2.2.3 トキシコキネテ イクス 妊娠ラット	■																								
4.2.2.3 トキシコキネテ イクス イヌ	■																								
毒性試験																									
4.2.3.1 単回投与毒性	■																								
4.2.3.2 反復投与毒性	■																								
4.2.3.5 生殖発生毒性	■																								
4.2.3.7 不純物に関する 試験	■																								
試験項目	実施元	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018												
国内臨床試験																									
第Ⅲ相試験 5.3.5.2.1 STM-279--301	帝人 ファーマ										3														
海外臨床試験																									
第Ⅲ相試験 5.3.5.2.2 STP-2279-002	Leadiant			IND					1			BLA													

## 1.5.5 参考文献

- 1) ADAGEN®の添付文書 [5.4-2]
- 2) Bollinger ME, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Schwarz K, Hershfield MS, Lederman HM. Brief report: hepatic dysfunction as a complication of adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 1996; 334(21): 1367-71. [5.4-5]
- 3) Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics.*2009; 3: 349-358. [5.4-6]
- 4) Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Hoenig M, Mahlaoui N, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceeding of the EBMT satellite workshop. *Clin Immunol.*2007; 123(2): 139-147. [5.4-7]
- 5) Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood.*2009; 114: 3524-3532. [5.4-9]
- 6) Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. *Semin Hematol.* 1998; 35(4): 291-298. [5.4-11]
- 7) Hershfield MS. Combined immune deficiencies due to purine enzyme defects. In: *Immunologic Disorders in Infants & Children.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2004:480-504. [5.4-14]
- 8) Hershfield MS. Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2000; 20: 161-175. [5.4-15]
- 9) Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, Melton AL, Schiff R, Hatem C, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med.*1987; 316(10): 589-596. [5.4-12]
- 10) Hershfield MS, Chaffee S, Sorensen RU. Enzyme replacement therapy with polyethylene glycol-adenosine deaminase in adenosine deaminase deficiency: overview and case reports of three patients, including two now receiving gene therapy. *Pediatr Res.*1993; 33(1): S42-7. [5.4-13]
- 11) Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: *the metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th. 2001:2585-2625. [5.4-16]
- 12) Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7th ed. NY: McGraw-Hill; 1995:1725-1768. [5.4-17]
- 13) Hilman BC, Sorensen RU. Management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency. *Ann Allergy.*1994; 72(5): 395-403. [5.4-18]
- 14) Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 2011; 31: 968-976. [5.4-19]
- 15) Kliegman RM. Primary combined antibody and cellular immunodeficiencies. In. *Nelson*

- Textbook of Pediatrics, 20th. 2015:1022-1032. [5.4-20]
- 16) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, et al. Effects of Enzyme Replacement Therapy on Immune Function in ADA Deficiency Patient. Clin Immunol. 2015 Jun 26. pii: S1521-6616(15)00217-X. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.011. [5.4-22]
  - 17) 小野寺雅史.共同研究報告書「我が国のアデノシン・デアミナーゼ欠損症患者に対する治療法の検討」.2016. [5.4-24]
  - 18) 谷口敦夫, 鎌谷直之. 先天異常症候群辞典 上巻 第 II 編 各論 1 アデノシンデアミナーゼ欠損症. 日本臨床別冊 先天異常症候群 上巻. 2001; 150-151.[5.4-25]
  - 19) 未承認薬・適応外薬の要望書 (ADAGEN®) . [5.4-27]  
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-255.pdf>]
  - 20) 未承認薬・適応外薬の要望書 (PEG-rADA) . [5.4-28]  
[<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000035157.pdf>]
  - 21) Kohn DBI, Heshfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018 SEP; 5: S0091–6749(18)31268-5. [5.4-36]

レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

1.6 外国における使用状況等に関する資料

帝人ファーマ株式会社

## 目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1	外国での承認状況 .....	3
1.6.2	米国の添付文書 .....	4
1.6.3	ADAGEN®の添付文書 .....	25

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国での承認状況

本剤は、2018年10月5日に米国で承認を取得した。

なお、Leadiant Biosciences, Inc. (旧 Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.) は、米国 Food and Drug Administration (FDA) に対し 2017年10月24日に本剤の Biologics License Application 申請 ( ) をしたが、Full approval にて承認された。

### 1.6.2 米国の添付文書

本剤の米国の添付文書の原文を添付し、その翻訳を下記に示す。

#### 【REVCОВI® (2018年10月)】

##### 処方情報の重要点

これらのハイライトには、REVCОВI を安全かつ効果的に使用するために必要な情報の全てが含まれているわけではありません。REVCОВI の full prescribing information を参照のこと。

REVCОВI(elapegamase-lvr)注射、筋注用

初回米国承認:2018年10月

##### 効能及び効果

REVCОВI は、成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)の治療に適応となる遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ類縁体である。

##### 用法及び用量

- ・ Adagen から REVCОВI に移行する患者:

REVCОВI の開始用量は 0.2 mg/kg 体重/週、筋肉内注射である。

Adagen から REVCОВI への換算式については、Full Prescribing Information(FPI)を参照のこと。

(2.1)

- ・ Adagen 未治療患者:

REVCОВI の開始用量は 1 週あたり 0.4 mg/kg 体重を、2 回に分けて(0.2 mg/kg 体重を週 2 回)筋肉内注射する。(2.1)

- ・ 完全な情報、維持用量及び治療モニタリングについては、FPI(2.1、2.3)を参照のこと。
- ・ REVCОВI は筋肉内注射のみに用いる。投与方法については FPI を参照のこと。(2.2)

##### 剤形及び力価

注射剤: 単回投与バイアルに 2.4 mg/1.5 mL(1.6 mg/mL)が含まれている。(3)

##### 禁忌

なし(4)

##### 警告及び注意

- ・ 血小板減少症患者における注射部位出血:

血小板減少症患者における局所出血リスクの増加; 血小板減少症が重度の場合、使用すべきではない。(5.1)

- ・免疫機能の改善の遅れ:

免疫機能が改善するまで、免疫不全患者の感染に注意すること。(5.2)

#### 有害事象

発現頻度の高い有害事象は咳嗽(50%)及び嘔吐(33%)であった。(6.1)

疑わしい有害事象を報告する場合は、Leadiant フリーダイヤル電話 1-888-393-4584、FDA の 1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) に問い合わせてください。

改訂:

MM/2018

### FULL PRESCRIBING INFORMATION

#### 1. 効能及び効果

REVCovi は、成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症 (ADA-SCID) の治療に適応となる。

#### 2. 用法・用量

##### 2.1 推奨用量

##### Adagen から REVCovi に移行する患者

患者の週 1 回の Adagen 投与量が不明である場合、又は患者の週 1 回の Adagen 投与量が 30 U/kg 体重以下の場合、REVCovi の推奨最小開始用量は 0.2 mg/kg 体重、週 1 回筋肉内注射である。

患者の週 1 回の Adagen 投与量が 30 U/kg 体重を超える場合、換算式を用いて REVCovi の週 1 回投与量(mg/kg)を算出する。

$$\text{REVCovi dose in mg/kg 体重} = (\text{Adagen dose in U/kg 体重}) / (150)$$

その後の用量は、ADA 活性トラフ値が 30 mmol/hr/L 未満、デオキシアデノシンヌクレオチド (dAXP) が 0.02 mmol/L 以上、及び/又は患者の臨床評価に基づいて免疫機能回復が不十分である場合、0.033 mg/kg 体重/週の用量で増量しても良い。

週 1 回の総投与量は、1 週間の反復筋肉内投与 (MI) に分けることができる。

##### Adagen 未治療患者

REVCovi の週 1 回の開始用量は 0.4 mg/kg 体重であり、0.2 mg/kg 体重の週 2 回に用量を分けて、免疫機能が回復するまで最低 12~24 週間筋肉内投与する。その後、ADA 活性トラフ値を 30 mmol/hr/L 以上、dAXP トラフ値を 0.02 mmol/L 未満に維持するように、及び/又は患者の臨床評価に基づく適切な免疫機能回復を維持するように、徐々に投与量を減量する。

至適な長期投与量及び投与スケジュールは、各患者について担当医師が個別に判断すべきであり、ADA 活性トラフ値、dAXP トラフ値、及び/又は患者の臨床状態に関する担当医師の医学的評価に基づいて調節することができる。

## 2.2 投薬指示

REVCovi は筋肉内注射のみに用いる。

患者の年齢及び投与方法(針のゲージ及び長さ、投与部位の選択)に応じて、無菌筋肉内投与の技術ガイドラインに従うこと。動脈又は神経の内部あるいは近くに注射しないように注意すること。定期的に注射部位を交換すること。

### 注射剤の調製及び手順書

- REVCovi は、希釈してはならない、また、投与前に他の製剤との混注は避けること。
- 投与前に REVCovi の粒子状物質及び変色を目視で確認すること。REVCovi は無色澄明の液で、液に変色、混濁又は粒子状物質を認められた場合は廃棄すること。
- 凍らせないこと。振とうしないこと。凍結している可能性がある場合は、REVCovi を使用してはならない。冷蔵庫から取り出したら、REVCovi を 30 分間室温に戻してから投与すること。
- REVCovi はポリプロピレン製の注射器を用いて投与する。バイアルから溶液を 25 ゲージ以上の針で吸引する。
- 患者の筋肉内投与に適した長さ及びゲージ針に交換する。
- REVCovi は、注射器調製直後に投与すること。
- バイアルに残っている薬剤は直ちに廃棄しなければならない。

## 2.3 治療モニタリングスケジュール

REVCovi による ADA-SCID の治療は、血漿中 ADA 活性トラフ値、dAXP トラフ値、及び/又は総リンパ球数を測定することによりモニタリングすべきである。治療を中断した場合、又は血漿中 ADA 活性のクリアランス率が上昇した場合は、より頻繁にモニタリングを行うべきである。

REVCovi 初回投与の 1 週間前に、血漿中 ADA 活性トラフ値及び dAXP トラフ値の測定のために血液サンプルを採取する。

### ADA 活性値

REVCovi による治療開始後、目標血漿中 ADA 活性値は少なくとも 30 mmol/hr/L でなければならない。REVCovi の有効用量を決定するために、治療の最初の 8~12 週間、血漿中 ADA 活性トラフ値(注射前)は Adagen 未治療患者では 2 週間ごとに、以前に Adagen 療法を受けた患者では 4 週間ごとに、その後は 3~6 ヶ月ごとに測定すべきである。

ADA 活性値がこのレベル未満に低下した場合は、治療の不遵守又は抗体(抗薬物、抗 PEG、及び中和抗体)の発現が示唆される。注射前の血漿中 ADA 活性トラフ値が 15 mmol/hr/L 未満に持続的に低下した場合は、REVCovi に対する抗体を疑うべきである。このような患者では、REVCovi に対する抗体検査を行うべきである。

血漿中 ADA 活性トラフ値が持続的に低下した場合は、免疫機能及び臨床状態を注意深く監視し、感染のリスクを最小限に抑えるように注意を払うべきである。血漿中 ADA 活性値の持続的な低下の原因が REVCovi に対する抗体であることが判明した場合、十分な ADA 活性を回復させるために、REVCovi の用量の調節及びその他の措置を講じること。

### 赤血球中 dAXP

REVCovi 治療開始 2 ヶ月後に赤血球中 dAXP トラフ値を 0.02 mmol/L 未満に維持し、少なくとも年 2 回モニタリングすべきである。

### 免疫機能

免疫機能の程度は患者ごとに異なる。各患者は免疫学的状態の適切なモニタリングを必要とする。全リンパ球及びサブセットリンパ球は、以下のように定期的にモニタリングすべきである。

- ・ Adagen 未治療患者: 1 年までは 4~8 週ごと、その後 3~6 ヶ月ごと
- ・ その他の患者: 3~6 ヶ月ごと

抗体を産生する能力を含む免疫機能は、一般に治療の 2~6 ヶ月後に改善し、より長期間にわたって回復する。一般に、代謝異常の改善と免疫機能の改善との間には遅れがある。患者の全般的な臨床状態の改善は(様々な臨床パラメータの改善によって証明されるように)、治療 1 年目の終わりまでに明らかになるはずである。

## 3. 剤形及び力価

注射剤: elapegamase-lvlr 2.4 mg/1.5 mL(1.6 mg/mL)、無色澄明の単回投与バイアル溶液。

## 4. 禁忌

なし。

## 5. 警告及び使用上の注意

### 5.1 血小板減少症患者における注射部位出血

REVCovi は筋注で投与することから、血小板減少症の患者には慎重に使用し、血小板減少症が重症な場合は使用しないこと。

### 5.2 免疫機能改善の遅れ

免疫機能が改善されるまで、免疫不全患者の感染を防ぐための予防措置を維持する。免疫機能の改善のタイミングと程度は、患者ごとに異なる。

## 6. 有害事象

### 6.1 臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で観察された有害事象発現率を他の医薬品の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない可能性がある。

ADA-SCID 患者を対象に REVCovi の筋肉内注射における有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、プロスペクティブ・非盲検・単群・多施設共同の 2 試験を実施した。

試験 1 は米国で実施され、試験 2 は本邦で実施された[臨床試験(14)を参照]。

全 10 例の治療が行われ、報告された有害事象を以下にまとめた。

### 試験 1

試験 1 は、米国で実施され、Adagen による治療を受けている ADA-SCID 患者を対象に REVCOVI の安全性、有効性及び薬物動態を評価する one-way クロスオーバー試験である。8 歳から 37 歳の 6 例が本試験に登録された。患者の REVCOVI 曝露量は 2 週間～146 週間であった。死亡例は報告されておらず、1 例が初期製剤処方に伴う注射部位疼痛により治療を中止した。

発現頻度の高い有害事象は、咳嗽(6 例中 3 例)及び嘔吐(6 例中 2 例)であった。1 例の患者で報告された有害事象は、上腹部痛、関節痛、無力症、耳垢栓塞、結膜炎、痙攣、齲歯、下痢、外耳道の炎症、耳垂感染、鼻出血、疲労、皮膚真菌感染、歩行障害、消化管感染、単径部膿瘍、血便排泄、ヘモフィルス感染、喀血、インフルエンザ、注射部位不快感、裂傷、リンパ節症、片頭痛、鼻浮腫、悪心、腎結石症、口腔カンジダ症、口腔咽頭痛、外耳炎、湿性咳嗽、発疹、ストーマ部感染、顔面腫脹、歯膿瘍、抜歯、上気道感染であった。

### 試験 2

試験 2 は、ADA-SCID 患者を対象に REVCOVI の安全性、有効性及び薬物動態を検討する非盲検非対照試験である。3.4 ヶ月～25 歳の 4 例（全アジア人）を本試験に登録し、REVCOVI を投与した。3 例に REVCOVI を 21 週間投与し、1 例に REVCOVI を 15 週間投与した。CMV 肺炎及び呼吸不全による死亡が 1 例の乳児で報告され、重篤な有害事象である肺出血、呼吸不全及び上気道感染も発現した。重篤な有害事象として好中球減少症 が 1 例に報告された。4 例中に 22 件の有害事象が報告された。頻度の高い有害事象は呼吸器感染であった(4 例中 2 例)。

## 6.2 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様に、免疫原性の可能性がある。試験 1 及び試験 2 の免疫原性の結果は、以前に Adagen を投与された患者が REVCOVI に対する免疫学的反応を示す可能性を示唆している。したがって、REVCOVI 治療中の ADA 値の変化をモニタリングすることが推奨される。

### 【用法・用量(2.3)参照】

観察された抗体(中和抗体を含む)の発現率は、検査の感度と特異性、検査方法、及び併用薬に依存する。したがって、REVCOVI に対する抗体の発現率を他の製剤に対する抗体の発現率と比較することは、誤解を招く可能性がある。

## 6.3 ADAGEN の市販後経験

ADA-SCID 治療に用いられる同クラスの酵素補充療法である Adagen について以下の市販後副作用が自発的に報告されており、REVCOVI 治療でも認められるかもしれない。

- ・血液学的事象:溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血、血小板血症、血小板減少症、自己免疫性血小板減少症
- ・皮膚事象:注射部位紅斑、蕁麻疹

- ・リンパ腫

これらの副作用が自発報告された患者集団の規模が不明のため、頻度を確実に推計したり、薬物曝露との因果関係を確立することは不可能である。

## 7. 薬物相互作用

REVCOVI の薬物相互作用は不明である。

## 8. 特定の集団における使用

### 8.1 妊娠

#### リスク要約

妊婦を対象とした REVCOVI の適切かつ十分に管理された試験は、薬物関連リスク情報収集のために実施されていない。REVCOVI を用いた動物生殖試験は実施されていない。妊婦に投与したときに胎児に有害な影響を及ぼすか、生殖能に影響を及ぼすかは不明である。

全ての妊娠は、先天異常、喪失、あるいはその他の有害転帰のリスクを有する。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主要な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2%~4%及び 5%~20%である。

#### データ

##### ヒト

REVCOVI の投与を受けた患者はいずれも妊娠の報告はなかった。Adagen (ADA-SCID の治療に用いられるのと同じクラスの酵素補充療法)で治療された ADA-SCID 患者において、妊娠及び出産が成功した確定症例が 2 件報告されている。Adagen による催奇形成作用は報告されなかった。

REVCOVI による治療を受けた妊婦患者では、妊娠中の母親の健康状態と出生児の発達をより頻繁にモニタリングすることが推奨される。

### 8.2 授乳

#### リスク要約

母乳中の REVCOVI の有無、母乳栄養児への影響、母乳生産への影響を評価するためのヒト又は動物の授乳試験は実施されていない。

母乳哺育の発達及び健康上の利益は、母親の REVCOVI の臨床的必要性、及び REVCOVI の母乳への移行又は母親の基礎疾患による哺育児に対するあらゆる潜在的有害作用とともに考慮されるべきである。

### 8.4 小児への投与

小児患者における REVCOVI の安全性及び有効性は確立している[臨床試験(14)参照]。

### 8.5 高齢者への投与

65 歳以上の患者を対象とした REVCOVI の試験は実施されていない。

## 10. 過量投与

処方用量を超える REVCOVI の投与の報告はない。臨床試験で投与された最高週間処方用量は 0.4 mg/kg 体重であった。非臨床試験では、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)のわずかな増加を除いて、臨床用量の 1.8 倍までの用量(患者 1 例あたりの REVCOVI 投与量に対して正常化した平均ヒト AUC に基づく)の被験薬に関連した毒性の証拠は認められなかった。

## 11. 組成

Elapegademase-lv1r は、ウシアミノ酸配列に基づいたモノメトキシポリエチレングリコール(mPEG)化遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ(rADA)である。rADA は大腸菌で製造され、スクシンイミジルカルバメートリンカーで mPEG に共有結合し、メトキシポリエチレングリコール組換えアデノシンデアミナーゼ(SC-PEG rADA)を産生する。Elapegademase--lv1r(SC-PEG rADA)のおおよその分子量は 113KDa である。

REVCOVI(elapegademase-lv1r)注射剤は、無菌、保存剤を含まない、無色透明の筋肉内注射用溶液であり、単回投与バイアルに入れて供給される。各バイアルは、Elapegademase—lv1r 2.4 mg(1.6 mg/mL)、塩化ナトリウム(12.75 mg)、リン酸二水素ナトリウム七水和物(12.7 mg)、リン酸一水素ナトリウム一水和物(3.81 mg)、米国薬局方注射用水を含有する 1.5 mL の溶液である。pH は 6.9 である。

## 12. 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ADA 欠損症による SCID は、稀な遺伝性疾患で、しばしば致死的な疾患である。ADA 酵素は、プリン代謝に関与し、アデノシン又はデオキシアデノシンをそれぞれイノシン又はデオキシイノシンに、並びにいくつかの天然に存在するメチル化アデノシン化合物に、不可逆的な加水分解性脱アミノ化を触媒する。2'-デオキシアデノシン及びアデノシンを低レベルに維持することは、免疫細胞の適切な数及び機能、並びに日和見感染の頻度を減少させるために極めて重要である。ADA 欠損症で起こるようなアデノシンレベルの上昇は、アポトーシス及び胸腺細胞の分化の阻害の一因となり、重度の T リンパ球減少症を引き起こす。

Elapegademase-lv1r は、毒性のアデノシン及びデオキシアデノシンヌクレオチドレベルの減少、並びにリンパ球数の増加と関連する ADA 酵素の外因性補充療法である[臨床試験(14)を参照]。

### 12.2 薬力学

QT 間隔に対する REVCOVI の影響は不明である。

### 12.3 薬物動態

REVCOVI の薬物動態(PK)は、ADA-SCID 患者 6 例(成人 5 例、小児 1 例)を対象に、4.99~19.6 mg の用量で週 1 回筋注した 2 試験(試験 1 及び試験 2)において、定常状態血漿中 ADA 活性値レベルに基づいて評価した[臨床試験(14)参照]。PK の結果を表 1 に要約する。

表1 ADA-SCID 患者における週1回の筋注投与後の REVCOVI の定常状態血漿中薬物動態パラメータの個々の推定値

Study	Patient's Age (yrs), Sex, Race	Weekly Dose (mg) [mg/kg]	T <sub>max</sub> (hr)	DN AUC <sub>0-168hr</sub> (hr*mmol/hr/L) /(mg/kg) <sup>b</sup>	DN C <sub>max</sub> (mmol/hr/L) /(mg/kg) <sup>b</sup>	C <sub>trough</sub> (mmol/hr/L) <sup>c</sup>
Study 1 <sup>a</sup>	19, Male, Hispanic/Latino	10.0 [0.188]	47.7	32710	237	29.0
	21, Male, Hispanic/Latino	10.2 [0.224]	71.9	31343	219	37.7
	37, Male, Black/African American	19.6 [0.2]	48.2	42400	292	46.2
	30, Female, White/Caucasian	10.0 [0.209]	72.0	24564	166	23.5
Study 2 <sup>a</sup>	25, Male, Asian	10.0 [0.167]	48.0	37605	251	33.5
	16, Female, Asian	4.99 [0.233]	27.2	19013	150	20.2

<sup>a</sup> PK data calculated over the dosing interval after weekly IM administration of REVCOVI at a stable REVCOVI dose for at least five consecutive weeks

<sup>b</sup> Dose-normalized AUC<sub>0-168hr</sub> and C<sub>max</sub> estimates based on mg/kg/week dose of REVCOVI

<sup>c</sup> Non-dose normalized steady state C<sub>trough</sub> ADA activity levels in plasma at Day 7 prior to administration of next weekly dose

試験1では、REVCOVIを週1回7回連続筋注後、定常状態 ADA 活性レベルに達した。さらに、試験1の全サンプリング時点の大多数において、全患者の dAXP 活性レベルは 0.02 mmol/L 未満であった。

### 13. 非臨床の毒性試験

#### 13.1 発がん性、変異原性、生殖発生毒性

発がん性を評価する動物を用いた長期試験、変異原性、及び生殖発生毒性を評価する試験は、REVCOVIを用いて実施されていない。

### 14. 臨床試験

#### 14.1 試験1

米国で実施された試験1(NCT 01420627)は、REVCOVIの第3相非盲検、多施設、オープン、one-way クロスオーバー試験である。本臨床試験の目的は、Adagenによる治療を受けているADA-SCID患者6例(男性4例、女性2例)を対象に、REVCOVIの安全性、有効性及びPKを評価することである。治験薬の投与には以下の3フェーズがある:Adagen導入期(最低3週間)、REVCOVI評価期(第1~21週間)、その後、REVCOVI維持期。試験で治療された6例の患者は、試験開始時に8~37歳であった。REVCOVIの開始用量は、最後に投与されたAdagen用量に基づいて計算した。REVCOVIの用量は0.188~0.292 mg/kg 体重/週であった[用量と投与(2.1)を参照]。

評価した有効性評価項目は以下のとおりであった。

- ・ dAXP トラフ値(代謝解毒は 0.02 mmol/L 以下の赤血球中 dAXP トラフ値と定義)
- ・ 血漿中 ADA 活性トラフ値(適切な血漿中 ADA 活性トラフ値は 15 mmol/hr/L 以上の血漿中 ADA 活性と定義される)
- ・ 免疫状態(リンパ球、B、T、NK リンパ球のサブセット数、定量的免疫グロブリン[Ig]濃度[IgG、IgA、IgM])

REVCovi 治療期の 9 週目に薬物動態評価を実施した。[臨床薬理学(12.3)を参照]

6 例中 5 例が治療期の 21 週間エンドポイントに達し、6 例中 3 例が REVCovi(Elapegamase--lvlr) による治療を 135 週間以上受けた。これらの患者(治療 47 週目の患者の 1 例を除く)の赤血球中 dAXP 値は 0.02 mmol/L 以下であった。これらの患者は、88/89 の時点で血漿中 ADA 活性トラフ値が 15 mmol/hr/L 以上であり、REVCovi 治療下で少なくとも 2 年間代謝解毒を維持していた。1 週目に血漿中 ADA 値が 30 mmol/hr/L 以上に達した患者 1 例を除いて、5 週目までに血漿中 ADA 値は 30 mmol/hr/L 以上に達した。

0.2 mg / kg 体重/週の通常用量で REVCovi を投与された患者の平均血漿中 ADA 活性トラフ値は、 $34.3 \pm 6.6$  mmol / hr / L であった。同じ患者で、Adagen 導入期中に Adagen 30U / kg 体重 / 週の通常用量で治療した場合、平均血漿中 ADA 活性トラフ値が  $14.2 \pm 5.1$  mmol / hr / L であった。

REVCovi 治療中のリンパ球数及びサブセット数は、Adagen 導入期(すなわち、PK 1 日目又は REVCovi 治療開始前)に観察されたレベルを超えて増加した。1 例について 60~73 週の最大増加量は約 3 倍、他の 1 例について 73~99 週の最大増加量は約 2~3 倍、3 例目については約 1.5~3 倍である。主要評価項目(21 週間の治療)を完了し、135 週間以上 REVCovi を受けたこれら 3 例では、血漿中 ADA トラフ値の高活性及び総リンパ球数の増加との間に正の傾向が認められた。

他の 3 例についての観察は、dAXP トラフ値及び血漿中 ADA 活性トラフ値に基づいて完全な解毒を達成し、Adagen 導入期の間に記録された値と比較して、REVCovi 評価期間に安定又はわずかに増加したリンパ球数を示した。

## 14.2 試験 2

本邦で実施した試験 2 は、ADA-SCID 患者を対象とした REVCovi の安全性、有効性及び PK を評価した非盲検非対照試験である。この試験には 2 つの段階がある。1) 用量調節期(5 週間)と用量維持期(16 週間)からなる評価; 2) 継続投与(延長)期。試験終了時まで継続する。

合計 4 例が本試験に登録した。男性 2 例(25 歳、3.4 ヶ月)と女性 2 例(16 歳、4.3 ヶ月)。試験開始前 4 週間以内に Adagen 治療を受けていた患者 2 例には、最後に投与した Adagen 用量と同等と計算された REVCovi を初回投与した。試験開始前 4 週間以内に Adagen を投与しなかった 1 例には、REVCovi 0.1 mg/kg 体重を初回投与し、その後 0.133 mg/kg 体重を 2 回目及び 3 回目投与し、その後は週 1 回投与した。

用量調節期間中、dAXP 値(0.02 mmol/L 以下)及び十分なトラフ ADA 活性値(15 mmol/hr/L 以上)の基準を満たすように用量を漸増した。この 3 例には、継続投与期に入る前に少なくとも 21 週間(5 週間の用量調節期間及び 16 週間の用量維持期を完了した)REVCovi を投与した。4 例目の Adagen 未治療の CMV 肺炎を合併する患者([副作用(6.1)を参照])に、0.4 mg/kg 体重/週(週 2 回に分けて投与)で 16 週間投与した。

試験 2 の 4 例全員が、21 週間(用量調節期及び用量維持期)で、解毒(dAXP トラフ[赤血球又は血液] $\leq 0.02$  mmol/L)を達成し、維持した。血清中 ADA 活性は REVCovi 投与後 4 例全てで増加し、3 例が用量維持期間中に 15 mmol/hr/L を超えるレベルに達した。3 例の総リンパ球数及び B-/T-/NK-リンパ球サブセット数は、用量調節期間中にスクリーニングから 15 日目までに増加し、用量維持期間中は安定又は増加した。

#### 16. 供給・保管・取扱い方法

REVCovi は、2.4 mg/1.5 mL(1.6 mg/mL)、無菌、保存剤を含まない、無色澄明の筋注用液剤である。次のように入手できる。

カートン中に 1 本の単回投与バイアル (NDC#57665-002-01)

バイアル栓は天然ゴムラテックス製ではありません。

単回投与バイアル;バイアルを再使用しないこと。未使用部分は廃棄する。

REVCovi は、光から保護するため、カートンのまま 2~8°C(36~46° F)の冷蔵庫に保管してください。

凍らせないでください。振とうしないでください。凍結している可能性がある場合は、REVCovi を使用してはならない。

#### 17. カウンセリング情報

##### コンプライアンスの重要性

治療の成功のためには、継続的な治療と推奨される薬のスケジュールの遵守が重要であることを、患者と介護者にカウンセリングしてください。

Manufactured by: Leadiant Biosciences Inc., Gaithersburg, MD 20878, USA, U.S. License No. 2073 at Exelead Inc., 6925 Guion Rd, Indianapolis, IN 46268, USA

米国の本剤の添付文書（原文）

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REVCOVI™ safely and effectively. See full prescribing information for REVCOVI.

**REVCOVI (elapegamase-lvlr) injection, for intramuscular use**  
Initial U.S. Approval: 2018

### INDICATIONS AND USAGE

REVCOVI is a recombinant adenosine deaminase indicated for the treatment of adenosine deaminase severe combined immune deficiency (ADA-SCID) in pediatric and adult patients.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- **Patients transitioning from Adagen to REVCOVI:** The starting dose of REVCOVI is 0.2 mg/kg weekly, intramuscularly. See Full Prescribing Information (FPI) for conversion formula from Adagen to REVCOVI. (2.1)
- **Adagen-naïve patients:** The starting dose of REVCOVI is 0.4 mg/kg weekly based on ideal body weight, divided into two doses (0.2 mg/kg twice a week), intramuscularly. (2.1)
- For complete information, maintenance dosing and therapeutic monitoring, see FPI. (2.1, 2.3)
- REVCOVI is for intramuscular injection only. See FPI for administration instructions. (2.2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 2.4 mg/1.5 mL (1.6 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

### CONTRAINDICATIONS

None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Injection Site Bleeding in Patients with Thrombocytopenia:** Increased risk of local bleeding in patients with thrombocytopenia; should not be used if thrombocytopenia is severe. (5.1)
- **Delay in Improvement of Immune Function:** Protect immune deficient patients from infections until improvement in immune function. (5.2)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions reported were cough (50%) and vomiting (33%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Leadiant at toll-free phone 1-888-393-4584 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Revised: 10/2018

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Administration Instructions
- 2.3 Therapeutic Monitoring Schedule

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Injection Site Bleeding in Patients with Thrombocytopenia
- 5.2 Delay in Improvement of Immune Function

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

### 8.2 Lactation

### 8.4 Pediatric Use

### 8.5 Geriatric Use

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Study 1
- 14.2 Study 2

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

REVCOVI is indicated for the treatment of adenosine deaminase severe combined immune deficiency (ADA-SCID) in pediatric and adult patients.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Recommended Dosage

#### Patients transitioning from Adagen to REVCOVI

If a patient's weekly Adagen dose is unknown, or a patient's weekly Adagen dose is at or lower than 30 U/kg, the recommended minimum starting dose of REVCOVI is 0.2 mg/kg, intramuscularly, once a week.

If a patient's weekly Adagen dose is above 30 U/kg, an equivalent weekly REVCOVI dose (mg/kg) should be calculated using the following conversion formula:

$$REVCOVI \text{ dose in mg/kg} = \frac{\text{Adagen dose in U/kg}}{150}$$

Subsequent doses may be increased by increments of 0.033 mg/kg weekly if trough ADA activity is under 30 mmol/hr/L, trough deoxyadenosine nucleotides (dAXP) are above 0.02 mmol/L, and/or the immune reconstitution is inadequate based on the clinical assessment of the patient. The total weekly dose may be divided into multiple intramuscular (IM) administrations during a week.

### Adagen-naïve patients

The starting weekly dose of REVCOVI is 0.4 mg/kg based on ideal body weight, divided into two doses (0.2 mg/kg twice a week), intramuscularly, for a minimum of 12 to 24 weeks until immune reconstitution is achieved. After that, the dose may be gradually adjusted down to maintain trough ADA activity over 30 mmol/hr/L, trough dAXP level under 0.02 mmol/L, and/or to maintain adequate immune reconstitution based on clinical assessment of the patient.

The optimal long-term dose and schedule of administration should be established by the treating physician for each patient individually and may be adjusted based on the laboratory values for trough ADA activity, trough dAXP level, and/or on the treating physician's medical assessment of the patient's clinical status.

## **2.2 Administration Instructions**

REVCOVI is for IM injection only. Follow sterile IM administration technique guidelines appropriate to the patient's age and anatomy (i.e. choice of needle gauge and length, site of administration). Take precautions not to inject into or near an artery or nerve. Alternate the injection site periodically.

### Preparation of Injection and Procedure Instructions

- REVCOVI should not be diluted nor mixed with any other drug prior to administration.
- Visually inspect REVCOVI for particulate matter and discoloration prior to administration. REVCOVI is a clear, colorless solution; discard if solution is discolored, cloudy or contains particulate matter.
- Do not freeze or shake. REVCOVI should not be used if there are any indications that it may have been frozen. Once removed from refrigeration, allow REVCOVI to equilibrate to room temperature for 30 minutes.
- REVCOVI is to be administered using polypropylene syringes. Draw the solution from the vial with a 25- gauge needle or larger.
- Change the needle to a size and gauge appropriate for the patient's intramuscular administration.
- REVCOVI should be administered immediately after syringe preparation.
- Any remaining medication in the vial must be discarded immediately.

## **2.3 Therapeutic Monitoring Schedule**

The treatment of ADA-SCID with REVCOVI should be monitored by measuring trough plasma ADA activity, trough dAXP levels, and/or total lymphocyte counts. Monitoring should be more frequent if therapy was interrupted or if an enhanced rate of clearance of plasma ADA activity develops. Collect blood samples for the analysis of trough plasma ADA activity and trough dAXP level prior to the first administration of REVCOVI for the week.

### ADA Activity

Once treatment with REVCOVI has been initiated, a target trough plasma ADA activity should be at least 30 mmol/hr/L. In order to determine an effective dose of REVCOVI, trough plasma ADA activity (pre-injection) should be determined every 2 weeks for Adagen-naïve patients and every 4 weeks for patients previously receiving Adagen therapy, during the first 8 - 12 weeks of treatment, and every 3 - 6 months thereafter.

A decrease of ADA activity below this level suggests noncompliance to treatment or a development of antibodies (anti-drug, anti-PEG, and neutralizing antibodies). Antibodies to REVCOVI should be suspected if a persistent fall in pre-injection levels of trough plasma ADA activity below 15 mmol/hr/L occurs. In such patients, testing for antibodies to REVCOVI should be performed.

If a persistent decline in trough plasma ADA activity occurs, immune function and clinical status should be monitored closely and precautions should be taken to minimize the risk of infection. If antibodies to REVCOVI are found to be the cause of a persistent fall in trough plasma ADA activity, then adjustment in the dosage of REVCOVI and other measures may be taken to induce tolerance and restore adequate ADA activity.

### Erythrocyte dAXP

Two months after starting REVCOVI treatment, trough erythrocyte dAXP levels should be maintained below 0.02 mmol/L, and monitored at least twice a year.

### Immune Function

The degree of immune function may vary from patient to patient. Each patient will require appropriate monitoring consistent with immunologic status. Total and subset lymphocytes should be monitored periodically as follows:

- Adagen-naïve patients: every 4 – 8 weeks for up to 1 year, and every 3 – 6 months thereafter
- Other patients: every 3 - 6 months

Immune function, including the ability to produce antibodies, generally improves after 2 - 6 months of therapy, and matures over a longer period. In general, there is a lag between the correction of the metabolic abnormalities and improved immune function. Improvement in the general clinical status of the patient may be gradual (as evidenced by improvement in various clinical parameters) but should be apparent by the end of the first year of therapy.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Injection: 2.4 mg/1.5 mL (1.6 mg/mL) clear and colorless solution of elapegademase-lvlr in a single-dose vial.

## **4 CONTRAINDICATIONS**

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Injection Site Bleeding in Patients with Thrombocytopenia

Since REVCOVI is administered by IM injection, it should be used with caution in patients with thrombocytopenia and should not be used if thrombocytopenia is severe.

### 5.2 Delay in Improvement of Immune Function

Maintain precautions to protect immune deficient patients from infections until improvement in immune function has been achieved. The timing and degree of improvement in immune function may vary from patient to patient.

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

REVCOVI was administered intramuscularly in two prospective, open-label, single-arm, multi-center studies to evaluate efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics in patients with ADA-SCID: Study 1 was performed in the US and Study 2 was performed in Japan [see *Clinical Studies (14)*]. Overall, 10 patients were treated and adverse reactions reported are summarized below.

#### Study 1

Study 1 is a one-way crossover study, conducted in the US, to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of REVCOVI in patients with ADA-SCID who were receiving therapy with Adagen. Six patients, 8 to 37 years of age enrolled in the study. Patients' exposure to REVCOVI ranged from 2 weeks to 146 weeks. No deaths were reported and one patient discontinued treatment due to injection site pain associated with an earlier drug product formulation that was consequently modified.

The most common adverse reactions were cough (3/6 patients) and vomiting (2/6 patients). Other adverse reactions that were reported in one patient each were: abdominal pain upper, arthralgia, asthenia, cerumen impaction, conjunctivitis, convulsion, dental caries, diarrhea, ear canal irritation, ear lobe infection, epistaxis, fatigue, fungal skin infection, gait disturbance, gastrointestinal infection, groin abscess, hematochezia, haemophilus infection (pulmonary), hemoptysis, influenza, injection site discomfort, laceration, lymphadenopathy, migraine, nasal edema, nausea, nephrolithiasis, oral candidiasis, oropharyngeal pain, otitis externa, productive cough, rash, stoma site infection, swelling face, tooth abscess, tooth extraction and upper respiratory tract infection, regardless of investigator causality assessment.

#### Study 2

Study 2 is a single-arm clinical study that was conducted to assess the safety, efficacy and pharmacokinetics of REVCOVI in patients with ADA-SCID. Four patients 3.4 months to 25 years of age, all Asian, were enrolled in the study and received REVCOVI. Three patients received REVCOVI for 21 weeks and one patient received REVCOVI for 15 weeks. One death due to CMV pneumonitis and respiratory failure was observed in an infant, who had also experienced pulmonary hemorrhage, respiratory failure and upper respiratory tract infection that represented serious adverse events. Neutropenia was a serious adverse reaction reported by one of the patients. There were 22 reported

adverse events for four patients. Most common adverse events were respiratory infections (2/4 patients).

## 6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The immunogenicity results from Study 1 and Study 2 suggest that patients who previously received Adagen may present an immunologic response to REVCOVI. Therefore, monitoring for changes in ADA levels during REVCOVI treatment is recommended. [see *Dosage and Administration (2.3)*]

The observed incidence of antibodies (including neutralizing antibodies) is dependent on assay sensitivity and specificity, assay methodology, and concomitant medications. Therefore, the comparison of the incidence of antibodies to REVCOVI with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

## 6.3 Postmarketing Experience with ADAGEN

The following postmarketing adverse reactions were voluntarily reported for Adagen, the same class of enzyme replacement therapy used in the treatment of ADA-SCID, and may also be seen with REVCOVI treatment:

- Hematologic: hemolytic anemia, auto-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia, thrombocytopenia and autoimmune thrombocytopenia
- Dermatological: injection site erythema, urticaria
- Lymphomas

Since these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

## 7 DRUG INTERACTIONS

The drug interaction potential of REVCOVI is not known.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with REVCOVI have not been conducted in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with REVCOVI. It is not known whether REVCOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity.

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### *Human*

No pregnancy was reported for any patients receiving REVCOVI. There are two reports of confirmed cases of successful pregnancy and delivery in ADA-SCID patients treated with Adagen (the same class of enzyme replacement therapy used in the treatment of ADA-SCID). No teratogenic effects of Adagen were reported.

For patients treated with REVCOVI, more frequent monitoring of the health status for both the mother during pregnancy and the development of the offspring is recommended.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

Human or animal lactation studies have not been conducted to assess the presence of REVCOVI in breast milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production for the mother.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REVCOVI and any potential adverse effects on the breastfed infant from REVCOVI or from the underlying maternal condition.

## 8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of REVCOVI have been established in pediatric patients [see *Clinical Studies (14)*].

## 8.5 Geriatric Use

REVCOVI was not studied in patients 65 years and older.

## 10 OVERDOSAGE

There are no reports of administration of REVCOVI in excess of the prescribed doses. The highest weekly prescribed dose administered in the clinical studies was 0.4 mg/kg. In nonclinical studies, there was no evidence of toxicity related to study drug at doses up to 1.8-fold the clinical dose (based on mean human AUC normalized to the dose of REVCOVI administered per patient), except for a slight increase in activated partial thromboplastin time (APTT).

## 11 DESCRIPTION

Elapegademase-lvlr is a recombinant adenosine deaminase (rADA) based on bovine amino acid sequence, conjugated to monomethoxypolyethylene glycol (mPEG). rADA is manufactured in *E.coli* and is covalently conjugated to mPEG with a succinimidyl carbamate linker to produce methoxypolyethylene glycol recombinant adenosine deaminase (SC-PEG rADA). The approximate molecular weight of elapegademase-lvlr (SC-PEG rADA) is 113 KDa.

REVCOVI (elapegademase-lvlr) injection is a sterile, preservative free, clear, colorless solution for intramuscular use supplied in single-dose vials. Each vial provides 1.5 mL of solution containing 2.4 mg elapegademase-lvlr (1.6 mg/mL), sodium chloride (12.75 mg), sodium phosphate dibasic heptahydrate (12.7 mg), sodium phosphate monobasic monohydrate (3.81 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.9.

## **12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **12.1 Mechanism of Action**

SCID associated with a deficiency of ADA enzyme is a rare, inherited, and often fatal disease. ADA enzyme is involved in purine metabolism, catalyzing the irreversible hydrolytic deamination of adenosine or deoxyadenosine to inosine or deoxyinosine, respectively, as well as several naturally occurring methylated adenosine compounds. Maintaining a low level of 2'-deoxyadenosine and adenosine is crucial for proper number and function of immune cells as well as decreasing the frequency of opportunistic infections. Elevated adenosine levels, as occurring in ADA deficiency, contribute to apoptosis and a block in the differentiation of thymocytes, causing severe T-lymphopenia.

Elapegademase-Invivo provides an exogenous source of ADA enzyme that is associated with a decrease in toxic adenosine and deoxyadenosine nucleotides levels as well as an increase in lymphocyte number [see *Clinical Studies (14)*].

### **12.2 Pharmacodynamics**

The effect of REVCovi on the QT interval is not known.

### **12.3 Pharmacokinetics**

The pharmacokinetics (PK) of REVCovi were evaluated based on steady state plasma ADA activity in six patients with ADA-SCID (five adults and one pediatric) from two studies (Study 1 and Study 2) who received weekly IM injections at doses ranging from 4.99 to 19.6 mg [see *Clinical Studies (14)*]. The PK results are summarized in Table 1.

**Table 1 Individual Estimates of Steady State Plasma Pharmacokinetic Parameters of REVCOVI Following Weekly IM Administration in ADA-SCID Patients**

Study	Patient's Age (yrs), Sex, Race	Weekly Dose (mg) [mg/kg]	T <sub>max</sub> (hr)	DN AUC <sub>0-168hr</sub> (hr*mmol/hr/L) /(mg/kg) <sup>b</sup>	DN C <sub>max</sub> (mmol/hr/L) /(mg/kg) <sup>b</sup>	C <sub>trough</sub> (mmol/hr/L) <sup>c</sup>
Study 1 <sup>a</sup>	19, Male, Hispanic/Latino	10.0 [0.188]	47.7	32710	237	29.0
	21, Male, Hispanic/Latino	10.2 [0.224]	71.9	31343	219	37.7
	37, Male, Black/African American	19.6 [0.2]	48.2	42400	292	46.2
	30, Female, White/Caucasian	10.0 [0.209]	72.0	24564	166	23.5
Study 2 <sup>a</sup>	25, Male, Asian	10.0 [0.167]	48.0	37605	251	33.5
	16, Female, Asian	4.99 [0.233]	27.2	19013	150	20.2

<sup>a</sup> PK data calculated over the dosing interval after weekly IM administration of REVCOVI at a stable REVCOVI dose for at least five consecutive weeks

<sup>b</sup> Dose-normalized (DN) AUC<sub>0-168hr</sub> and C<sub>max</sub> estimates based on mg/kg/week dose of REVCOVI

<sup>c</sup> Non-dose normalized steady state C<sub>trough</sub> ADA activity in plasma at Day 7 prior to administration of next weekly dose

In Study 1, steady state ADA activity levels were reached following seven consecutive once weekly IM doses of REVCOVI. In addition, dAXP activity levels in all patients at the majority of all sampling timepoints in Study 1 were less than 0.02 mmol/L.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential or studies to evaluate mutagenic potential and impairment of fertility have not been performed with REVCOVI.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Study 1

Study 1, conducted in the US (NCT 01420627), is an ongoing Phase 3, open-label, multicenter, single-arm, one-way crossover study of REVCOVI. The purpose of this clinical study is to evaluate the safety, efficacy, and PK of REVCOVI in 6 patients with ADA-SCID, 4 males and 2 females, who are receiving therapy with Adagen. The study treatment consists of three phases: Adagen Lead-in Phase (minimum of 3 weeks), the REVCOVI Treatment Phase (weeks 1 through 21), and followed by the REVCOVI Maintenance Phase. Six patients treated in the study were 8 to 37 years of age at the start of the study. The starting weekly dose of REVCOVI was calculated based on the last Adagen dose received in the study. Weekly REVCOVI doses ranged from 0.188 mg/kg to 0.292 mg/kg [see *Dosage and Administration* (2.1)].

The efficacy endpoints assessed were as follows:

- Trough dAXP Level (metabolic detoxification was defined as a trough erythrocyte dAXP concentration equal to or below 0.02 mmol/L)
- Trough plasma ADA activity (adequate trough plasma ADA activity is defined as trough plasma ADA activity equal to or above 15 mmol/hr/L)
- Immune status (lymphocyte and B-, T-, and NK-lymphocyte subset counts as well as quantitative immunoglobulin [Ig] concentration [IgG, IgA, IgM])

A PK assessment was performed during Week 9 of the REVCOVI Treatment phase [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Five of six patients reached the 21-week endpoint of the Treatment Phase, and three of six patients received treatment with REVCOVI (elapegedemase-ivlr) for over 135 weeks. These patients (except for one value in a patient at Treatment Week 47) had erythrocyte dAXP concentration equal to or below 0.02 mmol/L. These patients had trough plasma ADA activity equal to or above 15 mmol/hr/L at 88/89 timepoints and maintained metabolic detoxification for at least 2 years under REVCOVI treatment. Patients achieved trough plasma ADA activity above 30 mmol/hr/L by week 5, except for one patient who achieved this level at week 1. The mean trough plasma ADA activity for patients receiving REVCOVI at a normalized dose of 0.2 mg/kg/week were  $34.3 \pm 6.6$  mmol/hr/L. The same patients had a mean trough plasma ADA activity of  $14.2 \pm 5.1$  mmol/hr/L when treated with Adagen at a normalized dose of 30 U/kg/week during the Lead-in Phase of the study.

Lymphocyte and subset counts during REVCOVI treatment increased above levels observed during the Adagen Lead-in Phase (i.e., PK day 1 or before the start of REVCOVI treatment): maximum increases of approximately 3-fold at Weeks 60-73 for one patient, maximum increases of approximately 2- to 3-fold at Weeks 73-99 for one patient and approximately 1.5- to 3-fold for the third patient at several timepoints. For these three patients who completed the primary endpoint (21 weeks of treatment) and received REVCOVI for over 135 weeks, a positive trend between high trough plasma ADA activity and increased total lymphocyte counts was observed.

Observations for the other three patients in the study, indicate that these patients also achieved complete detoxification based on trough dAXP level and trough plasma ADA activity, and show stable or slightly increased lymphocyte counts during REVCOVI treatment relative to values recorded during the Adagen Lead-in Phase.

## 14.2 Study 2

Study 2, conducted in Japan, is a single-arm clinical study that assessed the safety, efficacy and PK of REVCOVI in patients with ADA-SCID. The study includes two phases: 1) Evaluation, consisting of a Dose Adjustment Period (5 weeks) and a Dose Maintenance Period (16 weeks); and 2) Continuous Administration (Extension) Phase, to be continued until the end of the study.

A total of four patients were enrolled in the study: two males (age 25 years and 3.4 months) and two females (age 16 years and 4.3 months). Two patients, who were on Adagen treatment within 4 weeks before entering the study, received a first dose of REVCOVI that was calculated to be equivalent to the last Adagen dose received. One patient, who did not receive Adagen within four weeks prior to entering the study, was given the first dose of REVCOVI at 0.1 mg/kg body weight, followed by second and third doses at 0.133 mg/kg body weight and weekly thereafter. Over the dose adjustment phase of the study, the dose was titrated to meet criteria for dAXP level (equal to or below 0.02 mmol/L) and adequate trough ADA activity (equal to or above 15 mmol/hr/L). These three patients received REVCOVI for at least 21 weeks (having completed the 5-week Dosage Adjustment Period and the 16-week Maintenance Period) before entering the Extension Phase. The fourth patient (newly

diagnosed Adagen-naïve patient with CMV pneumonia [see *Adverse Reactions (6.1)*]) was dosed with REVCOVI at 0.4 mg/kg weekly (divided into two IM administrations) for 16 weeks.

All four of the patients in Study 2 achieved and maintained detoxification (trough dAXP [erythrocyte or blood]  $\leq 0.02$  mmol/L) throughout their participation in the Treatment Phase of 21 weeks (Dose Adjustment and Dose Maintenance). Serum ADA activity increased after administering REVCOVI for all four patients, with three patients achieving activity level over 15 mmol/hr/L during the Dose Maintenance Period. Total lymphocyte counts and B-/T-/NK-lymphocyte subset counts for three patients increased from screening to Day 15 during dose adjustment and were stable or increasing during the Maintenance Period.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

REVCOVI (elapegademase-IVr) injection, 2.4 mg/1.5 mL (1.6 mg/mL), is a sterile, preservative free, clear, colorless solution for intramuscular use available as one single-dose vial per carton (NDC 57665-002-01).

The vial stopper is not made with natural rubber latex.

Single-dose vial; do not re-use the vial. Discard unused portions.

Store REVCOVI in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze or shake. REVCOVI should not be used if there are any indications that it may have been frozen.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

### Importance of Compliance

Counsel patients and caregivers that continuous therapy and adherence to the recommended drug schedule is important for the success of the treatment.

Manufactured by: Leadiant Biosciences Inc., Gaithersburg, MD 20878, USA, U.S. License No. 2073 at Exelead Inc., 6925 Guion Rd, Indianapolis, IN 46268, USA



Date of Issue: 10/2018  
I-004-11-US-A

## 1.6.3 ADAGEN®の添付文書

ADAGEN® (pegademase bovine) の米国の添付文書を添付し、その概要を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 ADAGEN®の米国の添付文書の概要

国名	米国
販売名	ADAGEN®
承認年	1990 年
剤形	注射剤
含量 DESCRIPTION	1 バイアル (1.5 mL) 中に下記の成分を含有する。 Pegademase bovine ..... 250 units* Monobasic sodium phosphate, USP ..... 1.20 mg Dibasic sodium phosphate, USP ..... 5.58 mg Sodium Chloride, USP ..... 8.50 mg Water for injection, USP ..... q.s. to 1.0 mL
効能・効果 INDICATIONS AND USAGE (効能・効果に関する注意)	重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症患者への酵素補充療法  骨髄移植の適切な候補がない、又は骨髄移植が効果不十分な場合。 出生後の乳幼児や診断がなされた時点で如何なる年齢の小児に対しても ADAGEN®投与が推奨される。 ただし、ADAGEN®は、HLA 適合骨髄移植の代替治療にはならない。また厳密な医学的監視状態の継続や併発疾患に対する適切な診断及び治療 (抗生剤、栄養療法、酸素療法、免疫グロブリンなど) の開始を代替するものではない。
用法・用量 DOSAGE AND ADMINISTRATION  (用法・用量に関する注意)	通常、維持用量としてポリエチレングリコール修飾ウシアデノシンデアミナーゼ 20 U/kg 体重を7日ごとに筋肉内注射する。1回目は10 U/kg 体重、2回目は15 U/kg 体重、3回目は20 U/kg 体重を投与する。 投与量は患者の状態により適宜増減する。更に、1週ごとに5 U/kg 体重を増量することができる。ただし、1回最大量は30 U/kg 体重までとする。 血漿中 ADA 活性 15~35 µmol/hr/mL、及び正常 ATP レベルに維持用量を調節する。なお、正常 ATP とは、赤血球中 dATP を 0.005 以下~0.015 µmol/mL、又は全赤血球中 adenine nucleotide (ATP+dATP) の1%以下とする。 上限値 (35µmol/hr/mL) の2倍を超える血漿中 ADA 活性が認められた患者もみられたほか、ADAGEN® 20 U/kg 体重/回を週2回投与した患者1名においては上限値の2倍を超える ADA 活性が数週間持続した。高 ADA 活性値を示したこれらの症例において、有害事象の発現は認められなかった。血漿中 ADA 活性値 35 µmol/hr/mL を超える維持が臨床的ベネフィットを追加するというエビデンスはない。 用量比例性は立証されていないので、投与量を増量する場合、患者を慎重にモニターすべきである。 ADAGEN®の静脈内投与は推奨されない。 最適な1回投与量と用法は、個々の患者毎に血漿中 ADA 活性レベル (維持用量前のトラフ値) 及び ADA 欠損症の生化学的検査値 (主に赤血球中 dATP 値) に基づいて設定されるべきである。 免疫機能改善が代謝異常の改善となるので、個々の患者における維持用量は以下の生化学的検査値を目標に設定するべきである： 1) 維持用量投与前の血漿中 ADA 活性値を 15~35 µmol/hr/mL (測定温度 37°C 下) に維持する； 2) 投与前サンプルを測定した時、赤血球中 dATP 含量が 0.005 以下から 0.015µmol/mL のレベルに低下、あるいは正常な ATP 値で、かつ総赤血球アデニンヌクレオチド (ATP+dATP) 量の1%以下に低下する。 さらに、免疫機能及び臨床症状のモニタリングは、原発性免疫不全症患者では必須であり、ADAGEN®での治療は継続されるべきである。
使用上の注意 (禁忌) CONTRAINDICATIONS (臨床検査) Laboratory Tests	骨髄移植のための予備又はサポート療法として、ADAGEN®の安全性及び有効性をサポートする証拠はない。 ADAGEN®は筋肉内注射であるため、血小板減少患者には注意して使用すべきである。もし血小板減少が重症ならば、ADAGEN®は使用すべきではない。 ADA 欠損症に伴う SCID の治療として ADAGEN®を投与する場合には、血漿中 ADA 活性及び赤血球中 dATP 値を測定し、モニターすべきである。

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

	<p>血漿中 ADA 活性及び赤血球中 dATP 値は、治療に先がけて測定されるべきである。ADAGEN®の投与開始後、血漿中 ADA 活性（維持用量前のトラフ値）は 15~35 µmol/hr/mL が望ましい範囲である。この最小の血漿中 ADA 活性は、健康人の血中における全赤血球中 ADA 活性値以上のレベルを維持することを保証する。血漿中 ADA 活性値は、ADAGEN®の効果的な用量を設定するために投与開始 8~12 週は 1~2 週ごとに投与前に測定されるべきである。</p> <p>ADAGEN®の 2 ヶ月間の維持用量後、赤血球中 dATP レベルは 0.005 以下~0.015 µmol/mL の範囲に減少するはずである。dATP の正常値は 0.001 µmol/mL 以下である。</p> <p>dATP レベルが適正に低下したら、投与開始 1 年間は 1 年あたり 2~4 回、その後 1 年あたり 2~3 回 dATP を測定されるべきである。</p> <p>ADAGEN®の投与開始 3~9 ヶ月まで、血漿中 ADA 活性は 1 ヶ月あたり 2 回、その後、18~24 ヶ月は月 1 回測定されるべきである。</p> <p>2 年間、治療の維持が成功した患者は、2~4 ヶ月ごとに血漿中 ADA 活性を測定するべきである。また、赤血球中 dATP は毎年 2 回測定するべきである。もし治療を中断、又は血漿中 ADA 活性のクリアランスが増加した場合は、より頻繁に測定する必要がある。</p> <p>一旦、血漿中 ADA 値が有効レベルに達したものの、血漿中 ADA 活性値が 10 µmol/hr/mL 以下となり、その原因として、不適切な用量、検体の不適切な取り扱い、又は抗体発現が示唆されない場合には、当該ロットの ADAGEN®投与患者には、次の投与前に血漿中 ADA 活性測定用として採血を要請すべきである。</p> <p>免疫機能（抗体産生能を含む）は、一般に 2~6 ヶ月治療後に改善し、より長期間かけて改善機能が成熟する。</p> <p>ADA 欠損症に合併する免疫不全のナチュラルヒストリーに比べて、ADAGEN®を投与した患者では日和見感染の頻度、感染に伴う合併症の発現に減少傾向を示した。しかし、代謝異常の改善と免疫機能の改善には時間的な差異があり、代謝異常の改善から日和見感染の頻度低下や感染に伴う合併症の発現低下がみられるまでの期間は患者によってばらつきが大きく、数週から約 6 ヶ月に及んでいた。患者の一般的な臨床症状の改善は緩やかで、治療開始後 1 年までに認められるだろう。</p> <p>ADAGEN®の抗体が患者に発現すると、ADAGEN®のより急速なクリアランスを生じるかもしれない。投与前血漿中 ADA 活性値が 10 µmol/hr/mL 以下のレベルで持続的に低下するならば、ADAGEN®の抗体が疑われる。ADAGEN®注射用バイアルの不適切な保存（凍結または 8°C以上の温度での長時間保存）、又は血漿検体の不適切な処理（例えば、測定施設までの輸送における凍結融解の繰り返し）等の他に、血漿中 ADA 活性の低下要因が考えられない場合には、抗 ADA 抗体や抗 ADAGEN®抗体に適した特殊検査を行うべきである。</p> <p>ADAGEN®治療を受ける患者で、免疫機能が低下し、日和見感染と感染症に伴う合併症の発現リスク増加が懸念される場合は、血漿中 ADA 活性値が適切なレベルに維持できていなかったことに起因するであろう。その要因としては、抗 ADAGEN®抗体の発現、不適切な ADAGEN®用量設定、治療の中断や活性低下を伴う不適切な ADAGEN®の保存が考えられる。血漿中 ADA 活性の持続的な低下が起こる場合は、感染のリスクを最小化するため、患者の免疫機能と臨床状態は監視されるべきである。血漿中 ADA 活性低下が ADA 又は ADAGEN®の抗体が原因であるならば、ADAGEN®の用量調節及び他の手段で、適正な血漿中 ADA 活性に戻すための手段を取るべきである。</p> <p>ADAGEN®15 U/kg 体重/週で 5 ヶ月間治療後に、ADA 活性のクリアランスの増加が 12 例中 1 例の症例に認められた。ADA 活性クリアランスの増加は ADA 及び ADAGEN®の両方を直接的に抑制した抗体の発現と関連していた。その後、患者は用量を増加し、週 2 回 20 U/kg 体重、又は毎週 40 U/kg 体重を筋肉内注射した。用量増加に伴う有害事象の発現は無く、血漿中 ADA 値は有効レベルに回復した。4 ヶ月後に患者は週 1 回 20 U/kg 体重のスケジュールで効果的な血漿中 ADA 活性レベルが維持された。免疫機能低下患者の適切な治療方法は、免疫機能の改善まで維持するべきである。免疫機能の改善の程度は、患者毎に異なるかもしれない。患者毎に免疫ステータスと一致して適切な治療を行う必要がある。</p>
(相互作用) Drug Interactions	<p>ビダラビンは ADA の基質であり、また、2'-deoxycoformycin は ADA の強力な抑制剤である。したがって、併用した場合、これら薬剤と ADAGEN®の活性が大きく変化する可能性がある。</p>
(副作用) ADVERSE REACTIONS	<p>臨床試験では次の副作用が報告されている：頭痛（1 例）、注射部位疼痛（2 例）</p> <p>ADAGEN®の市販後では以下の副作用が認められた。これらの副作用は非常に少ない患者から自発的に報告されたものであり、発現頻度を精度よく予測したり、薬剤投与との関連性を評価したりすることは必ずしも可能であるとは言えない。</p> <p>血液学的イベント：溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血、血小板血症、血小板減少症、及び自己免疫性血小板減少。</p> <p>皮膚科学的なイベント：注射部位紅斑、蕁麻疹。</p>

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

	リンパ腫
(高齢者への投与)	—
(妊婦、産婦、授乳婦等への投与) Pregnancy Nursing Mothers	ADAGEN <sup>®</sup> では妊娠動物及び胚・胎児への生殖発生毒性試験は実施していない。胎児に毒性を引き起こすか、生殖能力に影響するかは知られていない。妊娠している婦人には、必要な場合にのみ ADAGEN <sup>®</sup> を投与すべきである。 ADAGEN <sup>®</sup> が乳汁中に移行するかは知られていないため、授乳中の婦人には注意が必要である。
(小児等への投与) INDICATIONS AND USAGE	出生後の乳幼児や診断がなされた時点で如何なる年齢の小児に対しても ADAGEN <sup>®</sup> 投与が推奨される。
(過量投与) OVERDOSAGE	ADAGEN <sup>®</sup> の過量投与の経験は報告されていない。 マウスに ADAGEN <sup>®</sup> 50,000 U/kg を腹腔内投与した際に、最高 9%の体重減少が観察された。

米国の ADAGEN® (pegademase bovine) の添付文書 (原文)

**ADAGEN- pegademase bovine injection, solution**  
**Leadiant Biosciences, Inc.**

-----  
**ADAGEN® (pegademase bovine) Injection**

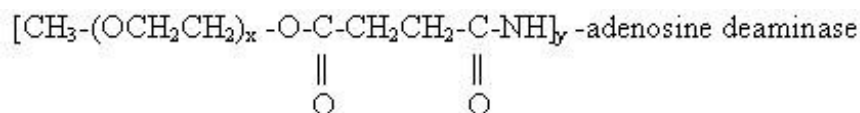
**DESCRIPTION**

**ADAGEN®** (pegademase bovine) Injection is a modified enzyme used for enzyme replacement therapy for the treatment of severe combined immunodeficiency disease (SCID) associated with a deficiency of adenosine deaminase.

**ADAGEN®** (pegademase bovine) Injection is supplied in an isotonic, pyrogen free, sterile solution, pH 7.2-7.4, for intramuscular injection only. The solution is clear and colorless. It is supplied in 1.5 mL single-dose vials.

The chemical name for **ADAGEN®** (pegademase bovine) Injection is (monomethoxypolyethylene glycol succinimidyl) 11-17-adenosine deaminase. It is a conjugate of numerous strands of monomethoxypolyethylene glycol (PEG), molecular weight 5,000, covalently attached to the enzyme adenosine deaminase (ADA). ADA (adenosine deaminase EC 3.5.4.4) used in the manufacture of **ADAGEN®** (pegademase bovine) Injection is derived from bovine intestine.

The structural formula of **ADAGEN®** (pegademase bovine) Injection is:



x ≈ 114 oxyethylene groups per PEG strand.

y ≈ 11-17 primary amino groups of lysine onto which succinyl PEG is attached.

Each milliliter of **ADAGEN®** (pegademase bovine) Injection contains:

Pegademase bovine	250 units*
Monobasic sodium phosphate, USP	1.20 mg
Dibasic sodium phosphate, USP	5.58 mg
Sodium Chloride, USP	8.50 mg
Water for injection, USP	q.s. to 1.0 mL

\*One unit of activity is defined as the amount of ADA that converts 1μM of adenosine to inosine per minute at 25°C and pH 7.3.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

**Severe Combined Immunodeficiency Disease Associated with ADA Deficiency**

Severe combined immunodeficiency disease (SCID) associated with a deficiency of ADA is a rare, inherited, and often fatal disease. In the absence of the ADA enzyme, the purine substrates adenosine and 2'-deoxyadenosine accumulate, causing metabolic abnormalities that are directly toxic to lymphocytes.

The immune deficiency can be cured by bone marrow transplantation. When a suitable bone marrow donor is unavailable or when bone marrow transplantation fails, non-selective replacement of the ADA enzyme has been provided by periodic irradiated red blood cell transfusions. However, transmission of viral infections and iron overload are serious risks associated with irradiated red blood cell transfusions, and relatively few ADA deficient patients have benefitted from chronic transfusion

therapy.

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection provides specific and direct replacement of the deficient enzyme, but will not benefit patients with immunodeficiency due to other causes.

In patients with ADA deficiency, rigorous adherence to a schedule of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection administration can eliminate the toxic metabolites of ADA deficiency and result in improved immune function. It is imperative that treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection be carefully monitored by measurement of the level of ADA activity in plasma. Monitoring of the level of deoxyadenosine triphosphate (dATP) in erythrocytes is also helpful in determining that the dose of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is adequate.

### **Actions**

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection provides specific replacement of the deficient enzyme.

In the absence of the enzyme ADA, the purine substrates adenosine, 2'-deoxyadenosine and their metabolites are toxic to lymphocytes. The direct action of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is the correction of these metabolic abnormalities. Improvement in immune function and diminished frequency of opportunistic infections compared with the natural history of combined immunodeficiency due to ADA deficiency only occurs after metabolic abnormalities are corrected. There is a lag between the correction of the metabolic abnormalities and improved immune function. This period of time is variable, and has been reported to be from a few weeks to as long as 6 months. In contrast to the natural history of combined immunodeficiency disease due to ADA deficiency, a trend toward diminished frequency of opportunistic infections and fewer complications of infections has occurred in patients receiving **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection.

### **Pharmacokinetics**

The pharmacokinetics and biochemical effects of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection have been studied in six children ranging in age from 6 weeks to 12 years with SCID associated with ADA deficiency.

After the intramuscular injection of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, peak plasma levels of ADA activity were reached 2 to 3 days following administration. The plasma elimination half-life of ADA following the administration of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection was variable, even for the same child. The range was 3 to > 6 days. Following weekly injections of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection at 15 U/kg, the average trough level of ADA activity in plasma was between 20 and 25  $\mu\text{mol/hr/mL}$ .

### **Biochemical Effects**

The changes in red blood cell deoxyadenosine nucleotide (dATP) and S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHase) have been evaluated. In patients with ADA deficiency, inadequate elimination of 2'-deoxyadenosine caused a marked elevation in dATP and a decrease in SAHase level in red blood cells. Prior to treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, the levels of dATP in the red blood cells ranged from 0.056 to 0.899  $\mu\text{mol/mL}$  of erythrocytes. After 2 months of maintenance treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, the levels decreased to 0.007 to 0.015  $\mu\text{mol/mL}$ . The normal value of dATP is below 0.001  $\mu\text{mol/mL}$ . In the same period of time, the levels of SAHase increased from the pretreatment range of 0.09 to 0.22 nmol/hr/mg protein to a range of 2.37 to 5.16 nmol/hr/mg protein. The normal value for SAHase is  $4.18 \pm 1.9$  nmol/hr/mg protein.

The optimal dosage and schedule of administration of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be established for each patient, based on monitoring of plasma ADA activity levels (trough levels before maintenance injection), biochemical markers of ADA deficiency (primarily red cell dATP content), and parameters of immune function. Since improvement in immune function follows correction of metabolic abnormalities, maintenance dosage in individual patients should be aimed at achieving the following biochemical goals: 1) maintain plasma ADA activity (trough levels) in the range of 15-35

$\mu\text{mol/hr/mL}$  (assayed at  $37^{\circ}\text{C}$ ); and 2) decline in erythrocyte dATP to  $\leq 0.005\text{-}0.015 \mu\text{mol/mL}$  packed erythrocytes, or  $\leq 1\%$  of the total erythrocyte adenine nucleotide (ATP + dATP) content, with a normal ATP level, as measured in a pre-injection sample.

In vitro immunologic data (lymphocyte response to mitogens and lymphocyte surface antigens) were obtained, but their clinical significance is unknown. Prior to treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, immune status was significantly below normal, as indicated by  $< 10\%$  of normal mitogen responses and circulating mononuclear cells bearing T-cell surface antigens. These parameters improved, though not always to normal, within 2 to 6 months of therapy.

## INDICATIONS AND USAGE

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is indicated for enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA) deficiency in patients with severe combined immunodeficiency disease (SCID) who are not suitable candidates for or who have failed bone marrow transplantation. **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is recommended for use in infants from birth or in children of any age at the time of diagnosis. **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is not intended as a replacement for HLA identical bone marrow transplant therapy. **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is also not intended to replace continued close medical supervision and the initiation of appropriate diagnostic tests and therapy (e.g., antibiotics, nutrition, oxygen, gammaglobulin) as indicated for intercurrent illnesses.

## CONTRAINDICATIONS

There is no evidence to support the safety and efficacy of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection as preparatory or support therapy for bone marrow transplantation. Since **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is administered by intramuscular injection, it should be used with caution in patients with thrombocytopenia and should not be used if thrombocytopenia is severe.

## PRECAUTIONS

### General

Any laboratory or clinical indication of a decrease in potency of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be reported immediately by telephone to Lediant Biosciences, Inc. Telephone 1-866-792-5172.

There have been no reports of hypersensitivity reactions in patients who have been treated with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection.

One of 12 patients showed an enhanced rate of clearance of plasma ADA activity after 5 months of therapy at 15 U/kg/week. Enhanced clearance was correlated with the appearance of an antibody that directly inhibited both unmodified ADA and **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. Subsequently, the patient was treated with twice weekly intramuscular injections at an increased dose of 20 U/kg, or a total weekly dose of 40 U/kg. No adverse effects were observed at the higher dose and effective levels of plasma ADA were restored. After 4 months, the patient returned to a weekly dosage schedule of 20 U/kg and effective plasma levels have been maintained.

Appropriate care to protect immune deficient patients should be maintained until improvement in immune function has been documented. The degree of immune function improvement may vary from patient to patient and, therefore, each patient will require appropriate care consistent with immunologic status.

### Laboratory Tests

The treatment of SCID associated with ADA deficiency with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be monitored by measuring plasma ADA activity and red blood cell dATP levels.

Plasma ADA activity and red cell dATP should be determined prior to treatment. Once treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection has been initiated, a desirable range of plasma ADA activity (trough level before maintenance injection) should be 15–35  $\mu\text{mol/hr/mL}$ . This minimum trough level will ensure that plasma ADA activity from injection to injection is maintained above the level of total erythrocyte ADA activity in the blood of normal individuals.

Plasma ADA activity (pre-injection) should be determined every 1–2 weeks during the first 8–12 weeks of treatment in order to establish an effective dose of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. After 2 months of maintenance treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, red cell dATP levels should decrease to a range of  $\leq 0.005$  to  $0.015 \mu\text{mol/mL}$ . The normal value of dATP is below  $0.001 \mu\text{mol/mL}$ . Once the level of dATP has fallen adequately, it should be measured 2–4 times a year during the remainder of the first year and 2–3 times a year thereafter, assuming no interruption in therapy.

Between 3 and 9 months, plasma ADA should be determined twice a month, then monthly until after 18–24 months of treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection.

Patients who have successfully been maintained on therapy for two years should continue to have plasma ADA measured every 2–4 months and red cell dATP measured twice yearly. More frequent monitoring would be necessary if therapy were interrupted or if an enhanced rate of clearance of plasma ADA activity develops.

Once effective ADA plasma levels have been established, should a patient's plasma ADA activity level fall below  $10 \mu\text{mol/hr/mL}$  (which cannot be attributed to improper dosing, sample handling or antibody development) then the patients receiving this lot of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be requested to have a blood sample for plasma ADA determination taken prior to their next injection of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection.

Immune function, including the ability to produce antibodies, generally improves after 2–6 months of therapy, and matures over a longer period. Compared with the natural history of combined immunodeficiency disease due to ADA deficiency, a trend toward diminished frequency of opportunistic infections and fewer complications of infections has occurred in patients receiving **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. However, the lag between the correction of the metabolic abnormalities and improved immune function with a trend toward diminished frequency of infections and complications of infection is variable, and has ranged from a few weeks to approximately 6 months. Improvement in the general clinical status of the patient may be gradual (as evidenced by improvement in various clinical parameters) but should be apparent by the end of the first year of therapy. Antibody to **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection may develop in patients and may result in more rapid clearance of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. Antibody to **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be suspected if a persistent fall in pre-injection levels of plasma ADA to  $< 10 \mu\text{mol/hr/mL}$  occurs. If other causes for a decline in plasma ADA levels can be ruled out [such as improper storage of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection vials (freezing or prolonged storage at temperatures above  $8^{\circ}\text{C}$ ), or improper handling of plasma samples (e.g., repeated freezing and thawing during transport to laboratory)], then a specific assay for antibody to ADA and **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection (ELISA, enzyme inhibition) should be performed.

In patients undergoing treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, a decline in immune function, with increased risk of opportunistic infections and complications of infection, will result from failure to maintain adequate levels of plasma ADA activity [whether due to the development of antibody to **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection, to improper calculation of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection dosage, to interruption of treatment or to improper storage of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection with subsequent loss of activity]. If a persistent decline in plasma ADA activity occurs, immune function and clinical status should be monitored closely and precautions should be taken to minimize the risk of infection. If antibody to ADA or **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is found to be the cause of a persistent fall in plasma ADA activity, then adjustment in the dosage of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection and other measures may be taken to induce

tolerance and restore adequate ADA activity.

### **Drug Interactions**

There are no known drug interactions with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. However, Vidarabine is a substrate for ADA and 2'-deoxycoformycin is a potent inhibitor of ADA. Thus, the activities of these drugs and **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection could be substantially altered if they are used in combination with one another.

### **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Long-term carcinogenic studies in animals have not been performed with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection nor have studies been performed on impairment of fertility.

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection did not exhibit a mutagenic effect when tested against Salmonella typhimurium strains in the Ames assay.

### **Pregnancy**

Animal reproduction studies have not been conducted with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. It is also not known whether **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

### **Nursing Mothers**

It is not known whether **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is administered to a nursing woman.

### **ADVERSE REACTIONS**

Clinical experience with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection has been limited. The following adverse reactions were reported: headache in one patient and pain at the injection site in two patients. The following adverse reactions have been identified during post-approval use of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. Because these reactions are reported voluntarily from a very small population, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hematologic events: hemolytic anemia, auto-immune hemolytic anemia, thrombocythemia, thrombocytopenia and autoimmune thrombocytopenia.

Dermatological events: injection site erythema, urticaria.

Lymphomas

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Leadiant Biosciences, Inc. at 1-888-393-4584 or by email at [drugsafety@leadiant.com](mailto:drugsafety@leadiant.com) or contact the FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/safety/medwatch](http://www.fda.gov/safety/medwatch).

### **OVERDOSAGE**

There is no documented experience with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection overdosage. An intraperitoneal dose of 50,000 U/kg of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection in mice resulted in weight loss up to 9%.

### **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Before prescribing **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection the physician should be thoroughly

familiar with the details of this prescribing information. For further information concerning the essential monitoring of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection therapy, the prescribing physician should contact Lediant Biosciences, Inc., Gaithersburg, MD 20878. Telephone 1-866-792-5172.

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is recommended for use in infants from birth or in children of any age at the time of diagnosis.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permits.

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should not be diluted nor mixed with any other drug prior to administration.

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be administered every 7 days as an intramuscular injection. The dosage of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should be individualized. The recommended dosing schedule is 10 U/kg for the first dose, 15 U/kg for the second dose, and 20 U/kg for the third dose. The usual maintenance dose is 20 U/kg per week. Further increases of 5 U/kg/week may be necessary, but a maximum single dose of 30 U/kg should not be exceeded. Plasma levels of ADA more than twice the upper limit of 35  $\mu\text{mol/hr/mL}$  have occurred on occasion in several patients, and have been maintained for several weeks in one patient who received twice weekly injections (20 U/kg per dose) of **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection. No adverse effects have been observed at these higher levels; there is no evidence that maintaining pre-injection plasma ADA above 35  $\mu\text{mol/hr/mL}$  produces any additional clinical benefits.

Dose proportionality has not been established and patients should be closely monitored when the dosage is increased. **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is not recommended for intravenous administration.

The optimal dosage and schedule of administration should be established for each patient based on monitoring of plasma ADA activity levels (trough levels before maintenance injection) and biochemical markers of ADA deficiency (primarily red cell dATP content). Since improvement in immune function follows correction of metabolic abnormalities, maintenance dosage in individual patients should be aimed at achieving the following biochemical goals: 1) maintain plasma ADA activity (trough levels before maintenance injection) in the range of 15-35  $\mu\text{mol/hr/mL}$  (assayed at 37°C); and 2) decline in erythrocyte dATP to  $\leq 0.005\text{-}0.015 \mu\text{mol/mL}$  packed erythrocytes, or  $\leq 1\%$  of the total erythrocyte adenine nucleotide (ATP + dATP) content, with a normal ATP level, as measured in a pre-injection sample. In addition, continued monitoring of immune function and clinical status is essential in any patient with a primary immunodeficiency disease and should be continued in patients undergoing treatment with **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection.

## HOW SUPPLIED

**ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection is a clear, colorless, preservative free solution for intramuscular injection. **ADAGEN**<sup>®</sup> is supplied as a sterile solution in single-use vials containing 375 units per 1.5 mL solution, in boxes of 4 vials (NDC-57665-001-01).

Use only one dose per vial; do not re-enter the vial. Discard unused portions. Do not save unused drug for later administration.

Refrigerate. Store between +2°C and +8°C (36°F and 46°F). DO NOT FREEZE. **ADAGEN**<sup>®</sup> (pegademase bovine) Injection should not be stored at room temperature. This product should not be used if there are any indications that it may have been frozen.

Manufactured by Exelead, Inc., Indianapolis, IN 46268.

Distributed by Lediant Biosciences, Inc., Gaithersburg, MD 20878.

## REFERENCES

- Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, *et al.* Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med* 1987; 316:589-96.
- Levy Y, Hershfield MS, Fernandez-Mejia C, Polmar ST, Scudieri D, Berger M, Sorensen RU. Adenosine deaminase deficiency with late onset of recurrent infections: response to treatment with polyethylene glycolmodified adenosine deaminase. *J Pediatr* 1988; 113:312-17.
- Kredich NM, Hershfield MS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. 6th ed. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1989; 1045-75.
- Hirschhorn R. Inherited enzyme deficiencies and immunodeficiency: adenosine deaminase (ADA) and purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40:157-65.
- Hirschhorn R, Roegner-Maniscalco V, Kuritsky L, Rosen FS. Bone marrow transplantation only partially restores purine metabolites to normal adenosine deaminase-deficient patients. *J Clin Invest* 1981; 68:1387-93.
- Polmar AH, Stern RC, Schwartz AL, Wetzler EM, Chase PA, Hirschhorn R. Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1976; 295:1337-43.
- Rubinstein A, Hirschhorn R, Sicklick M, Murphy RA. In vivo and in vitro effects of thymosin and adenosine deaminase on adenosine-deaminase-deficient lymphocytes. *N Engl J Med* 1979; 300:387-92.
- Hirschhorn R, Papageorgiou PS, Kesarwala HH, Taft LT. Amelioration of neurologic abnormalities after “enzyme replacement” in adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 1980; 303:377-80.
- Hirschhorn R, Ratech H, Rubinstein A, *et al.* Increased excretion of modified adenine nucleosides by children with adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res* 1982; 16:362-9.
- Polmar SH. Enzyme replacement and other biochemical approaches to the therapy of adenosine deaminase deficiency. In: Elliott K, Whelan J, eds. *Enzyme defects and immune dysfunction*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979; 213-30.



All Rights Reserved

Revised 11/2017

I-001-17-US-H

**PRINCIPAL DISPLAY PANEL - CARTON LABEL**

NDC 57665-001-01

**ADAGEN®**  
**(pegademase bovine)**  
**Injection**

Four 1.5 mL single-dose vials.

250 units per mL

Sterile-For intramuscular use only.

See package insert for dosage information.  
Discard if cloudy or frozen.

Store at + 2° C to + 8° C (36° F to 46° F)

**REFRIGERATE-DO NOT FREEZE**

Inactive Ingredients: 1.2 mg Monobasic  
Sodium Phosphate, 5.58 mg Dibasic  
Sodium Phosphate, 8.5 mg Sodium  
Chloride, and Water for Injection  
qs to 1.0 mL. Contains no preservative.

**Rx Only**

**Leadiant**

**Biosciences**

Distributed by: **Leadiant**

**Biosciences, Inc.**

Gaithersburg, MD 20878

Manufactured by: **Exelead, Inc.**

Indianapolis, IN 46268

**ADAGEN**<sup>®</sup>  
(pegademase bovine)  
Injection

NDC 57665-001-01

Four 1.5 mL single-dose vials.  
250 units per mL.


Sterile-For intramuscular use only.  
See package insert for dosage information.  
Discard if cloudy or frozen.

Store at + 2° C to + 8° C (36° F to 46° F)  
**REFRIGERATE-DO NOT FREEZE**

Inactive Ingredients: 1.2 mg Monobasic  
Sodium Phosphate, 5.58 mg Dibasic  
Sodium Phosphate, 8.5 mg Sodium  
Chloride, and Water for Injection  
qs to 1.0 mL, Contains no preservative,  
**Rx Only**

**Leadiant**  
Biosciences

Distributed by: **Leadiant**  
**Biosciences, Inc.**  
Gaithersburg, MD 20878  
Manufactured by: **Exelead, Inc.**  
Indianapolis, IN 46268



(01)00357665001010

C - 001 - 17 - US - C

**Carton Label**

<b>ADAGEN</b>			
pegademase bovine injection, solution			
<b>Product Information</b>			
<b>Product Type</b>	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	<b>Item Code (Source)</b>	NDC:57665 001
<b>Route of Administration</b>	INTRAMUSCULAR		
<b>Active Ingredient/Active Moiety</b>			
	<b>Ingredient Name</b>	<b>Basis of Strength</b>	<b>Strength</b>
	PEGADEMASE BOVINE (UNII: HW3H7D9 1F6) (PEGADEMASE BOVINE UNII:HW3H7D9 1F6)	PEGADEMASE BOVINE	250 iU in 1 mL

**Inactive Ingredients**

Ingredient Name	Strength
SODIUM PHOSPHATE, MONOBASIC, UNSPECIFIED FORM (UNII: 3980JIH2SW)	
SODIUM PHOSPHATE, DIBASIC, UNSPECIFIED FORM (UNII: GR686LBA74)	
SODIUM CHLORIDE (UNII: 451W47IQ8X)	
WATER (UNII: 059QF0KO0R)	

**Packaging**

#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:57665 001 01	4 in 1 BOX	10/18/2010	
1		1.5 mL in 1 VIAL, SINGLE USE; Type 0: No a Combination Produc		

**Marketing Information**

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA019818	10/18/2010	

**Labeler** - Leadiant Biosciences, Inc. (068301431)**Establishment**

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Roche Diagnostics		315028860	API MANUFACTURE(57665 001)

**Establishment**

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Exelead, Inc.		961822389	MANUFACTURE(57665 001)

Revised: 12/2017

Leadiant Biosciences, Inc.