レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.2　緒言

帝人ファーマ株式会社

2.2　緒言

（1）申請医薬品の概要

アデノシンデアミナーゼ（Adenosine deaminase：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、極めて稀な先天性の免疫不全症候群である。エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）は、Leadiant Biosciences, Inc.（旧：Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.、以下：Leadiant 社）により開発された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。ADA 酵素補充療法剤である「レブコビ®筋注 2.4 mg」は、エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する注射剤（STM-279（本邦）／EZN-2279（米国）；以下、「本剤」という）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。

米国ではウシ腸から抽出した ADA をポリエチレングリコールで修飾した製剤「ADAGEN®」（一般名：pegademase、PEG-ADA）が 1990 年に承認されているが、本邦では未承認である。本剤は、ADAGEN®と同様に枯渇した ADA 活性を補うことにより基質等を減少させる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。

（2）申請に係る適応症の概要

ADA 欠損症は、遺伝子変異により代謝酵素である ADA が欠損する常染色体劣性遺伝疾患である。本邦では、ADA 欠損症は指定難病「原発性免疫不全症候群」に分類される。海外における ADA 欠損症の発症頻度は、新生児 20 万～100 万に 1 人と報告されている[2),3)]。本邦では、原発性免疫不全症候群の発症頻度は 10 万人に 2.3 人と推定されており、2008 年に行われた調査における原発性免疫不全症候群患者 1,240 人のうち ADA 欠損症患者は 9 人であった[7)]。また、本邦での ADA 欠損症の発症頻度を海外と同一（20～100 万人に 1 人）と仮定して本邦における出生数（976,979 人、2016 年度 厚生労働省 人口動態調査）から類推すると、本邦の ADA 欠損症の発症患者数は年間 1～5 人程度と推定される。

ADA 欠損症はアデノシン及びデオキシアデノシンをそれぞれイノシン及びデオキシイノシンへ代謝するプリン代謝経路の酵素である ADA の欠損が原因の疾患であり、ADA の基質であるアデノシン及びデオキシアデノシン、並びにリン酸化デオキシアデノシン（dAXP）等が蓄積し、蓄積した基質が様々な障害を引き起こすとされている[5),6)]。主に免疫細胞である T 細胞、B 細胞及び NK 細胞が減少することにより進行性の免疫不全を生じ、再発性感染症、成長障害及び低ガンマグロブリン血症等を呈する[1),3),5)]。

ADA 欠損症の診断時の平均年齢は生後 4.4 ヵ月であり、ADA 欠損症の約 85～90%では重症な免疫不全を示し、出生から数ヵ月間で再発性感染症、発育障害、下痢、発疹、リンパ球減少、低ガンマグロブリン血症等を呈する[3),5)]。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[5),11)]。

ADA 欠損症の治療法として、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が、HLA 一致ドナーが見つかる確率は 30%程度であり、HLA 不完全一致の造血幹細胞移植の成功率は 50～85%である [2),9)]。また、HLA 一致ドナーがいない ADA 欠損症に対する治療選択肢として、ADA 遺伝子をレトロウィルスベクターに組み込んで自家造血幹細胞へ導入する遺伝子治療が報告されている [2),3),6),10)]。海外では遺伝子治療薬として autologous CD34+ enriched cell fraction の「Strimvelis®」が 2016 年 4 月に承認されたが、国内では承認された遺伝子治療薬はない。

ADA 欠損症の治療の第二選択は酵素補充療法である。本邦では、酵素補充療法として承認された医薬品はないが、米国では ADAGEN®が投与されている。酵素補充療法は、ADA 欠損症患者のうち HLA 一致ドナーが不在で造血幹細胞移植の実施が困難な症例、造血幹細胞移植や遺伝子治療の成績が思わしくなかった症例、HLA 一致ドナーの検索期間や造血幹細胞移植の準備期間等の初期治療として、ほとんどの ADA 欠損症患者に行われている [5),6),8)]。

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 [12)]。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。

（3）申請内容

海外で既承認の ADAGEN®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、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2012 年 3 月開催）において、医療上の必要性が高いと判断された。これを受け ADAGEN®の開発が行われることとなったが、その後、海外で PEG-rADA の開発が進行していることが明らかとなった。将来的に ADAGEN®より PEG-rADA への供給製剤の切り替えが予測されたこと、PEG-rADA 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から、日本先天代謝異常学会は PEG-rADA についての開発要望書を追加提出し、PEG-rADA の開発を優先するよう要望が切り替えられた。帝人ファーマ株式会社は PEG-rADA の優先開発要請を受け、20[redacted] 年 [redacted] 月に Leadiant 社より本剤を導入した。

米国では、免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象に有効性、薬物動態及び安全性を検討する EZN-2279 の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）を 2014 年 1 月から実施している。データカットオフの 2017 年 4 月 27 日までに EZN-2279 を 6 例に投与した。

また、本邦では、ADA 欠損症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する STM-279 の第 III 相試験（STM-279-301 試験）を 2016 年 3 月から実施している。データカットオフ（評価期 21 週後）の 2016 年 10 月 20 日までに STM-279 を 4 例に投与した。

本邦第 III 相試験（4 例）及び米国第 III 相試験（6 例）の結果から、本剤の ADA 欠損症患者に対する改善効果が期待できると考えた。

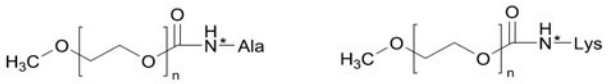
Leadiant 社は、米国 Food and Drug Administration（FDA）に対し 2017 年 10 月 24 日に [redacted] し、EZN-2279 の Biologics License Application 申請をした。

2.2　緒言

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。

今回、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・効果として製造販売承認申請を行うこととした［表 2.2-1］。なお、本剤は平成 28 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）。

表 2.2-1　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®筋注 2.4mg 一般名：エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）（JAN） elapegademase（INN）
薬効分類	酵素製剤（薬効分類：395）
剤型	注射剤（筋肉内注射）
化学名	[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)
化学構造式	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．
含量	注射剤（1 バイアル中に下記組成の溶液 1.5 mL を含む。） エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）　2.4 mg 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 注射用水　適量
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。
製造販売元	帝人ファーマ株式会社

参考文献

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. 5.4-6

2） 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

3） 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

4） Hershfield MS. Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2000; 20: 161-175. 5.4-15

5） 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

6） 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

7） 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

8） Kliegman RM. Primary combined antibody and cellular immunodeficiencies. In. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th. 2015:1022-1032. 5.4-20

9） Kohn DB, Candotti F: Gene therapy fulfilling its promise. N Engl J Med 2009; 360: 518-521. 5.4-21

10） 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):384-98. 5.4-23

11） 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

12） Kohn DBI, Heshfielid 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