レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

1.7　同種同効品一覧表

帝人ファーマ株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

今回申請する「アデノシンデアミナーゼ欠損症」の効能・効果を有する同種同効品の酵素製剤として、本邦で承認されている医薬品はない。

レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

1.8　添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること

帝人ファーマ株式会社

1.8.1 添付文書案

日本標準商品分類番号
８７３９５９

年月作成（第 1 版）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2018 年 10 月

処方箋医薬品[注)]

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

ポリエチレングリコール修飾
遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ酵素製剤

レブコビ®筋注 2.4mg

Revcovi® 2.4mg for intramuscular injection

エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）筋注製剤

【貯　法】: 2～8℃で保存（取扱い上の注意参照）
【有効期間】: 2 年

【組成・性状】
1. 組成

販売名		レブコビ筋注 2.4mg
有効成分	名称	エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）[注)]
	含量	1 バイアル中 2.4 mg
容量		1 バイアル中 1.5 mL
添加剤		塩化ナトリウム 12.75 mg リン酸水素ナトリウム七水和物 12.70 mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 3.81 mg

注）本剤は大腸菌により産生した遺伝子組換えタンパク質である。

2. 製剤の性状

販売名	レブコビ筋注 2.4mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	6.8～7.0
浸透圧比	約 1.3
色調･性状	無色澄明、水性注射剤

【効能・効果】
アデノシンデアミナーゼ欠損症

【用法・用量】
通常、エラペグアデマーゼ（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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
（1） 本剤投与中は、血清中アデノシンデアミナーゼ（ADA）活性値、リンパ球数等の免疫に関する臨床検査値、臨床症状等を定期的に確認し、患者の状態に応じて投与量を調節すること。投与量の調節については、原則として、4 週ごとに検討することとし、1 回あたり 0.033 mg/kg までの範囲で増減すること（【臨床成績】の項参照）。
（2）通常、本剤の投与は 1 週間に 1 回であるが、免疫不全症状が重度であり、速やかに ADA 活性を上昇させる必要がある場合にのみ、1 回あたりの最大投与量を 0.2 mg/kg とした上で、投与回数を週 2 回（3～4 日に 1 回：1 週あたりの最大投与量として 0.4 mg/kg）にすることができる（【臨床成績】の項参照）。

【使用上の注意】
1. 相互作用
［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン、ネララビン	本剤がビダラビン、ネララビンの作用に影響を及ぼすおそれがある。本剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の ADA 活性により、ビダラビン、ネララビンが代謝される。
ペントスタチン	ペントスタチンとの併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。本剤との併用は避けることが望ましい。	ペントスタチンの ADA 酵素の阻害により、本剤の効果が減弱するおそれがある。

2. 副作用
承認時までの安全性評価対象 4 例において、副作用は認められなかった。

種類＼頻度	頻度不明[注)]
注射部位	注射部位不快感

注）海外の臨床試験で認められている副作用は頻度不明とした。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠している女性を対象とした臨床試験は実施していない。]
（2）治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[授乳婦又は動物を用いた乳汁移行試験を実施していない。]

4. 適用上の注意
薬剤調製時の注意：
（1）使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。
（2）他の製剤との混注は避けること。

5. その他の注意
本剤 0.167～0.4 mg/kg/週を投与した国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において、抗エラペグアデマーゼ IgM 抗体が 2/10 例に認められたが、有効性及び安全性への影響は認められていない。

【薬物動態】
1. 血漿中濃度（ADA 活性）
（1）国内の ADA 欠損症患者（2 例）に維持用量として本剤 0.167 又は 0.233 mg/kg を週 1 回反復筋肉内投与したときの定常状態での薬物動態パラメータは下表のとおりであった [1]。

用量（mg/kg/週）	0.167	0.233
AUC_τ (h･μmol/h/mL)	6279.20	4430.89
C_{max} (μmol/h/mL)	41.91	34.91
$t_{1/2}$ (h)	359.59	226.61
t_{max} (h)	48.0	27.3

（2）海外の ADA 欠損症患者（4 例）に本剤 0.188～0.224 mg/kg を週 1 回反復筋肉内投与したとき、本剤投与開始後 9 週時点での薬物動態パラメータは下表のとおりであった [2]。

AUC_τ (h･μmol/h/mL)	6880 ± 1450
C_{max} (μmol/h/mL)	47.9 ± 10.0
$t_{1/2}$ (h)	259 ± 161
t_{max} (h)	59.9 ± 13.9

平均値±標準偏差（N=4）

【臨床成績】
（1）国内第 III 相試験：遺伝子診断、あるいは臨床症状及び ADA 活性により ADA 欠損症と診断された ADA 欠損症患者（4 例、3 ヵ月～25 歳）に本剤 0.1～0.267 mg/kg を週 1 回 21 週間筋肉内投与した*。投与量の調節については、①赤血球中 Deoxyadenosine nucleotide（dAXP）トラフ値が 0.02 μmol/mL 超、②血清中 ADA 活性トラフ値が 1100 U/L 未満、③肺炎や下痢等の臨床症状の発現・不変・悪化又は免疫機能や肝機能等の臨床検査値の変動又は異常値、④安全性への懸念、のいずれかに該当した場合に検討することとされた。dAXP 及び ADA 活性の結果は下表のとおりであった [1]。

生化学検査項目	時期	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4*
赤血球中 dAXP トラフ値（μmol/mL）	前	0.125	＜0.002	-	-
	21 週	＜0.002	＜0.002	-	-
血中 dAXP トラフ値（μmol/mL）	前	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293
	21 週	0.00167	0.00114	0.00449	0.00189**
血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）	前	＜9.0	＜9.0	-	-
	21 週	28.73	18.66	-	-
血清中 ADA 活性トラフ値（U/L）	前	20.7	223.7	884.0	-
	21 週	1550.6	998.7	1482.0	1451.2**

*1 例は投与開始時から全身状態が不良であったため、0.2 mg/kg/回を週 2 回投与し、投与開始 107 日目に中止した。
** 投与開始 98 日目の値
前：スクリーニング時、21 週：評価期終了時（投与開始 148 日目）又は中止時

（2）海外第 III 相試験：類薬（ADA 酵素補充療法剤 pegademase bovine、国内未承認）を投与していた免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（3 例、19～37 歳）に、本剤 0.188～0.224 mg/kg を週 1 回 21 週間筋肉内投与した結果、dAXP 及び ADA 活性は下表のとおりであった [2]。

生化学検査項目	時期	被験者 1	被験者 2	被験者 3
赤血球中 dAXP トラフ値（μmol/mL）	本剤投与開始時	<0.002	<0.002	<0.002
	本剤投与開始 21 週時	<0.002	<0.002	<0.002
血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）	本剤投与開始時	10.9	10.2	17.4
	本剤投与開始 21 週時	28.2	31.4	28.9

【薬効薬理】
1. 作用機序
本剤は、欠損した ADA の補充療法として機能し、ポリエチレングリコール（PEG）の付加により生体内からのクリアランスを遅延させる。筋肉内投与された本剤は、血液を循環し、血液中に蓄積したアデノシン及びデオキシアデノシンを代謝する。これら ADA 基質の細胞内外の平衡化により、細胞内アデノシン及びデオキシアデノシン濃度が正常化され、免疫機能等の改善が図られると考えられる。
2. 薬理作用
ADA 欠損マウスにおいて、本剤は脾臓及び胸腺における細胞内アデノシン濃度及びデオキシアデノシン濃度の減少、胸腺及び脾臓重量の回復、T 細胞及び B 細胞数の回復、生存率の改善効果を示した [3]。

【有効成分に関する理化学的知見】
一般名：エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）
Elapegademase（Genetical Recombination）

化学名（本質）:
エラペグアデマーゼは遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体であり、74 番目の Cys が Ser に置換され、平均約 13 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 5,600）がカルボニル基を介して結合している（PEG 結合可能部位 Ala1 及び Lys 残基）。エラペグアデマーゼは、356 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質（分子量：約 115,000）である。

【取扱い上の注意】
1. 外箱開封後は遮光して保存すること。
2. 冷蔵（2～8℃）で保管し、凍結したものは使用しないこと。

【承認条件】
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】
筋注 2.4 ㎎：1 バイアル

【主要文献】
1）社内報告：国内第Ⅲ相試験（ADA 欠損症患者）
2）社内報告：海外第Ⅲ相試験（ADA 欠損症患者）
3）社内報告：免疫機能改善作用（ADA 欠損マウス）

【文献請求先】
主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求下さい。

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号
フリーダイヤル　0120-189-315

製造販売元
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関 3 丁目 2 番 1 号

商標
レブコビ® / Revcovi® is the registered trademark of Leadiant Biosciences Limited, London, UK.

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）並びにその設定根拠

（1）　効能・効果（案）

効能・効果は、第 III 相試験の結果に基づき、下記のとおり設定した。

【効能・効果】
アデノシンデアミナーゼ欠損症

(2) 設定根拠

本剤の効能･効果は､ADA 欠損症（4 例）と診断された患者を対象とした本邦 STM-279-301 試験、及び免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（6 例）を対象とした米国 STP-2279-002 試験による有効性及び安全性の成績に基づき設定した。

1)本邦の STM-279-301 試験［5.3.5.2.1 項］

STM-279-301 試験では過去の遺伝子診断、あるいは臨床症状及び ADA 活性により ADA 欠損症と診断した ADA 欠損症患者 4 例を対象に、成人（[redacted] 歳及び [redacted] 歳）並びに乳児（[redacted] ヵ月齢及び [redacted] ヵ月齢）に本剤を筋肉内注射した［表 1.8-1］。

ADAGEN®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≤0.02 μmol/mL に維持されること、また、血漿中 ADA 活性トラフ値が≥15 μmol/mL 及び血清中 ADA 活性トラフ値が≥1100 U/L に維持されることが、臨床的に意義があると考えた。

採血量の制限から、成人 2 例で赤血球中 dAXP 濃度及び血漿中 ADA 活性を評価し、4 例で血中 dAXP 濃度と血清中 ADA 活性を評価した。その結果、赤血球中 dAXP 濃度がスクリーニング時で 0.02 μmol/mL を超えていた 1 例は用量調節期投与 5 回目～評価期終了時までの赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値は 0.02 μmol/ mL 以下を維持した。スクリーニング時で赤血球中 dAXP 濃度 0.02 μmol/mL 以下の 1 例は評価期終了時まで 0.02 μmol/mL 以下を維持した。

また、スクリーニング時の血中 dAXP 濃度が 0.02 μmol/mL を超えていた 2 例は用量調節期投与 2 回目及び 4 回目～評価期終了時までの血中 dAXP 濃度のトラフ値は 0.02 μmol/mL 以下を維持した。スクリーニング時の血中 dAXP 濃度 0.02 μmol/mL 以下の 2 例は評価期終了時まで 0.02 μmol/mL 以下を維持した。

血漿中 ADA 活性を測定した成人 2 例では、スクリーニング時はいずれも定量下限未満であったが、評価期終了時のトラフ値は 15 μmol/h/mL 以上を維持していた。また、スクリーニング時の血清中 ADA 活性値は、未測定の 1 例を除き、3 例とも 1100 U/L 未満であった。4 例中 3 例は評価期投与中に血清中 ADA 活性が 1100 U/L 以上に達し、その後、1100 U/L 以上を維持した。1 例は評価期終了時の血清中 ADA 活性は 998.7 U/L であった［表 1.8-2］。なお、評価期終了時の血清中 ADA 活性 998.7 U/L の患者は、投与開始時から評価期終了時までの赤血球中 dAXP 濃度は 0.02 μmol/mL 以下であった。

評価期間（投与開始日から投与開始 21 週後）を通して有害事象は、4 例中 4 例 22 件に認められた。治験薬との因果関係が否定できずに副作用と判定された有害事象はなかった。投与期間中の死亡は 4 例中 1 例に認められ、死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。当該被験者は同意取得時より重症な状態であり、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たし死亡したと考え、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。重篤な有害事象は 4 例中 2 例に 6 件認められ、内訳は好中球減少症（2 件）、上気道感染（1 件）、肺出血（2 件）、呼吸不全（1 件）であった。いずれの重篤な有害事象も患者背景に起因するものと考えられ、本剤との関連性は否定された。

成人及び乳児の ADA 欠損症患者に対する本剤の有効性が示唆され、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。

表 1.8-1　本剤の投与用量（STM-279-301 試験）

被験者識別コード	STM-279 の投与量（上段：評価期、下段：継続投与期）	
1* （[redacted]歳）	投与量 （mg/kg 体重/週）	用量調節期：0.1　（1 回）⇒0.133　（2、3 回） ⇒0.167　（4、5 回） 用量維持期：0.167　（1～16 回） 継続投与期：0.167　（1～80 回）a)
2 * （[redacted]歳）	投与量 （mg/kg 体重/週）	用量調節期：0.2　（1～5 回） 用量維持期：0.2　（1～4 回）⇒0.233　（5～12 回） ⇒0.267　（13 回～16 回） 継続投与期：0.267　（1～16 回）⇒0.3　（17～80 回）a)
3* b) （[redacted]ヵ月齢）	投与量 （mg/kg 体重/週）	用量調節期：0.167　（1～3 回）⇒0.2　（4、5 回） 用量維持期：0.2　（1～4 回）⇒0.233　（5～16 回） 継続投与期：0.233　（1～72 回）a)
4*c) （[redacted]ヵ月齢）	投与量 （mg/kg 体重/週）	用量調節期：0.4　（0.2 mg/kg 体重/回・週 2 回・計 10 回） 用量維持期：0.4　（0.2 mg/kg 体重/回・週 2 回・計 21 回）

a)2018 年 3 月までの投与量・投与回数を示す［5.3.5.2.1.2 項］。
b)被験者識別コード 3*は継続投与期 8 回投与後に転院し、3* として再登録して 64 回投与。
c)107 日中止。
引用：5.3.5.2.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 1.8-2　dAXP 及び ADA 活性の結果（STM-279-301 試験）

生化学検査項目	測定時期	被験者識別コード 1*（[redacted]歳）	被験者識別コード 2*（[redacted]歳）	被験者識別コード 3*（[redacted]ヵ月齢）	被験者識別コード 4*（[redacted]ヵ月齢）
赤血球中 dAXP（μmol/mL）	スクリーニング時	0.125	＜0.002	-	-
	評価期終了時（Day148）	＜0.002	＜0.002	-	-
血中 dAXP（μmol/mL）	スクリーニング時	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293
	評価期終了時（Day148）又は中止時	0.00167	0.00114	0.00449	0.00189 a)
血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）	スクリーニング時	＜9.0	＜9.0	-	-
	評価期終了時（Day148）	28.73	18.66	-	-
血清中 ADA 活性トラフ値（U/L）	スクリーニング時	20.7	223.7	884.0	-
	評価期終了時（Day148）又は中止時	1550.6	998.7	1482.0	1451.2 a)

-：欠測　　a）98 日目：乳児 1 例は 0.2 mg/kg 体重/回を週 2 回投与し、107 日目に中止した。
引用：5.3.5.2.1

2）米国の STP-2279-002 試験［5.3.5.2.2 項］

2017 年 4 月のデータカットオフ時点で、STP-2279-002 試験では ADAGEN®を投与している免疫不全を伴う ADA 欠損症患者 3 例（[redacted]歳、[redacted]歳及び[redacted]歳）に、ADAGEN®投与後、EZN-2279 を週 1 回、21 週間以上筋肉内注射した［表 1.8-3］。

評価フェーズ（21 週間）を完了したいずれの被験者も EZN-2279 投与前の赤血球中 dAXP 濃度は 0.02 μmol/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 濃度は 0.02 μmol/mL 以下を維持した。しかし、3 例のうち 1 例は 17 週のみ赤血球中 dAXP 濃度が 0.047 μmol/mL であった。

EZN-2279 投与中、血漿中 ADA 活性のトラフ値が増加し、3 例とも EZN-2279 投与開始 3 週後から 21 週後の血漿中 ADA 活性のトラフ値は 15 μmol/h/mL 以上を維持した［表 1.8-4］。

2017 年4 月のデータカットオフ時点で、STP-2279-002 試験ではEZN-2279 を6 例に投与している。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 件は治験薬との関連性を否定されなかった。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。その内訳は注射部位疼痛（1 例 2 件）、片頭痛（1 例 1 件）、口腔嚢胞及び口腔新生物（1 例、各 1 件）の発現であった。なお。最初に登録した 1 例（被験者番号1*　　）は、[redacted] を含有する旧製剤を 2 回投与し、重篤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[redacted] によるものと考えられた。その後、2 例目以降の投与では[redacted] を含まないEZN-2279 に製剤処方を変更した。STP-2279-002 試験では、当該被験者を除き[redacted]を含まない新製剤を投与しており、注射部位疼痛は報告されていない。

EZN-2279 は、ADAGEN®と比べより高い血漿中 ADA 活性を維持しつつも、安全性リ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

スクプロファイルの変化は認められず、EZN-2279 の忍容性が確認された。

表 1.8-3　ADAGEN®と EZN-2279 の投与量（STP-2279-002 試験）

被験者番号	コホート	ADAGEN®と EZN-2279 の投与量（週 1 回）		投与期間（weeks）
1*（[redacted]歳）	第 1 コホート	ADAGEN®	750 U （43.9 U/kg 体重）	3
		旧製剤 EZN-2279	5 mg （0.292 mg/kg 体重/回; 43.9 U/kg 体重）	2 中止
2*（[redacted]歳）	第 1 コホート	ADAGEN®	1500 U （28.2 U/kg 体重）	4
		EZN-2279	10 mg （0.188 mg/kg 体重/回; 28.2 U/kg 体重）	115
3*（[redacted]歳）	第 1 コホート	ADAGEN®	1350 U （29.6 U/kg 体重） 1575 U （34.5 U/kg 体重）	10 3
		EZN-2279	10.2 mg（0.224 mg/kg 体重/回; 33.6 U/kg 体重）	106
4*（[redacted]歳）	第 1 コホート	ADAGEN®	750 U （7.7 U/kg 体重） 1470 U （15 U/kg 体重） 2940 U （30 U/kg 体重）	2 3 4
		EZN-2279	19.6 mg（0.2 mg/kg 体重/回; 30 U/kg 体重）	110
5*（[redacted]歳）	第 2 コホート	ADAGEN®	1500 U （31.8 U/kg 体重） 1500 U （31.3 U/kg 体重）	5;中止 9
		EZN-2279	10 mg （0.209 mg/kg 体重/回; 31.3 U/kg 体重）	15
6*（[redacted]歳）	第 2 コホート	ADAGEN®	2000 U （42.9 U/kg 体重）	5
		EZN-2279	13.3 mg（0.285 mg/kg 体重/回; 42.8 U/kg 体重）	8

引用：5.3.5.2.2

表 1.8-4　dAXP 及び ADA 活性の結果（STP-2279-002 試験）

生化学検査	測定時期	被験者番号 2*	被験者番号 3*	被験者番号 4*
赤血球中 dAXP（μmol/mL）	ADAGEN®投与開始時	<0.002	0.020	0.014
	EZN-2279 投与開始時	<0.002	<0.002	<0.002
	EZN-2279 投与開始 15 週後	<0.002	<0.002	<0.002
	EZN-2279 投与開始 17 週後	0.047	<0.002	<0.002
	EZN-2279 投与開始 19 週後	<0.002	<0.002	<0.002
	EZN-2279 投与開始 21 週後	<0.002	<0.002	<0.002
血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）	ADAGEN®投与開始時	17.3	<1.8	<1.8
	EZN-2279 投与開始時	10.9	10.2	17.4
	EZN-2279 投与開始 21 週後	28.2	31.4	28.9

定量下限：赤血球中 dAXP 濃度（0.002 μmol/mL）、血漿中 ADA 活性（1.8 μmol/h/mL）
引用：5.3.5.2.2

以上、ADA 欠損症は先天性の ADA 欠損であり、ADA 活性値が低値の ADA 欠損症では定期的に ADA 酵素補充療法を必要とすることを踏まえ、本邦では「アデノシンデアミナーゼ欠損症」を効能・効果に設定した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

3）米国の REVCOVI®の添付文書における効能・効果について

米国の REVCOVI®の添付文書における効能・効果を下記に示す。

【効能・効果】
本剤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）治療に適応となる。

1.8.2.2　用法・用量（案）並びにその設定根拠

（1）用法・用量（案）

用法・用量は、本邦及び米国の第Ⅲ相試験の結果より、下記のとおり設定した。

【用法･用量】
通常、エラペグアデマーゼ（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。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
（1）　本剤投与中は、血清中アデノシンデアミナーゼ（ADA）活性値、リンパ球数等の免疫に関する臨床検査値、臨床症状等を定期的に確認し、患者の状態に応じて投与量を調節すること。投与量の調節については、原則として、4 週ごとに検討することとし、1 回あたり 0.033 mg/kg までの範囲で増減すること（【臨床成績】の項参照）。 （2）通常、本剤の投与は 1 週間に 1 回であるが、免疫不全症状が重度であり、速やかに ADA 活性を上昇させる必要がある場合にのみ、1 回あたりの最大投与量を 0.2 mg/kg とした上で、投与回数を週 2 回（3～4 日に 1 回：1 週あたりの最大投与量として 0.4 mg/kg）にすることができる（【臨床成績】の項参照）。

（2）　設定根拠

1）本邦の用法・用量の設定根拠

添付文書の用法・用量は、本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験結果に基づき、米国の添付文書を考慮して設定した［5.3.5.2.1 項、5.3.5.2.2 項］。

STM-279-301 試験では、本剤の用量は 0.067～0.2 mg/kg 体重とし、週 1 回筋肉内注射し、規定時に 0.033 mg/kg 体重で用量を増減する計画とした。STM-279-301 試験の用量調節期（5 週間）では、同意取得時以前 60 日間以内に ADAGEN®による治療を受けていない患者は ADAGEN®の添付文書に準じて 1 回目の投与は 0.1 mg/kg 体重、2 及び 3 回目は 0.133 mg/kg 体重を投与し、4 回目以降は以下のいずれかの用量変更基準に該当する場合に用量を増減した。ADAGEN®による治療を受けていた患者は ADAGEN®と等価の用量から開始した。なお、用量調節期において、被験者の合併症又は ADA 欠損症に関連する臨床症状（肺、肝臓、腎臓、脳への感染症など）の病期、重篤性などを慎重に検討した上で、赤血

球中 dAXP をより短期間で低下させることが重要であり、用量が十分でないと治験責任医師が判断した場合、用量を変更することを許容した。重篤な状態にある被験者に対しては、用量調節期の用量は、0.4 mg/kg 体重/週を最大とした。用量が 0.2 mg/kg 体重/週を超える場合、連日投与を避け間隔を空け週 2 回に分けて投与を行った。

＜用量調節期の用量変更基準＞

i）赤血球中 dAXP*が 0.02 μmol/mL を超える

ii）血清中 ADA 活性が 1100 U/L 未満

iii）肺炎や下痢などの臨床症状の発現、不変、悪化又は免疫機能や肝機能などの臨床検査値の変動、異常値

iv）安全性への懸念

また、用量維持期（16 週間）では、維持用量（0.067～0.2 mg/kg 体重）で投与した。用量維持期の 4 回目、8 回目又は 12 回目の投与後、以下のいずれかに該当する場合、5 回目、9 回目又は 13 回目の用量変更の必要性を判断した。治験責任医師が、増量が必要と判断し、赤血球中 dAXP* 0.02 μmol/mL 以下、血清中 ADA 活性 1100 U/L 以上が達成できない場合、0.233 mg/kg 体重以上の用量の投与を許容した。

＜用量維持期の用量変更基準＞

i）直近 2 回の赤血球中 dAXP*が 0.02 μmol/mL を超える

ii）直近 2 回の血清中 ADA 活性が 1100 U/L 未満

iii）肺炎や下痢などの臨床症状の発現、不変、悪化又は免疫機能や肝機能などの臨床検査値の変動、異常値

iv）安全性への懸念

*：赤血球中 dAXP 測定結果が入手できない場合、血中 dAXP の結果を使用することを許容した。

STM-279-301 試験の結果、ADA 欠損症患者（4 例）に表 1.8-1 の投与量にて筋肉内注射した。評価期を完了した被験者の開始用量はそれぞれ 0.1、0.2、0.167 mg/kg 体重/回、用量維持期の最終投与時用量は 0.167、0.267、0.233 mg/kg 体重/回であった。また、2018 年 3 月現在、継続投与期では 0.167、0.3、0.233 mg/kg 体重/回であった。評価期を完了した被験者 3 例は血清中 ADA 活性値の増加、血中 dAXP 値の低下が認められ、安全性に問題は認められなかった［5.3.5.2.1.2 項］。

同意取得時以前 60 日間以内に ADAGEN®による治療を受けず漸増投与した患者は 1 例（被験者識別コード 1*　）であった：用量調節期の用量は 0.1 mg/kg 体重/回（1 回）⇒0.133 mg/kg 体重/回（2、3 回）⇒0.167 mg/kg 体重/回（4、5 回）。漸増投与をしなかった 2 例の用量調節期の開始時用量は 0.167、0.2 mg/kg 体重/回であった。漸増投与をしなかった当該 2 例の用量調節期において、安全性に問題は認められなかった。

STP-2279-002 試験では、ADAGEN®と等価の EZN-2279 の用量から開始して、週 1 回筋肉内注射した。連続する 2 回以上の評価で i）赤血球中 dAXP が 0.02 μmol/mL を超える、ii）血漿中 ADA 活性が 15 μmol/h/mL 未満の場合、用量を調節することとした。用量の調節は 4 週間に 1 回までとした。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

STP-2279-002 試験の結果、ADA 欠損症患者（6 例）に表 1.8-3 の投与量にて筋肉内注射した。第 1 コホートを完了した 3 例では開始用量から評価フェーズ時用量はそれぞれ 0.188、0.2、0.224 mg/kg 体重/回であった。評価フェーズを完了した 3 例では血漿中 ADA 活性値の増加、赤血球中 dAXP 値の維持が認められ、安全性に問題は認められなかった。

これらの結果から、漸増投与を必要とする懸念は少なく、投与開始時より通常用量として 0.2 mg/kg 体重/回を投与し、より速やかに ADA 活性を増加させ dAXP 濃度を低下させることが適切であると考えた。

STM-279-301 試験で評価期を完了した被験者（3 例）において、開始用量は 0.1、0.167、0.2 mg/kg 体重/回、評価期最終投与時用量は 0.167、0.233、0.267 mg/kg 体重/回であった。2018 年 3 月現在、継続投与期では 0.167、0.233、0.3 mg/kg 体重/回にて投与し、治験薬との因果関係のある有害事象は発現していない［5.3.5.2.1.2 項］。投与開始 21 週後の血清中 ADA 活性が 1100 U/L 未満である被験者（被験者識別コード 2*　　）に対し、継続投与期では 0.3 mg/kg 体重を投与している。

また、米国の STP-2279-002 試験の第 2 コホートの被験者（6*　　）では 0.285 mg/kg 体重で、有効性が維持され、安全性上の問題はみられていない。

STM-279-301 試験では、ADAGEN®は 30 U/kg 体重/回を週 2 回投与されている実績を踏まえ、重症な状態である患者に対し最大 1 回 0.2 mg/kg 体重を週 2 回投与することを許容した。STM-279-301 試験に登録された重症な状態であった被験者 1 例（乳児）に、1 回 0.2 mg/kg 体重を週 2 回投与したが、治験薬との因果関係のある有害事象は発現しなかった。重症な免疫不全症を伴う場合は、より速やかに ADA 活性を上昇させるため最大 1 回あたり 0.2 mg/kg 体重を週 2 回まで投与することができるように設定した。

以上、本剤は漸増投与のための開始用量を規定するのではなく、「通常、エラペグアデマーゼ（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。」とし、ADA 活性、臨床検査値及び臨床症状に応じて適宜増減することが適切と考えた。

2）用法・用量に関連する注意（1）について

本邦の STM-279-301 試験では、用量変更基準に従って 4 週ごとに 0.033 mg/kg 体重を増減することができるように設定した。投与量の調節については、下記のいずれかに該当した場合に検討することとした。

i）赤血球中 dAXP が 0.02 μmol/mL を超える
ii）血清中 ADA 活性が 1100 U/L 未満
iii）肺炎や下痢などの臨床症状の発現、不変、悪化又は免疫機能や肝機能などの臨床検査値の変動、異常値
iv）安全性への懸念

＊新薬承認情報提供時に置き換え

以上より、本剤投与中は、血清中 ADA 活性値、リンパ球数等の免疫に関する臨床検査値、臨症状等を定期的に確認し、患者の状態に応じて投与量を調節すること。投与量の調節については、原則として、4 週ごとに検討することとし、1 回あたり 0.033 mg/kg 体重の範囲で増減するように使用上の注意に設定した。

3）用法・用量に関連する注意（2）について

ADAGEN®では重症な免疫不全症を伴う ADAGEN®治療未経験患者の場合は、最初の数ヵ月間、代謝異常を改善するまで、より速やかに血漿中 ADA 活性を 15～35 μmol/hr/mL に上昇させ、赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 μmol/mL 以下に低下させるため、30 U/kg 体重/回を週 2 回投与されている。ADAGEN®での実績を踏まえ、STM-279-301 試験では臨床症状（肺、肝臓、腎臓、脳への感染症など）の病期、重篤性などを慎重に検討した上で、増量が必要と判断された場合に本剤を最大 1 回 0.2 mg/kg 体重を週 2 回投与することとした。

STM-279-301 試験に登録された重症な状態であった被験者 1 例（乳児）に、1 回 0.2 mg/kg 体重を週 2 回投与したが、治験薬との因果関係のある有害事象は発現しなかった。

この結果から、免疫不全症状が重度であり、速やかに ADA 活性を上昇させる必要がある場合にのみ、、1 回あたりの最大投与量を 0.2 mg/kg 体重とした上で、投与回数を週 2 回（3～4 日に 1 回 : 1 週あたりの最大投与量として 0.4 mg/kg）を投与するように使用上の注意に設定した。

4）米国の REVCOVI®の添付文書における効能・効果について

現在、ADAGEN®の治療を受け続けている患者では 30 U/kg を超える用量が常用投与されている実態を踏まえ、開始時の投与量は 1 週あたり 0.2 mg/kg 体重にすべきであるという STP-2279-002 試験の治験責任医師の見解を踏まえて、開始時の投与量は 0.2 mg/kg 体重に設定した。

米国の STP-2279-002 試験は、ADAGEN®の投与量に基づき EZN-2279 の投与量を設定した。そのため、STP-2279-002 試験の治験実施計画書では EZN-2279 の投与量は規定されていなかった。STP-2279-002 試験では、EZN-2279 の用量変更基準を ADAGEN®に基づき i）赤血球中 dAXP 0.02 mmol/L 以上、ii）血漿中 ADA 活性の 15 mmol/h/L 未満と設定した。STP-2279-002 試験の結果、EZN-2279 投与開始 21 週後の血漿中 ADA 活性トラフ値が 30 mmol/h/L 付近であったため、血漿中 ADA 活性トラフ値が 30 mmol/h/L 未満に基準を設定した。また、赤血球中 dAXP が 0.02 mmol/L を超える、及び/又は臨床状態の評価から免疫機能が治療不十分であると判断される患者では、1 週毎に 0.033 mg/kg 体重を増量することができるように用量調節基準を設定した。

重症な免疫不全症を示している ADA 欠損症患者では、最初の数ヵ月間、代謝異常を改善するまでは ADAGEN® 30 U/kg を超える用量が必要となるため、患者の重症度に応じて ADAGEN® 60 U/kg 体重/週を週 2 回に分けて投与している。そのため、ADAGEN®治療未経験の患者では、開始時の投与量は 1 週あたり 0.4 mg/kg 体重（1 回 0.2 mg/kg 体重、週 2 回）を設定した。

REVCOVI®の添付文書の用法・用量：

【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。

REVCOVI® dose in mg/kg 体重=(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、徐々に投用量を減量する。

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。

【用法】

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。

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。

6）ADAGEN®の用法・用量について

米国の ADAGEN®の添付文書に記載されている用法・用量は以下のとおりである。

現在、ADAGEN®の推奨用量は 30 U/kg 体重/週である。ADAGEN® 30 U/kg 体重は、本剤 0.2 mg/kg 体重に相当する。

ADAGEN®の添付文書における用法・用量：

【用法・用量】
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。

1.8.2.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき、また、REVCOVI®の海外添付文書及び同種同効薬 ADAGEN®(pegademase bovine)の使用上の注意を参考にして設定した。なお、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日、薬発第 606 号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日、薬発第 607 号）に準拠した。

<table>
<tr><td>【警告】</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>－</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>－</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>慎重投与
－</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>重要な基本的注意
－</td><td></td></tr>
<tr><td>1.相互作用
併用禁忌：－
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ビダラビン、ネララビン</td><td>本剤がビダラビン、ネララビンの作用に影響を及ぼすおそれがある。本剤との併用は避けることが望ましい。</td><td>本剤の ADA 活性により、ビダラビン、ネララビンが代謝される。</td></tr>
<tr><td>ペントスタチン</td><td>ペントスタチンとの併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。本剤との併用は避けることが望ましい。</td><td>ペントスタチンの ADA 酵素の阻害により、本剤の効果が減弱するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>該当せず

本剤の作用機序より、次の相互作用が推測された。本剤の主成分は ADA 酵素であるため、ADA の基質であるプリンヌクレオシドアナログ製剤や ADA 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、相互作用を示す可能性がある。
ビダラビン・ネララビンは ADA の基質であり、本剤の ADA 活性により、ビダラビン、ネララビンが代謝され、ビダラビン、ネララビンの作用に影響を及ぼすおそれがある。また、ペントスタチンは ADA の強力な阻害剤であり、ペントスタチンと本剤を併用する場合は、本剤の薬効減弱に注意して本剤の投与量を調節する必要がある。</td></tr>
</table>

【使用上の注意】（続き）	設定根拠
2.副作用 承認時までの安全性解析対象 4 例において、副作用は認められなかった。 頻度／種類：頻度不明[注)] 注射部位：注射部位不快感 注）海外の臨床試験で認められている副作用は頻度不明とした。	本邦 STM-279-301 試験及び米国 STP-2279-002 試験の臨床成績結果に基づき設定した。
重大な副作用 ―	本邦 STM-279-301 試験及び米国 STP-2279-002 試験の臨床成績結果より、本剤は重大な副作用は認められなかったため、設定していない。
高齢者への投与 ―	該当せず
3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠している女性を対象とした臨床試験は実施していない。］ （2）治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［授乳婦又は動物を用いた乳汁移行試験を実施していない。］	本邦 STM-279-301 試験及び米国 STP-2279-002 試験では、妊婦、産婦、授乳婦等への投与経験はない。 ADAGEN®治療を受けていた ADA 欠損症患者で 2 例の妊娠成功例が報告されたが、ADAGEN®の催奇形性作用は報告されなかった。 ラットに本剤を妊娠 7～16 日目に反復筋肉内投与した結果、胎児に対する催奇形作用は認められなかった。 乳汁中の本剤の有無、授乳された児に対する影響又は母親の乳汁分泌に対する影響を評価する臨床及び非臨床乳汁移行試験は行っていない。授乳の発達上及び健康上の利益について、本剤が授乳される児に及ぼす有害作用の可能性と共に検討すること。
小児等への投与 ―	該当せず
合併症・既往歴等のある患者 ―	該当せず
腎機能障害患者 ―	該当せず
肝機能障害患者 ―	該当せず
生殖能を有する者 ―	該当せず
臨床検査結果に及ぼす影響 ―	該当せず
過量投与 ―	該当せず

4.適用上の注意 薬剤調製時の注意： 1）使用後の残液は､細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。 2）他の製剤との混注は避けること。	本剤は保存剤を含んでいないため設定した。 本剤は配合性試験を行っていない。 本剤の pH 安定性を維持するため､希釈及び他の製剤との混注はしないこと。
5.その他の注意 本剤 0.167～0.4 mg/kg/週を投与した国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において、抗エラペグアデマーゼ IgM 抗体が 2/10 例に認められたが、有効性及び安全性への影響は認められていない。	本邦の STM-279-301 試験での安全性解析対象 4 例では、抗エラペグアデマーゼ 抗体及び抗エラペグアデマーゼ IgM 抗体が認められなかった。 米国 STP-2279-002 試験で本剤が投与された 6 例では、抗エラペグアデマーゼ抗体は認められなかったが、抗エラペグアデマーゼ IgM 抗体が 2 例に認められた。 これまで抗体に起因する特異的な副作用や効果減弱は認められていない。しかし､抗体の発現により急速な ADA のクリアランスの変動が生じる可能性がある。
【取扱い上の注意】 （1）外箱開封後は遮光して保存すること。 （2）冷蔵（2～8℃）で保管し、凍結したものは使用しないこと。	本剤の安定性試験成績に基づき設定した。

レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

1.9　一般的名称に係る文書

帝人ファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

（1）日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names, JAN）

エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）は、以下のとおり平成 29 年 10 月 24 日付で医薬品一般名称の指定を受けた。

平成 29 年 10 月 24 日付け薬生審査発第 1024 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について」に掲載。

医薬品一般的名称	英名	日本名
	Elapegademase （Genetical Recombination）	エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）

登録番号　29-1-B2

JAN（日本名）：エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）

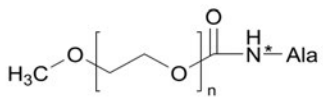
JAN（英　名）：Elapegademase (Genetical Recombination)

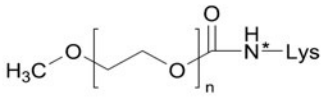
アミノ酸配列等

```
AQTPAFNKPK VELHVHLDGA IKPETILYYG RKRGIALPAD TPEELQNIIG
MDKPLSLPEF LAKFDYYMPA IAGSREAVKR IAYEFVEMKA KDGVVYVEVR
YSPHLLANSK VEPIPWNQAE GDLTPDEVVS LVNQGLQEGE RDFGVKVRSI
LCCMRHQPSW SSEVVELCKK YREQTVVAID LAGDETIEGS SLFPGHVKAY
AEAVKSGVHR TVHAGEVGSA NVVKEAVDTL KTERLGHGYH TLEDTTLYNR
LRQENMHFEV CPWSSYLTGA WKPDTEHPVV RFKNDQVNYS LNTDDPLIFK
STLDTDYQMT KNEMGFTEEE FKRLNINAAK SSFLPEDEKK ELLDLLYKAY
GMPSPA
```

A1, K8, K10, K22, K32, K53, K63, K79, K89, K91, K110, K146, K169, K170, K198, K205, K224, K231, K272, K283, K300, K311, K330, K322,K339, K340, K348：PEG 結合可能部位

ポリエチレングリコールの結合様式





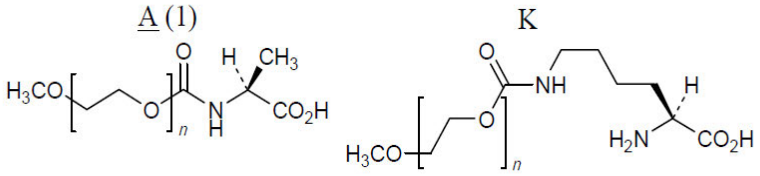
＊Ala残基のα-アミノ基　　＊Lys残基のε-アミノ基

$C_{1797}H_{2795}N_{477}O_{544}S_{12}$　（タンパク質部分）

エラペグアデマーゼは，遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体であり，74 番目の Cys が Ser に置換され，平均約 13 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 5,600）がカルボニル基を介して結合している（PEG 結合可能部位：Ala1 及び Lys 残基）．エラペグアデマーゼは，356 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質（分子量：約 115,000）である．

Elapegademase is a recombinant bovine adenosine deaminase analogue in which Cys74 is substituted by Ser, to which an average of approximately 13 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,600) per mole of protein are bound via carbonyl groups (potential pegylation sites: Ala1 and Lys residues). Elapegademase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 115,000) consisting of 356 amino acid residues.

（2）International Nonproprietary Names (INN)

INN 収載名称	elapegademase
Chemical name or description	[Cys^{74}>Ser,Ala^{245}>Thr]adenosine deaminase (Bos taurus, bovine)-(1-356)-peptide, produced in Escherichia coli, substituted on N^2 of the N-terminal alanyl residue (A^1) and on N^6 of lysyl residues (K) with an average of approximately 13 ω-methoxypoly(oxyethylene)-α-carbonyl groups (~5 kDa each)
Molecular formula	Sequence AQTPAFNKPK VELHVHLDGA IKPETILYYG RKRGIALPAD TPEELQNIIG 50 MDKPLSLPEF LAKFDYYMPA IAGSREAVKR IAYEFVEMKA KDGVVYVEVR 100 YSPHLLANSK VEPIPWNQAE GDLTPDEVVS LVNQGLQEGE RDFGVKVRSI 150 LCCMRHQPSW SSEVVELCKK YREQTVVAID LAGDETIEGS SLFPGHVKAY 200 AEAVKSGVHR TVHAGEVGSA NVVKEAVDTL KTERLGHGYH TLEDTTLYNR 250 LRQENMHFEV CPWSSYLTGA WKPDTEHPVV RFKNDQVNYS LNTDDPLIFK 300 STLDTDYQMT KNEMGFTEEE FKRLNINAAK SSFLPEDEKK ELLDLLYKAY 350 GMPSPA 356
Graphic formula	**Potential pegylated residues** 
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol.31, No.1, 2017. p.87,　: List 77 (Recommended INN)

レブコビ筋注 2.4mg

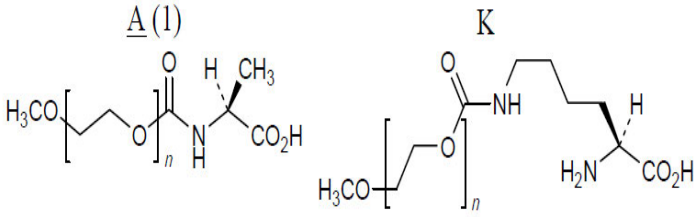
製造販売承認申請

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

帝人ファーマ株式会社

（1）毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）
Elapegademase（Genetical Recombination）</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>Sequence / Séquence / Secuencia
AQTPAFNKPK VELHVHLDGA IKPETILYYG RKRGIALPAD TPEELQNIIG 50
MDKPLSLPEF LAKFDYYMPA IAGSREAVKR IAYEFVEMKA KDGVVYVEVR 100
YSPHLLANSK VEPIPWNQAE GDLTPDEVVS LVNQGLQEGE RDFGVKVRSI 150
LCCMRHQPSW SSEVVELCKK YREQTVVAID LAGDETIEGS SLFPGHVKAY 200
AEAVKSGVHR TVHAGEVGSA NVVKEAVDTL KTERLGHGYH TLEDTTLYNR 250
LRQENMHFEV CPWSSYLTGA WKPDTEHPVV RFKNDQVNYS LNTDDPLIFK 300
STLDTDYQMT KNEMGFTEEE FKRLNINAAK SSFLPEDEKK ELLDLLYKAY 350
GMPSPA 356

Potential pegylated residues / Résidus pégylés potentiels / Restos pegilados potenciales

</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>アデノシンデアミナーゼ欠損症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、エラペグアデマーゼ（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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>販売名及び有効成分・分量</td><td>原体：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
（1 バイアル中にエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）　2.4 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（U/kg/dose）</th><th>無毒性量（U/kg/dose）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>筋肉内（3 日又は 4 日おきの全 9 回投与）</td><td>0、30、100、300</td><td>300</td><td>毒性所見は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週間</td><td>筋肉内（3 日又は 4 日おきの全 9 回投与）</td><td>0、30、100、300</td><td>300</td><td>毒性所見は認められなかった。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

副　作　用	海外第 III 相臨床試験：副作用発現率：2/6 例＝33.3% 副作用の種類：注射部位疼痛　　1 例 2 件（[redacted] を含有している旧処方治験薬が投与された症例における副作用） 注射部位不快感　1 例 7 件 国内第 III 相臨床試験：安全性解析対象 4 例に副作用は認められなかった。
会　　社	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

1.12　添付資料一覧

帝人ファーマ株式会社

1.12　添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え））

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S　Drug Substance　[SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.1　NOMENCLATURE [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.1.1	Leadiant Biosciences, Inc.	NOMENCLATURE [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Leadiant Biosciences, Inc.	STRUCTURE [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Leadiant Biosciences, Inc.	GENERAL PROPERTIES [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　MANUFACTURER(S) [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD, INC.]					
3.2.S.2.1	Leadiant Biosciences, Inc.	MANUFACTURER(S) [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD, INC.]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Leadiant Biosciences, Inc.	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE, EXELEAD, INC.]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Leadiant Biosciences, Inc.	CONTROL OF MATERIALS [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD, INC.]	海外	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S.2.4	Leadiant Biosciences, Inc.	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Leadiant Biosciences, Inc.	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [SC-PEG rADA(ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Leadiant Biosciences, Inc.	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 CHARACTERIZATION [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.3.1	Leadiant Biosciences, Inc.	CHARACTERIZATION [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Leadiant Biosciences, Inc.	IMPURITIES [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD, INC.]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.4.1	Leadiant Biosciences, Inc.	SPECIFICATION [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Leadiant Biosciences, Inc.	ANALYTICAL PROCEDURES [EZN-2279 (SC-PEG rADA), EXELEAD]	海外	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S.4.3	Leadiant Biosciences, Inc.	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [SC-PEG rADA(ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Leadiant Biosciences, Inc.	BATCH ANALYSES [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD, INC.]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Leadiant Biosciences, Inc.	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.5	Leadiant Biosciences, Inc.	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.6	Leadiant Biosciences, Inc.	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 STABILITY [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]					
3.2.S.7.1	Leadiant Biosciences, Inc.	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Leadiant Biosciences, Inc.	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [SC-PEG rADA (ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S.7.3	Leadiant Biosciences, Inc.	STABILITY DATA [SC-PEG rADA(ELAPEGADEMASE), EXELEAD]	海外	社内資料	評価

3.2.S 原薬の重要中間体（rADA）

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.S.2	MANUFACTURER(S) [rADA, LONZA]				
3.2.S.2.1	Leadiant Biosciences, Inc.	MANUFACTURER(S) [rADA, LONZA]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4	CONTROL OF DRUG SUBSTANCE [rADA, LONZA]				
3.2.S.4.1	Leadiant Biosciences, Inc.	SPECIFICATIONS [rADA, LONZA]	海外	社内資料	評価

3.2.P　製剤（レブコビ筋注 2.4mg）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.P　Drug Product [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]					
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.1	帝人ファーマ株式会社	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.2.1	帝人ファーマ株式会社	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	帝人ファーマ株式会社	DRUG PRODUCT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	帝人ファーマ株式会社	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	帝人ファーマ株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	帝人ファーマ株式会社	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	帝人ファーマ株式会社	COMPATIBILITY [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3	MANUFACTURE [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.3.1	帝人ファーマ株式会社	MANUFACTURES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	帝人ファーマ株式会社	BATCH FORMULA [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	帝人ファーマ株式会社	DESCRIPTION OF MANUFACTURINIG PROCESS AND PROCESS CONTROLS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	帝人ファーマ株式会社	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	帝人ファーマ株式会社	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.P.4	CONTROL OF EXCIPIENTS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.4.1	帝人ファーマ株式会社	SPECIFICATIONS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	帝人ファーマ株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	帝人ファーマ株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	帝人ファーマ株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5	CONTROL OF DRUG PRODUCT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.5.1	帝人ファーマ株式会社	SPECIFICATIONS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	帝人ファーマ株式会社	ANALYTICAL PROCEDURES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	帝人ファーマ株式会社	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	帝人ファーマ株式会社	BATCH ANALYSES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	帝人ファーマ株式会社	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	帝人ファーマ株式会社	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.6	帝人ファーマ株式会社	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.7	帝人ファーマ株式会社	CONTAINER CLOSURE SYSTEM [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.P.8	STABILITY [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]				
3.2.P.8.1	帝人ファーマ株式会社	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	帝人ファーマ株式会社	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	帝人ファーマ株式会社	STABILITY DATA [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection]	海外	社内資料	評価

3.2.A　その他

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.A　Appendices					
3.2.A.1	帝人ファーマ株式会社	FACILITIES AND EQUIPMENT [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, Exelead,Inc.]	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	帝人ファーマ株式会社	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION [Revcovi2.4mg for intramuscular injection, injection, Exelead,Inc]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	帝人ファーマ株式会社	NOVEL EXCIPIENTS	海外	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
3.2.R	帝人ファーマ株式会社	各極の要求資料（レブコビ筋注 2.4mg、注射剤）	該当なし		

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
3.3	帝人ファーマ株式会社	参考文献（レブコビ筋注 2.4mg、注射剤）	該当なし		

第 4 部（モジュール 4）非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考
4.2.1　薬理試験						
4.2.1.1-1	[redacted]	Analysis of Recombinant Bovine PEG-ADA in Adenosine Deaminase Deficient Mice	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2 薬物動態試験

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	[redacted]	Validation of An Enzyme Activity Assay for PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2242, ADAGEN) in Potassium EDTA Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[redacted]	Partial Validation of An Enzyme Activity Assay for Adenosine Deaminase (EZN-2279, PEG-SC-rbADA) in Rat EDTA Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	[redacted]	Validation of An Enzyme Activity Assay for Adenosine Deaminase (EZN-2279, PEG-SC-rbADA) in Rat Lithium Heparinized Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	[redacted]	Qualification of an Enzyme Activity Assay for PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2242, ADAGEN) in Lithium Heparinized Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	[redacted]	Qualification of an Enzyme Activity Assay for the Determination of PEG-ADA in Potassium EDTA Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	[redacted]	Validation of an Assay for Determination of PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2279) Enzyme Activity in Heparinized Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	[redacted]	Partial Validation of an Enzyme Activity Assay for The Determination of EZN-2279 (PEG-SC-rADA) in Heparinized Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	[redacted]	Validation of an Enzyme Activity Assay for Adenosine Deaminase (EZN-2242, ADAGEN) in Potassium EDTA Dog Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	[redacted]	Partial Validation of an Enzyme Activity Assay for Adenosine Deaminase (EZN-2279, PEG-SC-rbADA) in Dog EDTA Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考
4.2.2.1-10	[redacted]	Validation of an Enzyme Activity Assay for Adenosine Deaminase (EZN-2279, PEG-SC-rbADA) in Dog Sodium Heparinized Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-11	[redacted]	Validation of an Immunoassay Method for The Qualitative Measurement of Anti-PEG-SC-rADA Antibodies (Anti-EZN-2279) in Rat Lithium Heparinized Plasma by ELISA	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-12	[redacted]	Validation of an Immunoassay Procedure for The Detection of Anti-EZN-2279 Antibodies in Heparinized Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-13	[redacted]	Validation of an Immunoassay Method for The Measurement of Antibodies to Pegylated Adenosine Deaminase ("EZN-2279") in Rat Heparinized Plasma Samples	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-14	[redacted]	Validation of an Immunoassay Method for The Qualitative Measurement of Anti-PEG-SC-rADA Antibodies (Anti-EZN-2279) in Dog Sodium Heparinized Plasma by ELISA	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-15	[redacted]	Validation of an Enzyme Activity Method for The Detection of Neutralizing Rat Anti-EZN-2279 (PEG-SC-rADA) Antibodies in Rat Lithium Heparinized Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-16	[redacted]	Validation of an Enzymatic Activity Assay for The Detection of Neutralizing Anti-EZN-2279 Antibodies in Rat Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考
4.2.2.1-17	[redacted]	Validation of an Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2279) in Rat Heparinized Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-18	[redacted]	Validation of an Enzyme Assay Procedure for The Detection of Neutralizing Dog Anti-Adenosine Deaminase Antibodies in Dog Sodium Heparinized Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-19	[redacted]	Validation of a Method for Determination of Anti-PEG Antibodies in Heparinized Rat Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	[redacted]	Compounds: SC-rbADA-cys 75-Mut, SC-rbADA-cys 75, Lys 189, Lys 118-Mut, and Adagen® Comparative Pharmacokinetic (PK) study of Pegylated Adenosine Deaminase in Rats (non-GLP)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[redacted]	EZN-2242 (ADAGEN®), EZN-2279 (PEG-SC-rADA) and PEG-SS-rADA Single-Dose Comparative Pharmacokinetic Study in Rats via Intramuscular Administration with a 14- Day Observation Period (NON-GLP)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

CTD No. 資料番号	著者又は責任者	表題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考
4.2.3.1-1	[redacted]	EZN-2242 (Adagen) and EZN-2279 (PEG-SC-rADA): A Single-Dose Comparative Pharmacokinetic Study in Rats via Intramuscular Administration with a 14-Day Observation Period (Non-GLP)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	[redacted]	EZN-2242 (Adagen) and EZN-2279 (PEG-SC-rADA): A Single-Dose Comparative Pharmacokinetic Study in Dogs via Intramuscular Administration with a 14-Day Observation Period (Non-GLP)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-1	[redacted]	EZN-2279: A 4-Week Intramuscular Toxicity/Toxicokinetic Study in Rats with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	[redacted]	EZN-2279: A 4-Week Intramuscular Toxicity/Toxicokinetic Study in Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2	[redacted]	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of EZN-2279 by Intramuscular Injection in Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6	[redacted]	EZN-2279: A Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Following 4-Week Intramuscular Injections with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-1	[redacted]	ACUTE TOXICITY OF PEG-ADENOSINE DEAMINASE ADMINISTERED I.P. TO MICE	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	[redacted]	SUBACUTE TOXICITY OF PEG-ADENOSINE DEAMINASE ADMINISTERED I.P. TO MICE	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	[redacted]	SUBACUTE TOXICITY OF PEG-ADENOSINE DEAMINASE IN RATS: A TWO MONTH STUDY	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	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.	2.4.1 2.6.6
4.3-2	Sigma-tau pharmaceuticals Inc.	ADAGEN® (pegademase bovine) Injection Package Insert.	2017	2.4.1 2.6.2 2.6.4 2.6.6
4.3-3	Merck Sharp & Dohme Corp.	PegIntron® (Peginterferon alfa-2b) Injection Package Insert.	2017	2.4.1 2.6.6
4.3-4	Susan Cannon-Carlson·David Wylie, Doug Kline, Doug Inloes.	CMC and Regulatory Considerations for Polyethylene Glycol-Modified Protein Therapeutics.	Drug Delivery System. 2005; 20(6): 620-634.	2.6.4
4.3-5	Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al.	PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies.	Drug Metab Dispos. 2007; 35(1): 9-16.	2.4.1 2.4.3 2.6.4 2.6.6
4.3-6	Blackburn MR, Aldrich M, Volmer JB, Chen W, Zhong H, Kelly S, et al.	The Use of Enzyme Therapy to Regulate the Metabolic and Phenotypic Consequences of Adenosine Deaminase Deficiency in Mice. Defferential Impact on Pulmonary and Immunologic abnormalities.	J. Biol Chem. 2000; 275(41): 32114-21.	2.4.3 2.6.2 2.6.4
4.3-7	Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A.	Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency.	Front Immunol. 2012; 3: 265.	2.6.2
4.3-8	Blackburn MR, Volmer JB, Thrasher JL, Zhong H, Crosby JR, Lee JJ, et al.	Metabolic consequences of adenosine deaminase deficiency in mice are associated with defects in alveogenesis, pulmonary inflammation, and airway obstruction.	J Exp Med 2000a; 192: 159-170.	2.6.2
4.3-9	持田製薬株式会社	アラセナ−A 軟膏 3%／アラセナ−A クリーム 3%: 添付文書	2016 年 11 月改訂（第 9 版）	2.6.4
4.3-10	持田製薬株式会社	アラセナ−A 点滴静注用 300 mg: 添付文書	2017 年 1 月改訂（第 8 版）	2.6.4
4.3-11	ノバルティスファーマ株式会社	アラノンジー静注用 250 mg: 添付文書	2016 年 4 月改訂（第 5 版）	2.6.4
4.3-12	一般財団法人化学及血清療法研究所	コホリン静注用 7.5 mg: 添付文書	2017 年 4 月改訂（第 13 版）	2.6.4
4.3-13	村西昌三	薬物のリンパ指向性と癌化学療法における応用	YAKUGAKU ZASSHI, 1980; 100(7): 687-698.	2.6.4 2.7.2
4.3-14	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al.	PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development.	Toxicol Pathol. 2015; 43: 959-983.	2.4.1 2.6.6
4.3-15	Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA.	PEGylation of biopharmaceuticals: A review of	J Pharm Sci. 2016;	2.4.1

		chemistry and nonclinical safety information of approved drugs.	105: 460-475.	2.6.6
4.3-16	-	List of Pregnancy Cases on ADAGEN®	―	2.6.6
4.3-17	Chapdelaine H, Saurez F, Fischer A, Hermine O.	First experience with pegademase bovine during pregnancy.	J Clin Immunol. 2012; 32: 144.	2.6.6
4.3-18	Shams M.	Management of ADA-deficient SCID patient during pregnancy.	J Clini Immunol. 2016; 36: 242.	2.6.6

第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書　添付資料一覧

第 5 部

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.2　全臨床試験一覧表							
5.3　臨床試験報告書							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.4　生物学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]-ADA	[redacted]	Validation of an Assay for Determination of PEG-Adenosine Deaminase (Adagen or EZN-2279) Enzyme Activity in Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	[redacted]-JC	[redacted]	Requalification of a New Formulation of EZN-2279 (PEG-Adenosine deaminase)	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	[redacted] ADA Activity	[redacted]	Tech Transfer and Validation of an Assay for Determination of PEG-Adenosine Deaminase (Adagen or EZN-2279) Enzyme Activity in Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	[redacted] ADA-ACT	[redacted]	Validation of an Assay for Determination of PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2279) Enzyme Activity in Asian Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	[redacted] ADA ACTIVITY	[redacted]	Partial Validation of an Assay for Determination of PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2279) Enzyme Activity in Asian EDTA Plasma Partial Validation of an Assay for Determination of PEG-Adenosine Deaminase (EZN-2279) Enzyme Activity in Asian EDTA Plasma: Long Term Stability of EZN-2279 in Asian EDTA Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	[redacted]01	[redacted]	ADA 活性測定法バリデーション試験	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-7	[redacted]02	[redacted]	ADA 活性測定クロスバリデーション試験	[redacted]	国内	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.1.4-8	[redacted]06	[redacted]	ADA 活性測定施設間比較試験	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-9	[redacted]- Dual Lab Study	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-10	[redacted]PLC	[redacted]	Validation of Reverse-Phase HPLC as an Analytical Method for the Determination of Total Cellular AXP and dAXP	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-11	[redacted]ADA HPLC	[redacted]	Tech Transfer and Validation of Reverse Phase HPLC as an Analytical Method for Determination of Total Cellular Adenine Ribo- and Deoxyribonucleotides (AXP and dAXP)	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-12	[redacted]HPLC	[redacted]	Validation of Reverse-Phase HPLC as an Analytical Method for the Determination of Total Cellular AXP and dAXP using Asian Red Blood Cells	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-13	[redacted]-352	[redacted]	DBS-LC/MS/MS 法によるヒト全血中 dAXP 濃度測定法バリデーション	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-14	[redacted]DA-ELISA	[redacted]	Validation of an ELISA assay for Determination of anti-Adagen and anti-EZN-2279 Antibodies	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-15	[redacted]EZN-ELISA	[redacted]	Partial Validation of a Method for the Determination of anti-EZN-2279 Antibodies in Asian Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-16	[redacted]ADA ELISA	[redacted]	Validation of a Method for Determination of anti-Adagen and anti-EZN-2279 Antibodies in Human Serum or Human Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-17	[redacted]GM-ELISA	[redacted]	Validation of a Method for Determination of anti-PEG-ADA IgM Antibodies in Human Serum or Human Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
5.3.1.4-18	[redacted] IGM-ELISA	[redacted]	Partial Validation of a Method for the Determination of anti-PEG-ADA IgM Antibodies in Asian Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-19	[redacted] IGM ELISA	[redacted]	Validation of a Method for Determination of IgM Antibodies Directed Against Adagen or EZN-2279 in Human Plasma by ELISA	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-20	[redacted] EG-ELISA	[redacted]	Validation of a Method for Determination of anti-PEG Antibodies in Human Serum or Human Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-21	[redacted] PEG-ELISA	[redacted]	Partial Validation of a Method for the Determination of anti-PEG Antibodies in Asian Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-22	[redacted] PEG ELISA	[redacted]	Tech Transfer and Validation of a Method for Determination of anti- PEG Antibodies in Human Plasma by ELISA Immunoassay	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-23	[redacted] DA-NEUT	[redacted]	Validation of an Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to PEG-Adenosine Deaminase (Adagen or EZN-2279) Enzyme Activity in Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-24	[redacted] ADA NEUT	[redacted]	Tech Transfer and Validation of an Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to PEG-Adenosine Deaminase (Adagen or EZN-2279) Enzyme Activity in Human Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-25	[redacted] EZN-2279 Neutralization	[redacted]	Partial Validation of an Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to Pegylated Adenosine Deaminase (EZN-2279) Enzyme Activity in Asian EDTA Plasma	[redacted]	海外	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 （国内／ 海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1-1	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）	2016 年 3 月 2 日～ 2017 年 11 月 2 日 （評価期の報告書）	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-1-2	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）：STM-279-301 試験 - 継続投与期の投与開始から各被験者のデータカットオフまでの安全性の評価報告書 2018 年 10 月作成	2016 年 3 月 2 日～ 2018 年 3 月 19 日 （継続投与期の報告書）	国内	社内資料	参考
5.3.5.2-2	STP-2279-002 試験	Leadiant Biosciences, Inc.	免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験	2014 年 1 月 29 日～ 2017 年 8 月 18 日 （Interim Report）	海外	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	-	帝人ファーマ株式会社	年次報告 2018 年 1 月作成	-	-	社内資料	参考
5.3.5.4-2	-	帝人ファーマ株式会社	年次報告 2019 年 1 月作成	-	-	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）	5.3.5.2-1 参照 16.2.4 項	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	STP-2279-002 試験	Leadiant Biosciences, Inc.	免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験	5.3.5.2-2 参照 16.2.4 項	外国	社内資料	評価
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）	5.3.5.2-1 参照 16.2.7 項	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	STP-2279-002 試験	Leadiant Biosciences, Inc.	免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験	5.3.5.2-2 参照 16.2.7 項	外国	社内資料	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）	5.3.5.2-1 参照 表 12.3-2	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-2	STP-2279-002 試験	Leadiant Biosciences, Inc.	免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験	5.3.5.2-2 参照 16.2.7 項	外国	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 （国内／ 海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4-1	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）	5.3.5.2-1 参照 16.2.8 項	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-2	STP-2279-002 試験	Leadiant Biosciences, Inc.	免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験	5.3.5.2-2 参照 16.2.8 項	外国	社内資料	評価
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	STM-279-301 試験	帝人ファーマ株式会社	STM-279 の ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）	5.3.5.2-1 参照　16.2.8 項	国内	社内資料	評価
5.4　参考文献							
5.4-1	-	Enzon Pharmaceuticals, Inc.	ADAGEN®の米国申請時添付資料： 1.Nonclinical summary 2.Phamacokinetic Section 3.Clinical study synopsis：ADA-301	-	海外	社内資料	参考
5.4-2	-	Leadiant Biosciences, Inc.	ADAGEN®の添付文書： 1.ADAGEN®の米国 Package Insert（2017 年 11 月） 2.ADAGEN®の Monograph（2010 年 10 月）	-	海外	社内資料	参考
5.4-3	ADA-301 試験	Enzon Pharmaceuticals, Inc.	ADAGEN®の米国申請時の Clinical study report： AN EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF POLYETHYLENE GLYCOL-MODIFIED ADENOSINE DEAMINASE (PEG-ADA) AS AN ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY DISEASE (SCID) RESULTING FROM ADA DEFICIENCY（ADA-301 試験）	1986 年 4 月～ 1987 年 9 月	海外	社内資料	参考
5.4-4	-	Antonia Kwan, Roshini S. Abraham, Robert Currier, Amy Brower, Karen Andruszewski, Jordan K. Abbott, et al.	Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States.	-	-	JAMA. 2014; 312(7): 729-738.	-
5.4-5	-	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):1367-1371.	-
5.4-6	-	Booth C, Gaspar	Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of	-	-	Biologics.2009; 3:	-

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
		HB.	infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID).			349-358.	
5.4-7	-	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.	
5.4-8	-	Donald B. Kohn1, H. Bobby Gaspar.	How We Manage AdenosineDeaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID)	-	-	J Clin Immunol. 2017; 37:351–356.	
5.4-9	-	Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD.	How I treat ADA deficiency.	-	-	Blood.2009; 114: 3524-3532.	
5.4-10	-	Gaspar HB, Thrasher AJ	Gene therapy for severe combined immunodeficiencies.	-	-	Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 1175-1182.	-
5.4-11	-	Hershfield MS.	Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy.	―	―	Semin Hematol. 1998; 35(4): 291-298.	-
5.4-12	-	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.	-
5.4-13	-	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):S42-47.	
5.4-14	-	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.	
5.4-15	-	Hershfield MS.	Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency.	-	-	Immunol Allergy Clin North Am. 2000; 20: 161-175.	-
5.4-16	-	Hershfield MS, Mitchell BS.	Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside	-	-	In: the metabolic and molecular bases of	-

CTD No.-資料番号	試験番号又は報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考
			phosphorylase deficiency.			inherited disease, 8th. 2001:2585-2625.	
5.4-17	-	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.	-
5.4-18	-	Hilman BC, Sorensen RU.	Management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency.	-	-	Ann Allergy.1994; 72(5): 395-403.	-
5.4-19	-	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.	-
5.4-20	-	Kliegman RM.	Primary combined antibody and cellular immunodeficiencies.	-	-	In. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th. 2015:1022-1032.	-
5.4-21	-	Kohn DB, Candotti F	Gene therapy fulfilling its promise.	-	-	N Engl J Med 2009; 360: 518-521.	-
5.4-22	-	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.	-
5.4-23	-	Otsu M, Yamada M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Hatano N, et al.	Outcomes in two Japanese adenosine deaminase-deficiency patients treated by stem cell gene therapy with no cytoreductive conditioning.	-	-	J Clin Immunol. 2015 ;35(4):384-398.	-
5.4-24	-	小野寺雅史.	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.	-	-	国立研究開発法人国利成育医療研究センター・帝人ファーマ株式会社共同研究報告書. 2016	-
5.4-25	-	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	-
5.4-26	-	仲西正憲、多米	アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する polyethylene	-	-	日本小児科学会雑	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 （国内／ 海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
		淳、古田博文、小林一郎、川村信明、有賀正等.	glycol-modified adenosine deaminase による酵素置換療法.			誌 .1994; 98(9):1738~1746.	
5.4-27	-	日本先天代謝異常学会	未承認薬・適応外薬の要望書（ADAGEN®）	-	-	-	-
5.4-28	-	日本先天代謝異常学会	未承認薬・適応外薬の要望書（PEG-rADA）	-	-	-	-
5.4-29	-	Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A.	Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency.	-	-	Front Immunol. 2012; 3: 265.	-
5.4-30	-	Apasov SG, Blackburn MR, Kellems RE, Smith PT, Sitkovsky MV.	Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signaling.	-	-	J Clin Invest. 2001; 108(1): 131-41.	-
5.4-31	-	-	「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」	-	-	平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知	-
5.4-32	-	-	「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について	-	-	平成 25 年 7 月 11 日 薬食審査発 0711 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	-
5.4-33	-	-	「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」について	-	-	平成 26 年 4 月 1 日 薬食審査発 0401 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	-
5.4-34	-	-	「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」	-	-	平成 25 年 12 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡	-
5.4-35	-	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al.	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	-	-	J Pharm Biomed Anal. 2008; 48: 1267-1281.	-
5.4-36	-	Kohn DBI, Heshfielid MS, Puck JM, Aiuti A,	Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. J Allergy Clin Immunol.	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2018 SEP; 5: S0091－6749(18)31268-5.	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 （国内／ 海外）	掲載誌・ その他	評価／ 参考
		Blincoe A, Gaspar HB et al.					