レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.5　臨床に関する概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　はじめに 7
2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的分類 8
2.5.1.3　目標適応症 8
2.5.1.3.1　効能・効果 8
2.5.1.3.2　用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意 8
2.5.1.4　科学的背景 8
2.5.1.4.1　ADA の臨床的／病態的側面 8
2.5.1.4.2　ADA の治療方法 11
2.5.1.4.3　ADAGEN®の概要 13
2.5.1.5　臨床開発の経緯 17
2.5.1.6　承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 18
2.5.1.7　準拠したガイドライン等 18
2.5.1.8　規制当局による助言と申請者の対応 19
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1　本邦の ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（STM-279-301 試験） 22
2.5.3.2　米国の ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（STP-2279-002 試験） 22
2.5.3.3　薬物動態の比較結果及び考察 23
2.5.4　有効性の概括評価 24
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験 24
2.5.4.2　試験デザイン 24
2.5.4.2.1　試験デザイン 24
2.5.4.2.2　試験対象集団の特性 25
2.5.4.2.3　有効性評価項目 26
2.5.4.2.4　用法・用量の選択 26
2.5.4.3　解析方法 28
2.5.4.4　有効性の成績 28
2.5.4.4.1　重要な分析結果 28
2.5.4.4.2　長期投与における有効性 34
2.5.4.4.3　部分集団における有効性 34
2.5.4.4.4　ADAGEN®の文献報告 35
2.5.4.4.5　推奨用法・用量の検討 40
2.5.4.5　有効性の結論 42

2.5.5　安全性の概括評価 43
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験 43
2.5.5.2　安全性の評価方法及び評価項目 43
2.5.5.2.1　安全性の評価方法 43
2.5.5.2.2　安全性の評価項目 44
2.5.5.3　治験薬の曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性 46
2.5.5.3.1　治験薬の曝露状況 46
2.5.5.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性 48
2.5.5.4　死亡及びその他の重篤な有害事象 50
2.5.5.4.1　死亡 50
2.5.5.4.2　その他の重篤な有害事象 51
2.5.5.4.3　重要な有害事象/中止に至った有害事象 51
2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象 52
2.5.5.5.1　主な有害事象及び副作用 52
2.5.5.5.2　重症度別の有害事象 52
2.5.5.5.3　器官別の有害事象 53
2.5.5.5.4　継続投与での安全性 53
2.5.5.6　臨床検査値の評価 54
2.5.5.7　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 55
2.5.5.7.1　バイタルサイン 55
2.5.5.7.2　心電図 55
2.5.5.7.3　免疫原性 55
2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性 56
2.5.5.8.1　内因性要因 56
2.5.5.8.2　外因性要因 57
2.5.5.8.3　薬物相互作用による影響 57
2.5.5.8.4　過量投与による安全性 57
2.5.5.9　市販後使用経験 57
2.5.5.10　ADAGEN®の文献報告 57
2.5.5.11　安全性評価の結論 58
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1　治療の背景 60
2.5.6.1.1　ADA 欠損症 60
2.5.6.1.2　現行の治療 60
2.5.6.2　ベネフィット 60
2.5.6.3　リスクの評価 61
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 62
2.5.6.5　補遺 63

2.5.7　参考文献 64

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
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	投与間隔（7 日）における AUC
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
C_{trough}	The trough concentration; Concentration minimum before repeat dosing	反復投与時のトラフ値
dATP	2'-Deoxyadenosine 5'-triphosphate	2'-デオキシアデノシン 5'-三リン酸
dAXP	Deoxyadenosine nucleotide	デオキシアデノシンヌクレオチド
DN	Dose-normalised	用量標準化
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	エライザ（酵素結合免疫吸着法）
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IND	Investigational New Drug Application	新薬治験許可申請
INN	International Nonproprietary Names	国際一般名
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japan	ICH 国際医薬用語集日本語版
NK	Natural killer lymphocyte	NK 細胞
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PHA	Phytohemeagglutinin	植物性血球凝集素
PWM	Pokeweed mitogen	―
rADA	Recombinant adenosine deaminase	遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ類縁体
SAHase	S-Adenosyl-L-homocysteine hydrolase	―
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	T cell	T 細胞
$t_{1/2}$	Time of elimination half-life calculated as ln(2)/Kel	消失半減期
T4	Thyroxine4	サイロキシン
T3	Thyroxine3	トリヨードサイロニン

略号一覧表（続き）

略号	英名	日本語
t_{max}	Time of the maximum drug concentration (obtained without interpolation)	最高血中濃度到達時間
V_{max}	－	最大消失速度
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
USAN	United States Adopted Names	－

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。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　はじめに

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常染色体劣性遺伝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、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®筋注 2.4 mg」、以下、「本剤」という）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 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、米国で開発している。本剤は、PEG-rADA を含む筋注用の水性注射剤で、1 バイアル中に表 2.5.1.1-1 に示す成分からなるリン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム溶液（0.05 mol/L リン酸ナトリウム、pH 6.9、0.85%塩化ナトリウム）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ポリエチレングリコール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。なお、米国での開発当初の製剤設計では[redacted]を含有していたが、[redacted]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ため、20[redacted]年[redacted]月以降は全例[redacted]を含有しない新しい製剤が投与されている。

表 2.5.1.1-1　レブコビ®筋注 2.4 mg の組成

成分 （1 バイアル中に下記組成の溶液 1.5 mL を含む。）		分量
有効成分	エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）	2.4 mg
添加物	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

Leadiant 社は、米国で免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（目標症例数 6 例）を対象に、EZN-2279 を週 1 回筋肉内注射する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（目標症例数 2 例）を対象に、STM-279 を週 1 回筋肉内注射する非盲検非対照による第 III 相試験（STM-279-301 試験）を 2016 年 3 月より実施している。実施中の STP-2279-002 試験及び STM-279-301 試験の結果を踏まえ、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、EZN-2279 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、FDA に対し 2017 年 10 月 24 日に[redacted] 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。

帝人ファーマ株式会社は、本邦で「アデノシンデアミナーゼ欠損症」を効能・効果として本剤の製造販売承認申請を行うこととした。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た（指定番号（28 薬）第 377 号）。

2.5.1.2　申請医薬品の薬理学的分類

本剤は、大腸菌由来遺伝子組換えウシ ADA 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。

2.5.1.3　目標適応症

2.5.1.3.1　効能・効果

本剤の目標適応症は、「アデノシンデアミナーゼ欠損症」である。

2.5.1.3.2　用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の用法・用量として、患者ごとに適切な ADA 活性の調節ができるように、「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。」を予定している。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、「(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。(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。」を予定している。

2.5.1.4　科学的背景

2.5.1.4.1　ADA の臨床的／病態的側面

(1) アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症

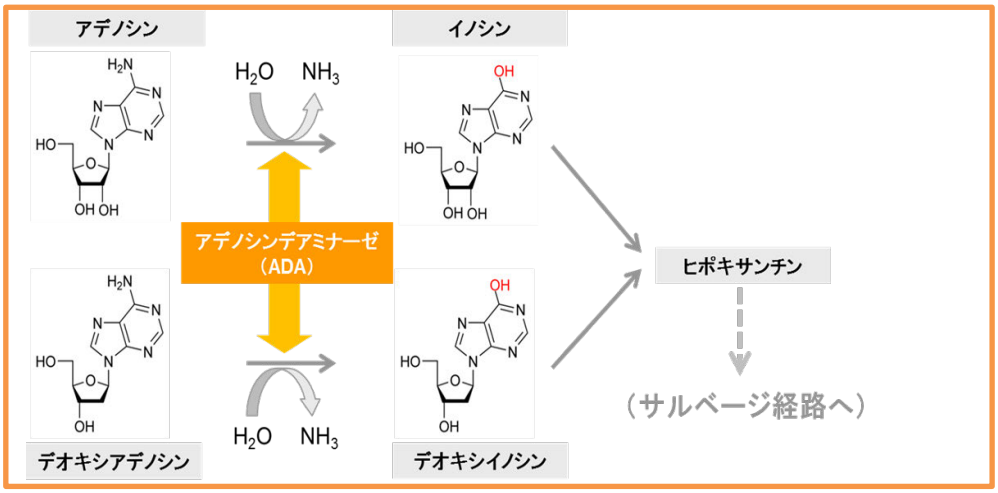
ADA 欠損症は、遺伝子変異により代謝酵素である ADA が欠損する先天性の遺伝疾患で

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。

（2）病因

ADA 欠損症は常染色体劣性遺伝疾患で、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[7),19)]。

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[13),15)]。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）細胞が減少するが、T 細胞の障害がより重篤である[8),9)]。



（3）症状及び診断

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、出生から数ヵ月間で再発性感染症、発育障害、下痢、発疹、リンパ球減少症、低ガンマグロブリン血症などを発症する[8),15)]。ADA 欠損症の診断時の平均年齢は生後 4.4 ヵ月である。

ADA 欠損症は臨床的に 4 群に分類される［表 2.5.1.4-1］。ADA 欠損症の約 85～90%では重症な免疫不全を示し、ADA 欠損症の多くは SCID として発症する。変異によっては酵素活性がある程度残存し、乳児期以後に発症し重症度の低い免疫不全を示す例もある[7)]。

表 2.5.1.4-1　ADA 欠損症の臨床的重症度

SCID	重症な免疫不全を示す ADA 欠損症で、約 85%～90%の患者が占める。生下時より高度のリンパ球減少あり。1 歳未満で診断。
Delayed onset	ADA 活性が残っており、リンパ球減少や免疫機能低下が重症ではない ADA 欠損症。1～10 歳までに診断。
Late onset	遅発型の ADA 欠損症。臨床的悪化は緩徐。10 歳以上で診断。
Partial ADA deficiency	部分的な ADA 欠損症。正常な免疫機能。稀である。

（4）ADA の診断基準

海外では、ADA 欠損症は著明なリンパ球減少の検出がきっかけとなって SCID と診断される。SCID でないタイプでは、リンパ球減少が進行性に認められる。診断は血液細胞中の ADA 酵素活性が著減又は欠損し、アデノシン、デオキシアデノシン、dAXP などが蓄積していることで判断され、最終的には遺伝子解析で確定される。ADA 欠損症の SCID に関する主要な診断基準を表 2.5.1.4-2 に示す[15)]。

表 2.5.1.4-2　ADA 欠損症の SCID の主要な診断基準[15)]

臨床症状	日和見感染を含む再発性感染症（例えば、カンジダ症、肺炎、下痢）
身体的所見	発育障害、感染症所見、リンパ節及び咽頭リンパ組織欠損による特有の肋骨奇形（くる病）
X線撮影特徴*	胸腺陰影の欠損、アデノイドの縮小又は欠損
臨床検査値	リンパ球減少（総リンパ球数 ＜500 cells/μL）
	リンパ球機能（*in vitro*）の低下又は欠損
	著明な低ガンマグロブリン血症（生後 1 又は 2 ヵ月まで）
	ADA 活性の低値又は検出限界以下（赤血球中の正常酵素活性<1%）#
	赤血球中の dATP（2'-deoxyadenosine 5'-triphosphate）濃度の増加
	SAHase（S-Adenosyl-L-homocysteine hydrolase）活性の低下（正常の<5%）
分子遺伝学的検査（配列解析）	ADA 配列異型

*：これらのX線異常は ADA 欠損症に特異的ではなく、代謝異常の非特異的反応を示唆する。また、肋骨端の杯形成／開大、骨盤異形成、脊椎骨横突起の短縮、扁平椎と異常に厚い成長停止線を含む可能性がある。
#：最近輸血した患者は他のタイプの細胞で ADA 活性を測定する必要がある。

本邦の ADA 欠損症の診断基準を下記に示す。［http://www.nanbyou.or.jp/entry/254］

通常生後数ヵ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後 1 年以内に死亡する。

i）男児、女児いずれにも発症する。
ii）通常末梢血リンパ球が全て欠損または著減（< 500/ul）し（T- B- NK-）、T 細胞は欠損または著減:< 300/ul
iii）PHA 幼若化反応が正常の 10%未満
iv）無～低ガンマグロブリン血症 : 出生後数か月間は母体からの IgG 型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。また IgG 値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
v）発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。
vi）末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などの ADA 活性が低下
vii）ADA 遺伝子の異常による。
ADA 遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

（5）予後

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[15),24)]。

（6）ADA の患者数

本邦における ADA 欠損症の推定患者数を下記に示す。

1）海外の ADA 欠損症の患者数

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[8),14)]。

また、Antonia Kwan らの報告[4)]では、米国で実施した 2008 年～2013 年の Newborn screening for severe combined immunodeficiency（SCID）調査の結果より、SCID の発生率は出生あたり 58,000 人に 1 人であった。また、3,030,083 人の新生児のうち SCID は 52 人、そのうち 5 人が ADA 欠損症であったと報告されていることから、ADA 欠損症発症頻度は 60 万人に 1 人と推定される。

2）本邦の ADA 欠損症の患者数

Ishimura らの報告[18)]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 10 万人当り 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。

また、厚生労働省による本邦の人口動態では 2016 年度の出生数は 976,979 人であることから[http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/dl/h3-4.pdf]、海外と同じ発症頻度（20 万～100 万人に 1 人）と仮定した場合には、本邦の ADA 欠損症の年間発症患者数は 1～5 人程度と推定される。

2.5.1.4.2　ADA の治療方法

（1）造血幹細胞移植（Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT）

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[8)]。早期のうちに HLA 一致兄弟ドナーによる造血幹細胞移植を実施した場合には免疫の回復が期待でき、約 90%の患者が長期に生存する[9)]。しかし、HLA が一致したドナーが見つかる確率は 30%程度であり、また、HLA 不完全一致の造血幹細胞移植の成功率は 50% ～ 85%程度となっている[7),20)]。

（2）遺伝子治療

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。遺伝子治療は、ex vivo でヒト ADA 遺伝子をγレトロウィルスベクターに組込んで自家造血幹細胞へ導入する[7),8),10),13),22)]。現在、海外では遺伝子治療薬として autologous CD34+ enriched cell fraction の「Strimvelis®」が 2016 年に承認されたが、本邦では承認された遺伝子治療薬はない。

（3）酵素補充療法

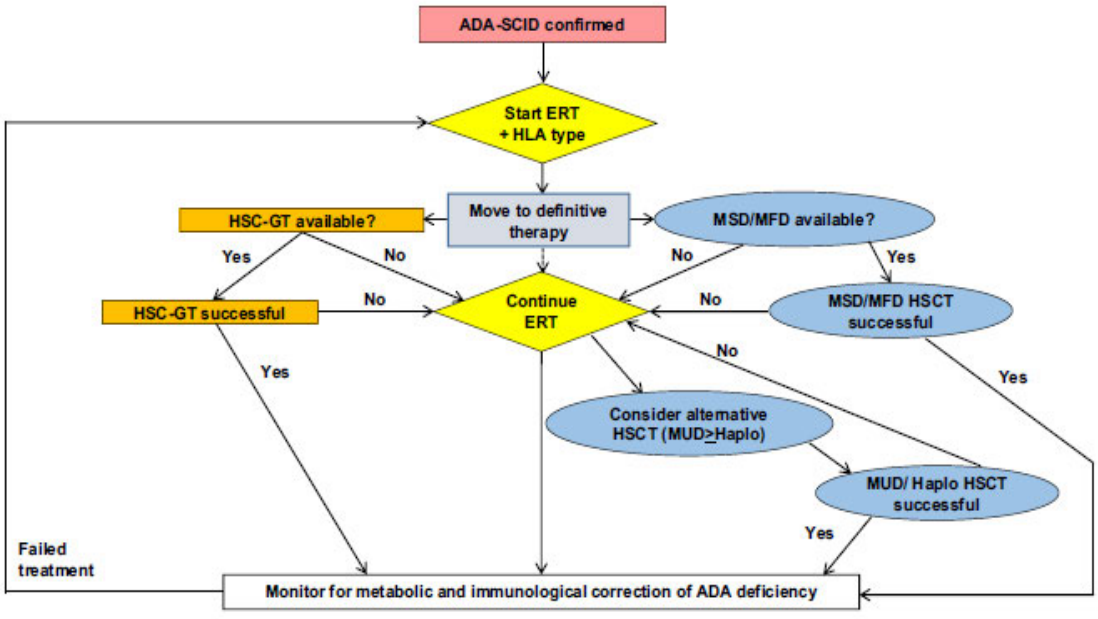
ADA 欠損症の治療の第二選択は酵素補充療法である[8),14)]。米国では ADA 欠損症に対す

る酵素補充療法としてウシ腸から抽出した ADA を PEG 修飾した製剤である「ADAGEN®」（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[2),5)-8),11)-17),19)]。本邦では、ADA 酵素補充療法は未承認であるが、米国では ADA 酵素補充療法の「ADAGEN®」[1)] が 1990 年に承認され、投与されている。

海外のガイドラインにおいて、ADA 酵素補充療法が推奨されている[19)]。ADA 酵素補充療法の対象は、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難しい症例、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である。また、HLA 一致ドナーの検索期間及び造血幹細胞移植の準備期間に初期治療として ADAGEN®が投与されている。米国では ADAGEN®が標準治療としてほとんどの ADA 欠損症患者に投与されている[13),15),19)]。

ADAGEN®の投与開始時期は ADA 欠損症の診断のついた段階であり、出生当初からの使用となる。米国では、ADAGEN®による酵素補充療法は重篤な副作用もなく、治療効果も高いことが示されているが、長期間にわたる患者のフォローアップが課題となっている[17)]。

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[28)]。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。



Consensus algorithm of management of infants given a diagnosis of ADA-SCID[28)]

ERT：Enzyme replacement therapy（酵素補充療法）、HSC-GT：Hematopoietic stem cell-gene therapy（造血幹遺伝子治療）、HSCT：Hematopoietic stem cell-transplantation、Haplo：Haplotype、MFD：HLA-matched family donor、MSD：HLA-matched sibling poor、MUD：HLA-matched unrelated donor

2.5.1.4.3　ADAGEN®の概要

ADAGEN®（一般名：Pegademase、PEG-ADA）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 FDA より製造販売承認を取得した。また、欧州では Compassionate Use にて投与されている。

ADAGEN®の製品概要を表 2.5.1.4-3 に示す。ADAGEN®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。

表 2.5.1.4-3　ADAGEN®の製品概要 [2)]

商品名	ADAGEN®	
一般名	pegademase bovine（USAN）、pegademase（INN）	
Distributed Manufactured	Leadiant Biosciences, Inc.　（米国） Exelead, Inc.　（米国）	
組成	Pegademase bovine Monobasic sodium phosphate, USP Dibasic sodium phosphate, USP Sodium Chloride, USP Water for injection, USP	250 units 1.20 mg 5.58 mg 8.50 mg q.s. to 1.0 mL
効能・効果	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いない、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	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。	

ADA 欠損症患者は、ADA 酵素活性の著減又は欠損によりアデノシン、デオキシアデノシンなどが蓄積し、主にリンパ組織で細胞毒性を引き起こす。ADA 欠損症患者に PEG を修飾させた ADA である ADAGEN®を投与することで、血漿中 ADA 酵素活性が長時間にわたり維持される。その結果、血中デオキシアデノシンなどが ADAGEN®により代謝され、血中及び細胞内のデオキシアデノシンレベルの平衡化により、細胞内デオキシアデノシンも減少し、免疫不全などを引き起こす細胞毒性を軽減できると考えられる。

（1）ADAGEN®の有効性

ADAGEN®投与により免疫機能の改善、感染のコントロール、発育の回復といった臨床症状の改善が認められている[6)]。海外では 1990 年以降、ADAGEN®の使用実績は約 185 例である[8)]。なお、本邦では 1993～2016 年までに未承認薬の輸入による ADAGEN®の使用実績報告は 2 例である[21),23),25)]。

米国では、19[redacted]～19[redacted] 年（その後も治療継続）に ADAGEN®の薬物動態、安全性、有効性を評価するため、生後 6 週から 12 歳の SCID を伴う ADA 欠損症患者 6 例を対象とした臨床試験（Protocol No. : [redacted]）が実施された。ADAGEN® 2～20 U/kg 体重を 7 日ごとに筋肉内注射した。FDA に製造販売承認された際の ADAGEN®の臨床試験を表 2.5.1.4-4 に示す。ADAGEN®の製造販売承認時点では、ADA 欠損症患者を対象とした ADA-301 試験のみが実施された。

表 2.5.1.4-4　FDA 申請に用いた ADAGEN®の臨床試験の概要

［5.4-1、5.4-2、5.4-3 項］

標題	小児の SCID を伴う ADA 欠損症患者を対象とした PEG-ADA の安全性及び有効性の評価（Protocol No. : [redacted]）
治験の目的	小児の SCID を伴う ADA 欠損症患者に PEG-ADA を投与し、安全性及び有効性を評価する。 ①ADA 活性、②用法・用量、③代謝異常の正常化及び免疫学的パラメータ、並びに④安全性を評価することを目的とする。
デザイン	多施設、オープン
対象	小児の SCID を伴う ADA 欠損症患者。 骨髄移植の対象患者、あるいは試験的免疫療法を受けている患者は除外した。
解析例数	6 例
用法・用量	7 日ごとに PEG-ADA を筋肉内注射した。2 又は 5 U/kg 体重より投与を開始し、バイオマーカーが効果に達するまで 5 U/kg 体重ずつ増量した。
評価項目	1）薬物動態：血漿中 ADA 活性 2）バイオマーカー：赤血球中の Total dAXP（deoxyadenosine nucleotides）、赤血球中の SAHase（s-adenosylhomocysteine hydrolase）活性 3）免疫機能：phytohemeagglutinin（PHA）、pokeweed mitogen（PWM）、Concanavalin A、T-cell surface markers T4 and T8 4）安全性：有害事象、臨床検査値、ADA 及び PEG-ADA 抗体 5）健康状態及び生活スタイルの変化
実施時期	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted] 年[redacted] 月に data cut off （その後も全被験者が PEG-ADA 治療を継続）
実施国	米国

表 2.5.1.4-4　FDA 申請に用いた ADAGEN®の臨床試験の概要（続き）

結果	生後 6 週から 12 歳の SCID を伴う ADA 欠損症患者 6 例に PEG-ADA を投与した。そのうち 3 例は黒人男性で、3 例は白人女性であった。7 日ごとに PEG-ADA 2～20 U/kg 体重を筋肉内注射した。最終評価時点で 5 例は約 15 U/kg 体重/週を、1 例は 20 U/kg 体重/週を投与していた。また、2 例は 1 年以上、2 例は 5～6 ヵ月、2 例は 3 ヵ月の投与であった。 約 15 U/kg 体重/週を投与した 5 例では、投与 7 日後の血漿中 ADA 活性トラフ値（被験者内トラフ値の Mean ± SD）は最小 20.0±3.8～最大 25.2±4.5 μmol/hr/mL であった。血漿中 ADA 活性値の t_{max} は 2～3 日で、C_{max} は最小 27.1±10.7～最大 40.0±11.3 μmol/hr/mL であった。$t_{1/2}$ は最小 3.9 日～最大 6.3 日の範囲であった。 6 例の赤血球中 dAXP のベースラインは 0.056～0.899 μmol/ml であり、また SAHase 活性のベースラインは 0.090～0.897 nmol/hr/mg protein であった。PEG-ADA 治療の結果、投与開始 1 週後に赤血球中の dAXP は減少し、投与開始 2 ヵ月以内に臨床的に意義のある改善を示し、また赤血球中の SAHase 活性も改善した。最終評価時点の dAXP は 0.007～0.052 μmol/ml に減少し、SAHase 活性ピークは 1.922～5.160 nmol/hr/mg protein に増加した。 治療期間が短かったため、patient number 6 の免疫反応データは評価しなかった。PHA は投与開始 3 ヵ月以内で 5 例中 3 例が反応を示した。Concanavalin A は投与開始 1～3 ヵ月で 3 例が反応を示した。PWM は投与開始 6～9 ヵ月で 3 例が反応を示した。また、T4 は評価可能な 5 例中 3 例が投与開始 6 ヵ月後に定常状態に、他の 2 例は投与開始 6 ヵ月までに T4 subset population の臨床的に意義のある増加を示した。T8 surface markers は 5 例中 4 例が投与開始 6 ヵ月後に増加した。 有害事象（副作用）として、注射部位疼痛（2 例）及び頭痛（1 例）が報告された。
結論	PEG-ADA は小児の SCID を伴う ADA 欠損症患者の治療法として安全で、効果的な酵素補充療法である。

（2）ADAGEN®の安全性

ADAGEN®は、高度の血小板減少の状態で筋肉注射を行うと、筋肉内に血腫を形成し疼痛をきたすことがあるため注意が必要であり、血小板減少が著しい場合は使用すべきでない。副作用として、下記が報告されている［5.4-3 項］。

【臨床試験実施時】

注射部位疼痛（2 例/6 例）、頭痛（1 例/6 例）

【市販後安全性情報】

血液：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

皮膚：注射部位紅斑、蕁麻疹

リンパ腫

ADAGEN®を投与した 17 例のうち 10 例の患者で、治療 3～8 ヵ月後にウシ ADA に対す

る抗体が ELISA 法で検出された[16)]。ADAGEN®に対する抗体が患者体内で発現し、ADAGEN®のクリアランスがより速くなる可能性がある。

2.5.1.5　臨床開発の経緯

本剤（STM-279（本邦）／EZN-2279（米国））は、Leadiant 社が開発するポリエチレングリコールで化学修飾した大腸菌由来の遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体（PEG-rADA）を含む筋注用の水性注射剤で、ADA 欠損症のための酵素補充療法剤である。本剤は「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」を適応として、米国では 20[redacted] 年[redacted] 月に米国 FDA に Investigational New Drug（IND）申請した。ADAGEN®の原料はウシ腸から抽出した ADA であるが、本剤は遺伝子組換えウシ ADA 類縁体であり、Leadiant 社は ADAGEN®から本剤に製造を切り替える計画である。

Leadiant 社は、米国で ADAGEN®を投与している免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（目標症例数 6 例）を対象に、EZN-2279 週 1 回筋肉内注射における有効性、安全性及び薬物動態を評価する多施設共同非盲検非対照第 III 相試験（STP-2279-002 試験）を 2014 年 1 月から実施している。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 FDA より取得した。Leadiant 社は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FDA との[redacted] 会議を実施し[redacted]を FDA に提案し、了承された。STP-2279-002 試験の本剤を投与した 6 例におけるデータに基づき、2017 年 10 月 24 日に FDA に対し本剤の Biologics License Application 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。

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。

2017 年 11 月現在、STP-2279-002 試験では 5 例の被験者が維持フェーズで、また 1 例の被験者が評価フェーズで本剤を投与している。[redacted] を含まない新製剤では治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されていない［1.13.3 項 2018 年 2 月作成 120-Day Safety Update Report ］。

ADA 酵素補充療法は有効な治療法であるが、本邦では ADAGEN®は未承認であり ADA 欠損症に対する既存薬がないため、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た。2012 年 3 月開催の第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議で、ADAGEN®は ADA 欠損症に対して医療上の必要性が高いと判断された[26)]。

20[redacted]年[redacted]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®の国内開発準備を進めていたところ、海外で 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 20[redacted] 年[redacted]月に追加提出した。これを受けて、2014 年 1 月の第 18 回医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議の結果、PEG-rADA の開発を優先するように要望が切り替えられた[27)]。

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 社との本剤の導入契約を締結した。本邦にて ADA 欠損症患者を対象に、本剤の有効性、安全性を評価する第 III 相試験（STM-279-301 試験）を 2016 年 3 月から実施している。本剤の第 III 相試験実施にあた

っては、20[redacted] 年[redacted] 月に実施した[redacted]相談で得られた助言をふまえ、多施設共同非盲検非対照試験のデザインを計画した。

2.5.1.6　承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本製造販売承認申請の評価資料とした臨床試験一覧を表 2.5.1.6-1 に示した。

本剤は ADA 欠損症患者に対して本邦で第 III 相試験（STM-279-301 試験）及び米国で第 III 臨床試験（STP-2279-002 試験）の 2 試験を実施している。本剤の臨床データパッケージは、STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験を評価資料とした。なお、ADAGEN®の臨床試験は参考として添付した［5.4-1 項］。STM-279-301 試験のデータカットオフは評価期 21 週後（最後の被験者の最終観察日：2016 年 10 月 20 日）であり、また STP-2279-002 試験のデータカットオフ日は 2017 年 4 月 27 日である。

表 2.5.1.6-1　本剤の臨床試験の一覧表

実施地域	相	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象 a)	治験薬 投与方法 投与期間	評価項目	試験状況、評価／参考資料	試験報告書添付場所
日本	第 III 相	STM-279-301	有効性、安全性	非盲検、非対照	ADA 欠損症患者：4 例	STM-279： 1 週 1 回筋肉内注射。 開始用量：0.1 mg/kg 体重 用量調節：0.067～0.2 mg/kg 体重（0.233 mg/kg 体重以上を許容） 評価期：21 週間 継続投与期：製造販売承認日まで	赤血球中 dAXP、血中 dAXP、血漿中 ADA 活性、血清中 ADA 活性、免疫機能等	継続中 評価資料	5.3.5.2.1
米国	第 III 相	STP-2279-002	有効性、安全性、及び薬物動態	非盲検、非対照、One-Way crossover b)	ADAGEN® 投与を受けている ADA 欠損症患者：6 例	ADAGEN®： 3 週間以上 PEG-ADA を 1 週 1 回筋肉内注射。 導入ﾌｪｰｽﾞ：3 週間以上 EZN-2279： 等価 PEG-rADA に切り替え 1 週 1 回筋肉内注射 評価ﾌｪｰｽﾞ：21 週間 維持ﾌｪｰｽﾞ：第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで	主要評価：全赤血球中 dAXP の解毒代謝 副次評価：血漿中 ADA 活性、免疫機能等	継続中 評価資料	5.3.5.2.2

a）製造販売承認申請時点での評価対象被験者数

b）第 1 コホートの被験者 3 例における EZN-2279 投与開始後 9 週の中間データを用いて Data and Safety Monitoring Committee で薬物動態、有効性及び安全性を評価する。その評価後、第 2 コホートの 3 例を登録する。

2.5.1.7　準拠したガイドライン等

本申請資料に用いた臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」並びに「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）」を遵守するとともに、「臨

床試験に関する一般指針について（ICH E8）」に留意し、計画・実施した。各試験報告書は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH E3）」に沿って作成した。

2.5.1.8　規制当局による助言と申請者の対応

本剤は、本邦での承認申請時点でいずれの国でも承認されていない。

開発期間中、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を実施した。主要な相談事項、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の助言及び見解、申請者の対応を以下にまとめた。相談事項と協議内容に関する詳細は、治験相談記録［1.13 項］に含める。

（1）[redacted]相談（受付番号#[redacted]）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施

1）相談事項 1：本剤の臨床データパッケージの妥当性について、また、本邦の第 III 相試験の試験デザイン、選択・除外基準、用法・用量、評価項目等の妥当性について

＜相談資料における本剤の臨床データパッケージ案＞



機構意見：以下の助言を受けた。

＜本剤の臨床データパッケージについて＞

臨床データパッケージについて[redacted]を評価資料とすること、[redacted]は受入れ可能と考える。

＜試験デザイン・目標症例数について＞

[redacted]

目標症例数を[redacted]は受入れ可能と考える。

＜選択基準・除外基準について＞

選択・除外基準について、特に異論はない。

＜評価項目及び評価時期について＞

評価項目について、提示された有効性評価項目は受入れ可能と考える。

[redacted]とすることが適切と考える。[redacted]上市まで実施することは受入れ可能と考える。ただし、審査中に継続投与期の安全性を説明できるようにしておくこと。

薬物動態評価について、本邦の第 III 相試験における評価期間を再検討した上で、日[redacted]

＜用法・用量について＞

用法・用量について、[redacted]を設定することについて、受入れ可能と考える。[redacted]被験者の安全性に十分に配慮した上で、慎重に試験を実施することを前提とすれば受入れ可能と考える。[redacted]

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談結果に基づき、専門家と共に第 III 相試験の治験実施計画書の記載内容を見直し、第 III 相試験を計画した。

2）相談事項 2：本剤の非臨床薬物動態パッケージについて

機構意見：以下の助言を受けた。

提示された非臨床薬物動態試験パッケージについて、受入れ可能と考える。

3）相談事項 3：本剤の非臨床毒性パッケージについて

機構意見：以下の助言を受けた。

[redacted]は受入れ可能と考える。

[redacted]は受入れ可能と考える。

[redacted]本剤の承認申請にあたり[redacted]やむを得ないと考えるが、[redacted]と考えた理由を申請資料中に記載すること[redacted]承認申請時に添付すべき[redacted]のうち、[redacted]については[redacted]考えた理由を、[redacted]を提示した上で詳細に説明できるようにすること。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、本邦及び米国で ADA 欠損症治療薬として開発された PEG-rADA を含む筋注用の水性注射剤である。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 の類縁体にカルボニル基を介してポリエチレングリコールを共有結合させた修飾タンパク質である［図 2.5.2- 1］。

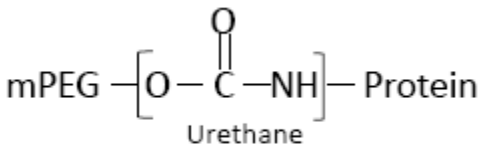


図 2.5.2- 1 レブコビ®筋注 2.4 mg の構造

米国での開発当初の製剤設計では[redacted]を含有していたが、最初に[redacted]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。その後、注射部位疼痛の原因は[redacted]であることが判明したため、[redacted]を含有しない製剤処方に変更し、20[redacted]年[redacted]月以降の被験者には[redacted]を含有しない新しい製剤が投与されている。したがって、米国の第 III 相試験の薬物動態評価症例の 4 例及び本邦の第 III 相試験の薬物動態評価症例の 2 例は、[redacted]を含有しない新製剤の PEG-rADA 製剤が投与されている。

本剤の臨床開発の過程では、生物学的同等性に関する臨床試験は実施していない。

2.5.2.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請では、①血漿中 ADA 活性（薬物動態）、②血清中 ADA 活性（有効性）、③赤血球中 dAXP 濃度、④血中 dAXP 濃度、⑤抗薬物抗体（免疫原性）の評価系を構築した。各分析法の詳細については 2.7.1 項に示した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）［5.3.5.2.1 項］及び米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）［5.3.5.2.2 項］にて、ADA 欠損症患者を対象に薬物動態の指標として血漿中 ADA 活性を測定した。

なお、国内外で健康被験者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施しなかった。

2.5.3.1　本邦の ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（STM-279-301 試験）

薬物動態評価は、成人 2 例を対象に実施した。本剤 0.167 mg/kg 体重/週（本剤投与後 11 回目）及び本剤 0.233 mg/kg 体重/週（本剤投与後 17 回目）を週 1 回投与した ADA 欠損症患者において、本剤投与後定常状態になった時点の血漿中 ADA 活性を測定した。

血漿中 ADA 活性の C_{max} は 41.91 及び 34.91 µmol/h/mL、C_{trough} は 33.50 及び 20.15 µmol/h/mL、t_{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［表 2.5.3- 1］。

表 2.5.3- 1　血漿中 ADA 活性の薬物動態パラメータ（STM-279-301 試験）

Parameter	被験者識別コード 1*	被験者識別コード 2*
投与量 (mg/kg 体重)	0.167	0.233
AUC_{τ} (h･µmol/h/mL)	6279.20	4430.89
C_{max} (µmol/h/mL)	41.91	34.91
C_{trough} (µmol/h/mL)	33.50	20.15
t_{max} (h)	48.0	27.3
$t_{½}$ (h)	359.59	226.61

引用：5.3.5.2.1

2.5.3.2　米国の ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

薬物動態評価は、ADAGEN®を投与している ADA 欠損症患者の成人 4 例（被験者番号 2*、3*、　4*、及び　5*）を対象に EZN-2279 の評価フェーズで実施した。EZN-2279 0.188 mg/kg 体重/週（10 mg）、0.224 mg/kg 体重/週（19.6 mg）、0.2 mg/kg 体重/週（10.2 mg）を投与した第 1 コホートの 3 例及び 0.209 mg/kg 体重/週（10 mg）を投与した第 2 コホートの 1 例において、EZN-2279 投与 9 週目時点の血漿中 ADA 活性を測定した。

EZN-2279 の血漿中 ADA 活性の C_{max} は 35.6～58.3 µmol/h/mL、C_{trough} は 23.5～46.2 µmol/h/mL、t_{max} は投与 2.0～3.0 日後、$t_{1/2}$ は 6.0～20.7 日であった［表 2.5.3- 2］。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.3-2　血漿中 ADA 活性の薬物動態パラメータ（STP-2279-002 試験）

被験者番号	投与量 mg	AUC_τ (h·μmol/h/mL)	C_{max} (μmol/h/mL)	C_{trough} (μmol/h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
2*	10	6160	44.6	29	47.7	219
3*	10.2	7630	53.3	37.7	71.9	177
4*	19.6	8480	58.3	46.2	48.2	496
5*	10	5260	35.6	23.5	72	145
例数	4	4	4	4	4	4
平均	12.45	6880	47.9	34.1	59.9	259
標準偏差	4.768	1450	10	9.97	13.9	161
最小値	10	5260	35.6	23.5	47.7	145
中央値	10.1	6900	49	33.3	60	198
最大値	19.6	8480	58.3	46.2	72	496

引用：5.3.5.2.2

2.5.3.3　薬物動態の比較結果及び考察

ADA 欠損症患者を対象とした本邦の STM-279-301 試験と米国の STP-2279-002 試験から、日本人2例と米国人4例における血漿中 ADA 活性推移及び薬物動態パラメータを比較した[2.7.2 項]。試験デザインや本剤の投与量が被験者毎に異なっており、かつ例数が非常に少ないものの、血漿中 ADA 活性で用量補正した血中濃度のばらつきの範囲から、異なる地域で実施された 2 つの臨床試験間に明確な差はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

ADA 欠損症患者に対する本剤の週 1 回筋肉内注射した際の有効性を、本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）及び米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の 2 試験にて評価した［表 2.5.4.1-1］。

表 2.5.4.1-1　本剤の臨床試験の一覧表

実施地域	相	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	有効性解析対象 a)	治験薬 投与方法 投与期間	評価項目	試験状況、評価／参考資料	試験報告書添付場所
日本	第 III 相	STM-279-301	有効性、安全性	非盲検、非対照	ADA 欠損症患者： 4 例 ［評価期完了 3 例、 中止 1 例］	STM-279： PEG-rADA を 1 週 1 回筋肉内注射。 開始用量：0.1 mg/kg 体重 用量調節：0.067～0.2 mg/kg 体重（0.233 mg/kg 体重以上を許容） 評価期：21 週間 継続投与期：製造販売承認日まで	赤血球中 dAXP、 血中 dAXP、 血漿中 ADA 活性、 血清中 ADA 活性、 免疫機能等	継続中 評価資料	5.3.5.2.1
米国	第 III 相	STP-2279-002	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照、One-Way crossover b)	ADAGEN® 投与を受けている ADA 欠損症患者： 6 例 ［評価ﾌｪｰｽﾞを完了し維持ﾌｪｰｽﾞ中 3 例、 評価ﾌｪｰｽﾞ中 2 例、 中止 1 例］	ADAGEN®： 3 週間以上 PEG-ADA を 1 週 1 回筋肉内注射。 導入ﾌｪｰｽﾞ：3 週間以上 EZN-2279： 等価 PEG-rADA に切り替え 1 週 1 回筋肉内注射 評価ﾌｪｰｽﾞ:21 週間 維持ﾌｪｰｽﾞ：第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで	主要評価：全赤血球中 dAXP の解毒代謝 副次評価： 血漿中 ADA 活性、 免疫機能等	継続中 評価資料	5.3.5.2.2

a）製造販売承認申請時点での有効性の解析対象集団
b）第 1 コホートの被験者 3 例における EZN-2279 投与開始後 9 週の中間データを用いて Data and Safety Monitoring Committee で薬物動態、有効性及び安全性を評価する。その評価後、第 2 コホートの 3 例を登録する。

2.5.4.2　試験デザイン

2.5.4.2.1　試験デザイン

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験は、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、安全性を評価するために計画した。本試験は評価期（21 週間）、継

続投与期（製造販売承認日まで）から構成した。

評価期で STM-279 を投与した被験者に対し継続投与する必要性を考え、製造販売承認日までの期間を継続投与期とし、可能な限り安全性情報を収集した。

STM-279-301 試験では、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であること、ADA 欠損症の患者数が限られていることから、非盲検非対照で本剤を 21 週間投与する試験デザインとした。また、ADAGEN®は本邦では市販されていないため、ADAGEN®を投与する導入フェーズを設定しないデザインとした。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

STP-2279-002 試験は、ADAGEN®を投与している免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（目標症例数 6 例）を対象に EZN-2279 の週 1 回筋肉内注射した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価するために計画した。本試験は導入フェーズ（ADAGEN®3 週間以上投与）、評価フェーズ（EZN-2279 21 週間投与）、維持フェーズから構成した。

ADA 欠損症は極めて稀な疾患であること、EZN-2279 は欠乏している ADA を補充する PEG-rADA 製剤であること、また ADA 欠損症患者では ADAGEN®が継続投与されていることを踏まえ、STP-2279-002 試験では ADA 欠損症患者に ADAGEN®を 3 週間以上投与した後、EZN-2279 に切り替え、非盲検非対照で EZN-2279 を 21 週間投与する試験デザインとした。また、維持フェーズとして第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与される（2019 年 5 月）まで継続する予定である。

2.5.4.2.2　試験対象集団の特性

（1）ADA 欠損症

1）　本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

本邦では、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被験者を対象とした。ADAGEN®が未承認であるため、ADAGEN®の事前投与の有無は選択基準に設定しなかった。また、ADA 活性値が低い患者も、安定している患者も検査結果に関わらず登録可能とするため、本剤投与前の ADA 活性値及び dAXP 値は選択基準に設定しなかった。

2）　米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

米国で実施した STP-2279-002 試験では、ADAGEN®が本治験登録前 3 ヵ月以上投与され、ADAGEN®用量が維持されている免疫不全を伴う ADA 欠損症の被験者を選択した。また、ADAGEN®投与により ADA 欠損症の症状が安定している患者を EZN-2279 の投与対象にするため、血漿中 ADA 活性トラフ値 ≥15 μmol/h/mL 及び赤血球中 dAXP トラフ値 ≤0.02 μmol/mL を EZN-2279 への導入フェーズ移行基準に設定した。

（2）年齢

ADA 欠損症患者に対する ADA 酵素補充療法は、新生児から成人まで長期に渡り必要であるため、STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験ともに年齢の上限及び下限を設定しなかった。

2.5.4.2.3　有効性評価項目

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

評価項目を総合的に判断するため、主要評価項目は設定しなかった。ADAGEN®投与により dAXP 値、ADA 活性値及び免疫機能が改善することから、ADAGEN®の用量調節指標である dAXP 値及び ADA 活性値の評価に加え、免疫機能（リンパ球数、リンパ球サブセット、免疫グロブリン量）を測定し総合的に有効性を評価した。また、身長及び体重を評価した。

有効性評価項目の dAXP は、赤血球中 dAXP と血中 dAXP を測定した。赤血球中 dAXP は、STP-2279-002 試験に合わせ[redacted]（以下：「[redacted]社」）で測定した。なお、赤血球中 dAXP の測定場所は 20[redacted]年[redacted]月より[redacted]以下：「[redacted]社」）に変更した。一方、血中 dAXP は、本邦の[redacted]で測定した。

また、ADA 活性は、血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性を測定した。血漿中 ADA 活性は、STP-2279-002 試験に合わせ[redacted]社で測定した。なお、血漿中 ADA 活性の測定場所は 20[redacted]年[redacted]月より[redacted]社に変更した。一方、血清中 ADA 活性は、その結果を速やかに確認し用量調節の判断に用いるために、本邦で承認されている血清中 ADA 活性の体外診断用医薬品を使用して[redacted]で測定した。

ADAGEN®の投与結果[1)、2)、3)]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。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

EZN-2279 投与開始 15、17、19、21 週後の全赤血球中 dAXP トラフ値より、解毒代謝が達成した被験者割合を主要評価に設定した。ADA 酵素補充による解毒代謝を示す dAXP トラフ値 ≤0.02 μmol/mL を指標として臨床的意義を検討した。

副次的評価項目として、EZN-2279 投与開始 15、17、19、21 週後の血漿中 ADA 活性トラフ値 ≥15 μmol/mL が維持できたかどうかを評価した。また、免疫機能（リンパ球数、B、T、及び NK-リンパ球サブセット、免疫グロブリン量）、臨床所見を評価した。

2.5.4.2.4　用法・用量の選択

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

同意取得時以前 4 週間以内に ADAGEN®による治療を受けていない被験者は、用量調節

期として、1 回目は 0.1 mg/kg 体重から開始し、2 及び 3 回目は 0.133 mg/kg 体重を経て、dAXP、ADA 活性値及び ADA 欠損症患者の臨床症状も勘案して 4 及び 5 回目は 0.1～0.167 mg/kg 体重に増減した。同意取得時以前 4 週間以内に ADAGEN®による治療を受けた被験者は、用量調節期の 1～3 回目は直近の ADAGEN®の投与量に基づき等価の本剤を投与した。用量調節期の 3 回目又は 5 回目の投与後、以下の i）から iv）のいずれかに該当する場合、4 回目又は用量維持期の用量変更の必要性を判断した。

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

その後、用量維持期として、dAXP、ADA 活性値及び ADA 欠損症患者の臨床症状も勘案して 0.067～0.2 mg/kg 体重を 1 週間ごとに筋肉内注射した。

用量変更は i）から iv）のいずれかに該当する場合に必要性を判断した。

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

用量維持期では治験責任医師が、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することとした。

*：赤血球中 dAXP 測定結果が入手できない場合、血中 dAXP を参考値とすることを許容した。

筋肉内注射の方法は、STP-2279-002 試験に準じて設定した。なお、投与液量が多い場合の被験者への負担を考慮して、週 2 回に分けて投与を行うことを許容した。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

導入フェーズで投与されている ADAGEN®の投与量に基づき等価の EZN-2279 を投与した。そのため、治験実施計画書では ADAGEN®から等価の EZN-2279 に切り替え 1 週 1 回筋肉内注射することとし、EZN-2279 の初回用量規定は設定しなかった。

EZN-2279 dose（mg/kg 体重）＝ADAGEN® dose（U/kg 体重）×1 mg EZN-2279/ 150 U ADAGEN®

投与量は、EZN-2279 投与開始後 7 週又は 8 週の dAXP 及び ADA 活性値により、9 週目の投与量を調節した。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。

2.5.4.3　解析方法

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

被験者数が限られているため、症例毎に評価した。連続変数については記述統計量を算出し、カテゴリー変数については該当被験者数の集計を行った。

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）。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

赤血球中 dAXP トラフ値≤0.02 μmol/mL を指標として、評価フェーズ（T）の EZN-2279 投与開始 T-15、T-17、T-19 及び T-21 週の解毒代謝が達成した被験者割合を主要な解析項目に設定した。

2017 年 10 月の米国 Biologics License Application 時は、[redacted]を含有しない製剤を投与した第 1 コホートの 3 例に EZN-2279 を 106 週以上投与したデータ、及び第 2 コホートの 2 例に EZN-2279 を 8 週及び 15 週間投与した評価フェーズデータ、並びに[redacted]を含有した製剤を投与し中止した 1 例を中間解析に用いた（データカットオフ 2017 年 4 月 27 日）。

2.5.4.4　有効性の成績

2.5.4.4.1　重要な分析結果

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験は、ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験である。2016 年 10 月現在、STM-279-301 試験に ADA 欠損症 4 例を登録し、本剤を投与した 4 例を有効性解析対象とした。

人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.5.4.4-1 に示した。

成人 2 例（[redacted]歳、[redacted]歳）及び乳児 2 例（生後[redacted]ヵ月齢、[redacted]ヵ月齢）を STM-279-301 試験に登録した。4 例中 3 例は評価期（Day148）の全 21 回の投与を完了し、継続投与期にて投与中である。1 例（被験者識別コード 4＊ ）は治験薬投与開始 107 日目に呼吸不全により死亡し、治験を中止した。

成人 2 例は 0.1～0.267 mg/kg 体重、乳児 1 例は 0.167～0.233 mg/kg 体重/週の週 1 回投与であった。治験を中止した乳児 1 例（被験者識別コード 4＊ ）は同意取得時に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®の治療を受けたことのある被験者が 4 例中 2 例（[redacted]歳、生後[redacted]ヵ月齢）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.4.4-1　STM-279-301 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性

STM-279-301 試験		ADA 欠損症			
被験者識別コード		1*	2*	3*	4*
登録時年齢		[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]ヵ月齢	[redacted]ヵ月齢
性別		[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
体重		[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted]kg	[redacted] kg
人種		[redacted]人	[redacted]人	[redacted]人	[redacted]人
罹病期間 a)		[redacted]年	[redacted]年	[redacted]日	[redacted]日
前治療		末梢血 T 細胞標的の遺伝子治療、血液幹細胞標的遺伝子治療	造血幹細胞遺伝子治療	無し	無し
合併症		尋常性疣贅（両手指、足底、足指）、両側慢性副鼻腔炎、両鼻内ポリープ、下痢、右滲出性中耳炎、倦怠感、体幹部皮疹、ニューモシスチス肺炎、低ガンマグロブリン血症、リンパ球減少症、両腎内結石、脂肪肝	両側の感音性難聴、胃腸障害、気管支拡張症、栄養障害、肝機能障害、低形成骨髄、骨粗鬆症、肺アスペルギルス症、好中球減少症、低ガンマグロブリン血症、両側中耳炎、側弯症、夜尿症、両側軽度白内障、肝血管腫、抑うつ、不安神経症	血小板数高値、口内炎、低ガンマグロブリン血症、好中球減少症、リンパ球減少症、接触性皮膚炎（臀部）、細菌性肺炎、貧血、胃腸障害、発達遅延	細菌性肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、間質性肺炎、低ガンマグロブリン血症、呼吸不全、胃腸障害、リンパ球減少症、貧血、クレアチン高値、気胸、血小板数低値、肝類上皮血管内皮腫瘍
同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®の使用及び直近の用量		無し	有り 32 U/kg 体重	有り 28 U/kg 体重	無し
併用薬		有り	有り	有り	有り
評価期の実施状況		完了（Day148）	完了（Day148）	完了（Day148）	中止（Day107）：死亡
評価期の本剤の投与量（mg/kg 体重）	用量調節期	0.1　（1 回） ⇒0.133　（2、3 回） ⇒0.167　（4、5 回）	0.2　（1～5 回）	0.167　（1～3 回） ⇒0.2　（4、5 回）	0.4 mg/kg 体重/週（0.2 mg/kg 体重/回×週 2 回、計 10 回）
	用量維持期	0.167　（1～16 回）	0.2　（1～4 回） ⇒0.233　（5～12 回） ⇒0.267　（13～16 回）	0.2　（1～4 回） ⇒0.233　（5～16 回）	0.4 mg/kg 体重/週（0.2 mg/kg 体重/回×週 2 回、計 21 回）

a）罹病期間：ADA 欠損症と診断してから本剤投与開始までの期間。
引用：5.3.5.2.1　（表 16.2.4-1、表 16.2.4-2、表 16.2.4-4、表 16.2.4-5、表 16.2.4-6、表 16.2.4-7、表 16.2.4-8、表 11.3-2）

STM-279-301 試験の評価期の dAXP トラフ値及び ADA 活性トラフ値の推移を表 2.5.4.4-2 に示す。

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®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 µmol/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 µmol/mL 以下に達し、評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。一方、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®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 µmol/mL 以下であり、トラフ値は評価期終了時まで 0.02 µmol/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®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 µmol/mL 超（0.0952 及び 0.0293 µmol/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

*新薬承認情報提供時に置き換え

μmol/mL 以下に達し、評価期終了時まで 0.02 μmol/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 μmol/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 μmol/mL 以下を維持した。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®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 μmol/mL 以下であり、トラフ値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®治療の有無に関わらず、いずれも定量下限の 9.0 μmol/h/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 μmol/h/mL 以上となり、いずれの例でも評価期終了時まで 15 μmol/h/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®治療による血漿中 ADA 活性の基準値 15 μmol/h/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、ADAGEN®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®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 活性を認めた。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®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 活性を認めたが、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惹起している dAXP を低減し、ADA 欠損症に対する効果が認められた。

表 2.5.4.4-2　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*	被験者識別コード 2*	被験者識別コード 3*	被験者識別コード 4*
年齢	登録時	[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]カ月齢	[redacted]カ月齢
赤血球中 dAXP トラフ値（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 トラフ値（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　（表 11.4-1、表 11.4-2、表 11.4-4、表 11.4-5）

*新薬承認情報提供時に置き換え

(2)米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

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 週 1 回筋肉内注射に切り替えて、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。データカットオフした 2017 年 4 月の時点では、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（被験者番号 1*　　）には[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。その後、注射部位疼痛の原因は[redacted]であることが判明したため、それ以降の被験者は[redacted]を含有しない製剤処方に変更した。また、同意取得後 ADAGEN®投与前に 1 例が中止した（被験者番号 7*　）。第 2 コホートの 1 例（被験者番号 5*　　）は選択基準に合致しなかったため、ADAGEN®投与の導入フェーズ後中止し、再度、登録した（被験者番号 5*　）。

2017 年 4 月時点では、第 1 コホートの 3 例における EZN-2279 投与 106 週以上のデータ、並びに第 2 コホートの 2 例における EZN-2279 投与 8 週及び 15 週投与時までの評価フェーズデータが得られた。

米国 Biologics License Application 時点では、第 1 コホート及び第 2 コホートの計 6 例が有効性解析対象とされた。また、第 1 コホートの被験者 3 例が、EZN-2279 投与開始 21 週時までの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。

人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.5.4.4-3 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.4.4-3　STP-2279-002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（EZN-2279 投与症例）

STP-2279-002 試験	第 1 コホート				第 2 コホート	
被験者番号	1*	2*	3*	4*	5*	6*
登録時年齢（歳）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
体重	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg
人種	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
罹病期間	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年
前治療	—	—	酵素置換療法	交換輸血	遺伝子治療	—
ADAGEN® 初回投与日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合併症	左耳鼓膜上の瘢痕、聴覚障害、爪先歩行	便秘、胃食道逆流、セリアック病、眼感染、難聴、失明、発作性疾患、ADA 欠損による SCID、環境アレルギー、アレルギー性鼻炎、BENADRYL 、VARIVAX（PF）、ラクトース不耐性、発育遅延 睡眠障害、喘息、いびき	幽門狭窄、慢性下痢、喘息	ばら色粃糠疹、ボーエン病、蕁麻疹、慢性 C 型肝炎、肛門異形成、再発慢性腎結石、CVID、左側不全片麻痺、発作性疾患	高血圧、アレルギー（アベロックス、超音波ゲル）	乾癬、原発性甲状腺機能低下症、喘息、びまん性閉塞性肺症候群
併用薬	有り	有り	有り	有り	有り	有り
評価期間	中止（Day43）	完了	完了	完了	継続中	継続中
導入フェーズでの ADAGEN® の投与量・投与期間	3 weekly doses of 750 U	4 weekly doses of 1500 U	10 weekly doses of 1350 U followed by 3 weekly doses of 1575 U	2 weekly doses of 750 U followed by 3 weekly doses of 1470 U and 4 weekly doses of 2940 U	5 weekly doses of 1500 U（中止） 9 weekly doses of 1500 U	5 weekly doses of 2000 U
EZN-2279 の投与量・投与期間 （mg/kg 体重/回）	2 weekly doses of 5 mg through Day 8 0.292	115 weekly doses of 10 mg 0.188	106 weekly doses of 10.2 mg 0.224	110 weekly doses of 19.6 mg 0.2	15 weekly doses of 10 mg 0.209	8 weekly doses of 13.3 mg 0.285

罹病期間：ADA 欠損症診断日より算出。＊：被験者の申告。
引用：5.3.5.2.2 （表 4、表 5、表 7、表 16.2.1.1、表 16.2.5.1、表 16.2.6.1、表 16.2.7.1、表 16.2.13.1）

第 1 コホートの 3 例における評価期の赤血球中 dAXP トラフ値及び血漿中 ADA 活性トラフ値の推移を表 2.5.4.4-4 に示す。

EZN-2279 投与開始 15 から 21 週後の赤血球中 dAXP レベルは 0.02 µmol/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 レベルは 0.02 µmol/mL 以下を維持したが、17 週後のみ赤血球中 dAXP レベルが 0.047 µmol/mL であった。

EZN-2279 投与中、血漿中 ADA 活性のトラフ値は増加し、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 µmol/h/mL 以上を維持した。

また、ADAGEN®投与時ではリンパ球数及びリンパ球サブセットは低値であったが、

EZN-2279 投与開始後に正常値に近い値まで改善した。

以上、EZN-2279 により赤血球中 dAXP の低値の維持が確認された。血漿中 ADA 活性は、ADAGEN®の投与期より EZN-2279 投与期でより高く維持された。

表 2.5.4.4-4　赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性の結果
（STP-2279-002 試験の第 1 コホート 3 例）

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 3 週後	30.2	21.2	28.2
	EZN-2279 投与開始 21 週後	28.2	31.4	28.9

引用：5.3.5.2.2 （表 9、表 16.2.16.1、表 16.2.17.1）

（3）本邦の第 III 相試験と米国の第 III 相試験の異同に関する考察

赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性について、米国にて測定した結果を表 2.5.4.4-5 に示す。ADA 欠損症患者に対し STM-279-301 試験では 2 例、また STP-2279-002 試験では 3 例に本剤を投与し、本剤投与開始 21 週間後の測定結果を比較した。

いずれの被験者も血漿中 ADA 活性トラフ値が増加し、≥15 μmol/mL の維持ができ、血漿中 ADA 活性トラフ値に大きな差はなかった。また、赤血球中 dAXP 0.02 μmol/mL 以下が維持され、代謝異常の改善効果が認められた。これらの事実から国内外で有効性の差は認められないことが示唆された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.4.4-5　赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性の結果

区分		被験者番号	年齢	用法・用量（mg/kg 体重/週）	赤血球中 dAXP トラフ値（μmol/mL）		血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）	
					ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ時/T-1 時 a)	投与開始 21 週後 b)	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ時/T-1 時 a)	投与開始 21 週後 b)
日本	STM-279-301 試験	1*	■歳	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）	0.125	＜0.002	＜9.0	28.73
		2*	■歳	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（13～16 回）	＜0.002	＜0.002	＜9.0	18.66
米国	STP-2279-002 試験	2*	■歳	評価フェーズ：0.188×21 回	<0.002	<0.002	10.9	28.2
		3*	■歳	評価フェーズ：0.224×21 回	<0.002	<0.002	10.2	31.4
		4*	■歳	評価フェーズ：0.2×21 回	<0.002	<0.002	17.4	28.9

a）STM-279-301 試験はｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ時。STP-2279-002 試験は EZN-2279 投与 Day1 時。
b）STM-279-301 試験は Day148 時。STP-2279-002 試験は EZN2279 投与 Day141 時。
引用：5.3.5.2.1 （表 11.4-1、表 11.4-4）、5.3.5.2.2 （表 16.2.16.1、表 16.2.17.1）

2.5.4.4.2　長期投与における有効性

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）の継続投与期

2018 年 3 月現在、STM-279-301 試験に ADA 欠損症 3 例が投与開始後 93 回以上、0.167～0.3 mg/kg 体重で週 1 回投与している［5.3.5.2.1 項 2018 年 10 月作成 安全性に関する報告書］。

継続投与期では、評価期と同様に血中 dAXP トラフ値 0.02 μmol/mL 以下、及び血清中 ADA 活性トラフ値 1100 U/L 以上を維持している。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の維持期

2017 年 11 月現在、第 1 コホートの 3 例に EZN-2279 を 137.1 週以上投与している［1.13.3 項 2018 年 2 月作成 120-Day Safety Update Report］。

維持フェーズでは、評価フェーズと同様に赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 μmol/mL 以下を維持している。また、血漿中 ADA 活性トラフ値は 15 μmol/h/mL 以上を維持している。

2.5.4.4.3　部分集団における有効性

本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）では、成人 2 例（■歳、■歳）及び乳児 2 例（生後■ヵ月齢、■ヵ月齢）を登録した。本剤は体重あたりの投与量であり、乳児に対し投与量の調節は

*新薬承認情報提供時に置き換え

行わなかった。その結果、成人被験者と乳児被験者において、血中 dAXP 及び血清中 ADA 活性トラフ値の推移に大きな差異は認められなかった［表 2.5.4.4-2］。

2.5.4.4.4　ADAGEN®の文献報告

ADA 欠損症患者に対する ADAGEN®の症例報告について、国内及び海外における文献調査を行った。下記に文献調査結果を示す。

（1）1987 年の Hershfield らの報告では、ADA 欠損症患者 2 例を対象に ADAGEN®約 15 U/kg 体重/週を筋肉内注射した結果、ADAGEN®は急速に吸収され、血漿中 ADA 活性値の半減期は 48～72 時間であった。健康人の赤血球中 ADA 活性に比べ 2～3 倍の高レベルとなる血漿中 ADA 活性を維持し、ADA 欠損による代謝産物はほとんど完全に代謝された。また、赤血球中でアデノシンは増加し、dAXP は総アデノシン量の 0.5%未満まで減少した。赤血球及び骨髄細胞中の SAHase は増加した。*in vitro* の細胞免疫機能試験で、循環 T リンパ球の増加を伴う著明な改善がみられた。臨床的には感染症の減少、体重の増加を認めた。副作用は認められなかった。有効性、有用性及び安全性の見地から、ADAGEN®が ADA 欠損症の治療法として赤血球輸液より好ましいと結論した[11]。

Hershfield らは 1995 年に、ADA 欠損症患者 6 例に ADAGEN®（血漿中 ADA 活性トラフ値に達するまでは 15 U/kg 体重/週; 維持用量は 20 U/kg 体重/週）を 2 ヵ月投与した結果、血漿中 ADA 活性は正常レベル以上に増加し、赤血球中 dATP は減少し、SAHase は増加したと報告した［表 2.5.4.4-6］[16]。

表 2.5.4.4-6　ADAGEN®治療による生化学検査結果 [a]

生化学検査項目	正常	治療前	治療後
赤血球中 dATP（μmol/mL）	<0.001	0.056～0.899	0.007～0.015
SAHase（nmol/h/mg protein）	4.18±1.9	0.09～0.22	2.37～5.16
血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）[b]	12.5 - 25	<10	15～35

a）ADAGEN®維持療法の 2 ヵ月後の患者 6 例（年齢：6 週齢～12 歳）のデータに基づく。
b）血漿中 ADA 活性トラフ値の正常域は治療後の値から算出した。正常な total blood ADA 活性の約 2～4 倍に相当した。

（2）1995 年に Hershfield らは、ADA 欠損症患者（1 例）に対し ADAGEN®30 U/kg 体重/週 2 回を投与した結果、血漿中 ADA 活性は 50～150 μmol/h/mL を維持し、正常な total blood ADA 活性の約 4～10 倍に相当した。ADAGEN®の治療開始後 2 ヵ月で赤血球中 dAXP は 10~2 nmol/mL 以下に減少しほぼ正常レベル（2 nmol/mL 以下）となり、また赤血球中 SAHase 活性は増加しほぼ正常レベルとなったと報告した［図 2.5.4.4-1］[13),15),16]。

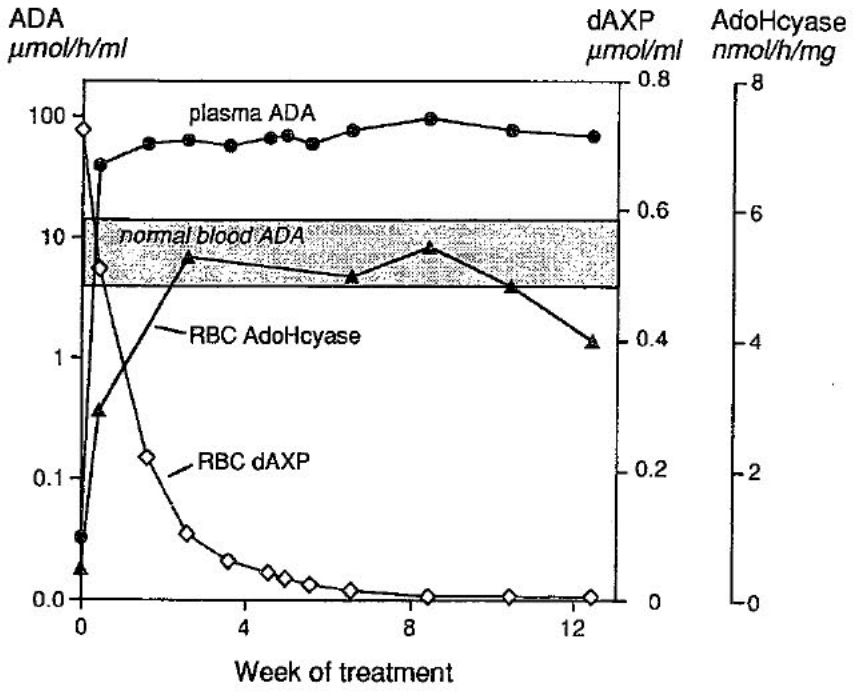


図 2.5.4.4-1　ADAGEN®（30 U/kg 体重/週 2 回）で 3 ヵ月治療された ADA 欠損 SCID 患者の代謝異常の改善

（3）1996 年に Bollinger らは、ADAGEN®の免疫機能の回復について、ADA 欠損症患者（1 例、2 ヵ月齢）に対し ADAGEN®30 U/kg 体重/週 2 回を投与した結果、リンパ球数と免疫機能の改善は ADAGEN®治療開始数週間から数ヵ月でみられ、T 細胞の出現に先行し、B 細胞が著明に増加したと報告した［図 2.5.4.4-2］[5),13),15)]。

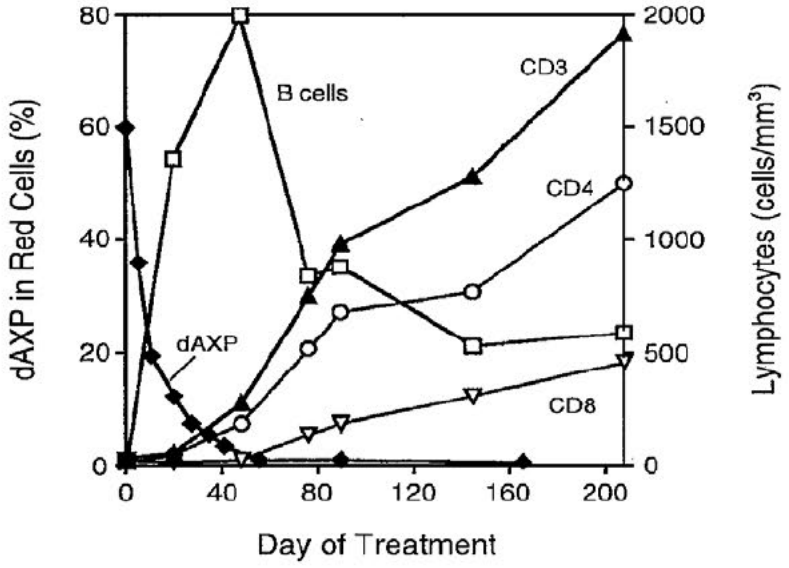


図 2.5.4.4-2　ADAGEN®（30 U/kg 体重/週 2 回）で治療された ADA 欠損 SCID 患者の免疫機能の回復

（4）2009 年に Gaspar らは、1986 年から 2008 年までの米国を含む 20 ヵ国における ADAGEN® を投与した ADA 欠損症患者 185 例について報告した [8]。ADAGEN®は HLA 一致ドナーがいない、あるいは遺伝子治療の準備を進めている期間の最初の治療法として選択され、また造血幹細胞移植や遺伝子治療の不成功例に対しても使用されている。このことはほぼ全ての ADA 欠損症患者に対し、何らかの形で ADAGEN®が使用されることを意味している。ADAGEN®の使用開始時期は 70%が 1 歳前であり、15%が 1〜3 歳、残り 15%が 3〜34 歳である。185 例のうち 2008 年 9 月時点での ADAGEN®投与者は 98 例（53%）で、死亡が 18%、中止が 28%であった。中止例（52 例）の内訳は、造血幹細胞移植への移行が 20%、遺伝子治療への移行が 7%であった。死亡例は約半数が ADAGEN®治療開始 6 ヵ月以内であり（40%が最初の月）、死因としては ADAGEN®治療開始時の感染症によるものと考えられる。20 年を越える生存率は 78%と推測され、ADAGEN®使用後 6 ヵ月間生存した患者ではその 90%の患者が次の 12 年間生存した。6 ヵ月以降の死亡原因は 1〜3 年までが難治性の溶血性貧血、5〜15 年までが慢性の肺疾患及びリンパ増殖性疾患である。長期投与に関しては、治療を受けている患者の 2/3 は ADAGEN®を 5 年以上投与しており、うち 20%は 15〜22 年にわたる。これら患者は一般的に副作用もなく、日和見感染などから回避された。ADAGEN®投与後の生存曲線を図 2.5.4.4-3 に示す。

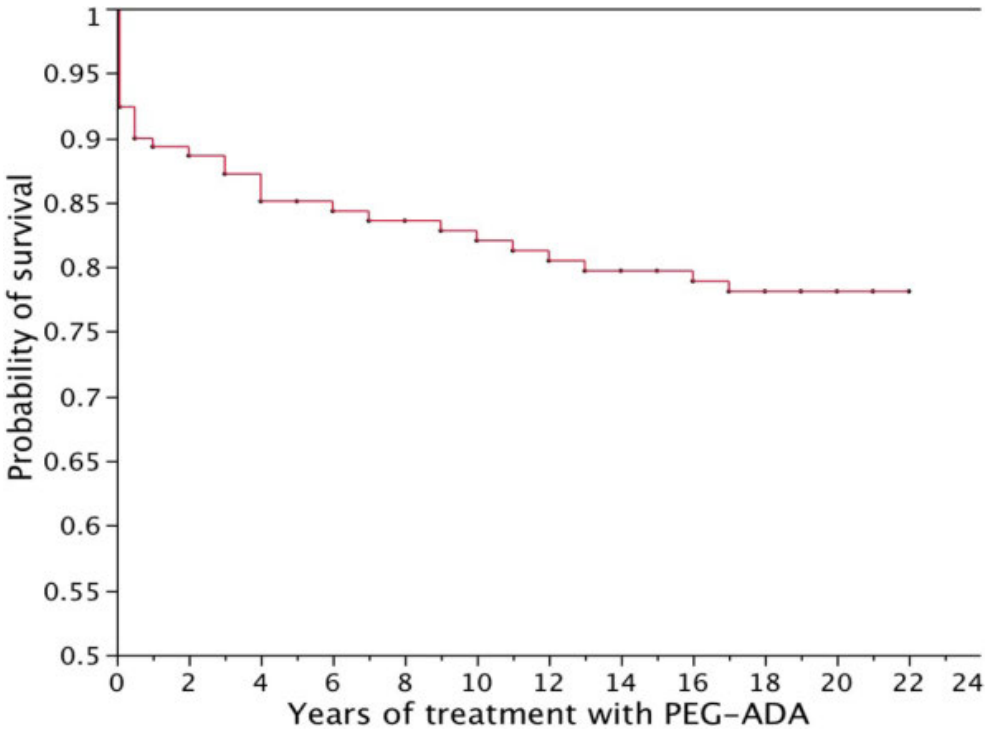
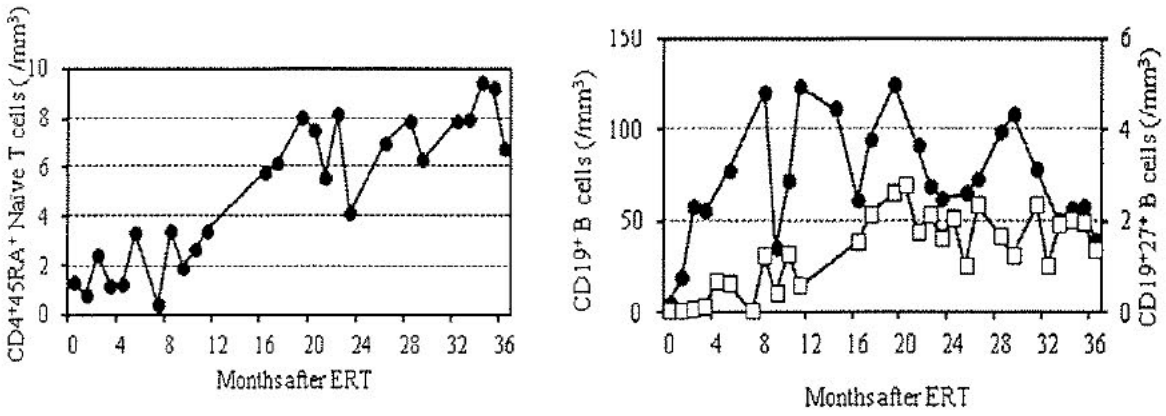


図 2.5.4.4-3　ADAGEN®で長期治療された ADA 欠損 SCID 患者の生存曲線

1986 年から 2008 年までの米国を含む 20 ヵ国の ADA 欠損症患者 185 例 [8]

(5) 2015 年に Nakazawa らは、遺伝子治療後に肺炎を発症した日本人の ADA 欠損症患者（1 例、11 歳）に対し PEG-ADA 20 U/kg 体重週 1 回を投与した結果、血清中 ADA 活性、リンパ球数、臨床症状及び免疫機能が改善したと報告した［図 2.5.4.4-4］[21]。血清中 ADA 活性は、PEG-ADA 4 回投与後に 300 U/L～400 U/L に上昇しプラトーに達した。dAXP は急速に減少し、PEG-ADA 2 回投与後に検出限界以下となった。リンパ球数は上昇し、PEG-ADA 投与開始 2 ヵ月後に 250 /mm^3 に維持された。PEG-ADA 投与開始 3 ヵ月後に下痢症状、食欲及び肺炎が改善し、体重が増加した。CD3$^+$CD4$^+$T cells 数は、PEG-ADA 投与開始 4 ヵ月後に CD3$^+$CD8$^+$T cell 数を超えた。特に PEG-ADA 投与開始 16 ヵ月後に CD4$^+$CD45RA$^+$naive T cells 数が遅れて上昇し、8/mm^3 のプラトーに達した。CD19$^+$ B cells 数は、PEG-ADA 投与開始 8～12 ヵ月でプラトーに達し、約 10～20 倍に増大した。CD19$^+$ CD27$^+$ memory B cells 数は、PEG-ADA に反応して上昇したが、PEG-ADA 投与開始 36 ヵ月では低値に安定した。有害事象は認められなかった。PEG-ADA による酵素補充療法は、免疫系が十分に回復できない ADA 欠損症患者に対し、臨床的に改善することが示唆された。



Closed circles：CD19$^+$B cell,Open circles：CD19$^+$CD27$^+$B cells

図 2.5.4.4-4　PEG-ADA（20 U/kg 体重 週 1 回）で治療された ADA 欠損症患者の T 細胞及び B 細胞の推移（日本人、女性、11 歳）[21]

(6) 2016 年に小野寺らは、Nakazawa [21] の症例である日本人の ADA 欠損症患者（1 例）に対し PEG-ADA 30 U/kg 体重 週 1 回を投与した治療開始 4 年目のフォローアップ結果を報告した [23]。PEG-ADA 治療開始 4 年目になり、リンパ球数に著変は認めないものの軽度の肝機能障害や食思不信を認めたため、PEG-ADA を 600 U（30 U/kg 体重）に 8 ヵ月間増量した。その結果、T 細胞の増加に伴うリンパ球数の増多と臨床症状の軽度改善を認めた。

(7) 1994 年に仲西ら [25] は、日本人の ADA 欠損症患者（1 例、14 ヵ月齢、男児）に対し、PEG-ADA 375 U（38 U/kg 体重）週 1 回を 20 ヵ月投与した結果、血漿中 ADA 活性は上昇し、代謝蓄積物質は正常化したと報告した［図 2.5.4.4-5］。体重の増加、多呼吸と胸部 X 線上間質性

肺炎像の消失、末梢血リンパ球数の増加、特に成熟リンパ球分画の増加や遅延型皮膚反応・リンパ球芽球化反応の回復、特異抗体の出現を認めた。また、明らかな副反応は認められなかった。

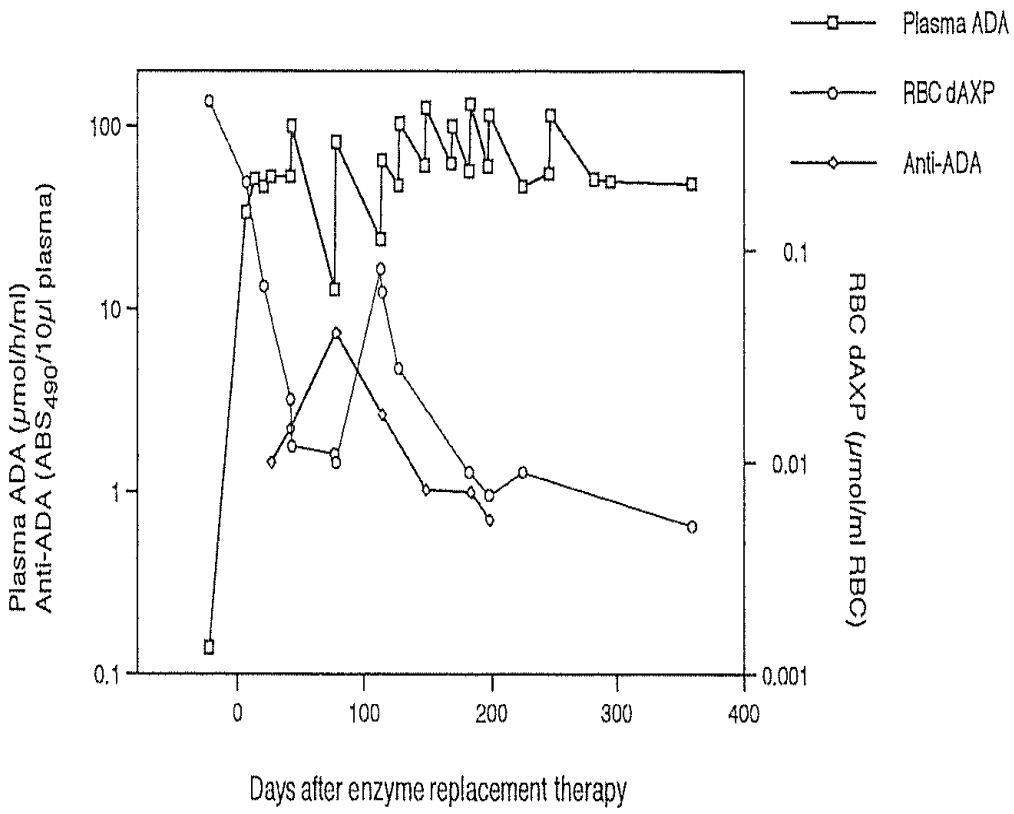


図 2.5.4.4-5　PEG-ADA（週 1 回）で治療された ADA 欠損症患者の血漿中 ADA 活性トラフ値及び赤血球中 dAXP 濃度の推移（日本人、男性、14 ヵ月齢）[25)]

2.5.4.4.5　推奨用法・用量の検討

有効性［2.5.4.4 項］及び安全性［2.5.5 項］の考察を踏まえ、米国の添付文書を考慮し、本剤の添付文書の効能・効果及び用法・用量を以下の記載とした。

本邦の STM-279-301 試験において、ADAGEN®の前治療がない成人 1 例は 0.1～0.167 mg/kg 体重、ADAGEN®の前治療がある成人 1 例は 0.2～0.267 mg/kg 体重、及び乳児 1 例は 0.167～0.233 mg/kg 体重の週 1 回、21 週間投与であった。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た。また、安全性に問題は認められなかった。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。

米国の STP-2279-002 試験の用量は、導入フェーズで投与していた ADAGEN®の用量に基づき、被験者ごとに等価となる EZN-2279 の用量を設定した。STP-2279-002 試験の第 1 コホートを完了した ADA 欠損症患者 3 例の結果から、赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性トラフ値などより EZN-2279 0.188、0.2、0.224 mg/kg 体重、週 1 回の有効性が認められた。薬物動態パラメータの評価の結果、EZN-2279 は ADAGEN®よりも約 2 倍高い血漿中 ADA 活性値を示した。また、安全性に問題は認められなかった。STP-2279-002 試験結果より、米国の添付文書では「現在 ADAGEN®の治療を受けている患者に対し、開始時はエラペグアデマーゼとして体重 1 kg あたり 0.2 mg を 1 週間毎に筋肉内注射する。」に設定した。

これらの試験結果から、本邦の添付文書では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。したがって、体重 1 kg あたり 0.2 mg を 1 週間に 1 回筋肉内注射すると設定することは適切と考えた。

なお、2018 年 3 月現在、本邦の STM-279-301 試験の継続投与期における被験者 3 例の本剤投与量は 0.167、0.233、0.3 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。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。よって、1 回あたりの最大用量として 0.3 mg/kg 体重まで増量することは適切と考えた。

また、成人 2 例及び乳児 2 例に本剤を同様に体重換算して投与した結果から、乳児に対する懸念は認められず、成人と小児の体重あたり投与量を区別せずに設定することに問題はないと考える。

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、投与開始時に重症な免疫不全症を伴う患者に対しては、より

*新薬承認情報提供時に置き換え

速やかに ADA 活性を上昇させ、dAXP を低下させるため、患者の重症度に応じて本剤投与開始時より 1 回 0.2 mg/kg 体重を 1 週間に 2 回投与する必要があると考えた。本邦の STM-279-301 試験において、重症な状態で登録した乳児の 1 例には、治験責任医師の判断により本剤投与開始時より 1 回 0.2 mg/kg 体重を 1 週間に 2 回筋肉内注射したが、安全性上の問題はみられなかった。

ADA 欠損症患者では重症度の違いにより ADA 活性を維持できる本剤の最適用量が患者ごとに異なること、本剤の用量増加による安全性上の問題は認められていないことから、米国の添付文書では、ADAGEN®治療の未経験の患者に対し、開始時は 0.4 mg/kg 体重を 1 週毎に（2 回に分けて）、最低 12～24 週間、筋肉内注射するできるように設定した。また、本邦の添付文書では、「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。」と設定することは適切と考えた。

以上、ADA 欠損症患者に対する ADA 酵素補充療法として、用法・用量は「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」と設定できると考えた。

＜本邦の添付文書（案）＞

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。 (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。

＜米国の添付文書＞

効能・効果	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）
用法・用量	（1）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。 （2）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。

2.5.4.5　有効性の結論

ADA 欠損症は極めて稀な先天性の遺伝疾患で、ADA 酵素欠損により重度の免疫不全を発症する。ADA 欠損症に対し本邦では十分な治療法が存在していない。ADA 欠損症患者に対し本剤は、枯渇した ADA 活性を補うことによって ADA 欠損症の様々な障害を惹起している dAXP を低減す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。

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）において、3 例に本剤 0.1～0.267 mg/kg 体重/回、週 1 回を 21 週間筋肉内投与した結果、血清中 ADA 活性値が 1100 U/L 以上を維持し、血中 dAXP トラフ値は 3 例とも低値に維持する効果が認められた。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）において、3 例に EZN-2279 を 0.188～0.224 mg/kg 体重/回、週 1 回、21 週間筋肉内投与した結果、主要評価項目である EZN-2279 投与開始 15、17、19 及び 21 週後の赤血球中 dAXP トラフ値は 0.02 µmol/mL 以下に維持する効果が認められた（ただし、1 例では 17 週後のみ 0.047 µmol/mL であった）。

以上のことから、本剤は ADA 欠損患者の代謝異常の改善を示し、新たな治療の選択肢として有効な薬剤であると考えた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。ADA 欠損症患者に対する本剤週 1 回投与の安全性を、本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）、及び米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）にて評価した。

当該製造販売承認申請時点では、本邦の STM-279-301 試験は登録症例 4 例の本剤投与開始 21 週までのデータを安全性解析対象とした。米国の STP-2279-002 試験は、第 1 コホートの 3 例における EZN-2279 を 106 週以上投与したデータ、中止 1 例、並びに第 2 コホート 2 例における評価フェーズ投与中のデータを安全性解析対象とした。

本剤は国内外で市販されていない。

なお、参考として、ADAGEN®の成績を 2.5.1.4.3 項に提示した。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

実施地域	相	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬 投与方法 投与期間	安全性解析対象 a)	試験状況、評価／参考資料	試験報告書添付場所
日本	第 III 相	STM-279-301	有効性、安全性、	非盲検、非対照	ADA 欠損症患者	STM-279： 1 週 1 回筋肉内注射。 開始用量：0.1 mg/kg 体重 用量調節：0.067～0.2 mg/kg 体重（0.233 mg/kg 体重以上を許容） 評価期：21 週間 継続投与期：製造販売承認日まで	4 例 ［評価期完了 3 例、中止 1 例］	継続中 評価資料	5.3.5.2.1
米国	第 III 相	STP-2279-002	有効性、安全性、及び薬物動態	非盲検、非対照、One-Way crossover b)	ADAGEN® 投与を受けている ADA 欠損症患者	ADAGEN®： 3 週間以上 PEG-ADA を 1 週 1 回筋肉内注射 導入ﾌｪｰｽﾞ：3 週間以上 EZN-2279： その後、等価 PEG-rADA に切り替え 1 週 1 回筋肉内注射 評価ﾌｪｰｽﾞ：21 週間 維持ﾌｪｰｽﾞ：第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで	6 例 ［評価ﾌｪｰｽﾞを完了し維持ﾌｪｰｽﾞ中 3 例、評価ﾌｪｰｽﾞ中 2 例、中止 1 例］	継続中 評価資料	5.3.5.2.2

a）製造販売承認申請時点の安全性の解析対象集団

b）第 1 コホートの被験者 3 例における EZN-2279 投与開始後 9 週の中間データを用いて Data and Safety Monitoring committee で薬物動態、有効性及び安全性を評価する。その評価後、第 2 コホートの 3 例を登録する。

2.5.5.2　安全性の評価方法及び評価項目

2.5.5.2.1　安全性の評価方法

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験は、本剤投与開始 21 週後までの評価期の安全性を評価した。なお、製造販売承認日まで安全性を観察する予定である。

STM-279-301 試験は、ADA 欠損症患者を対象とした非盲検非対照の試験デザインである。同意取得時以前 4 週間以内に ADAGEN®による治療を受けていない被験者は、用量調節期として、1 回目は 0.1 mg/kg 体重から開始し、2 及び 3 回目は 0.133 mg/kg 体重を経て、dAXP、ADA 活性値及び ADA 欠損症患者の臨床症状も勘案して 4 及び 5 回目は 0.1～0.167 mg/kg 体重に増減した。同意取得時以前 4 週間以内に ADAGEN®による治療を受けた被験者は、用量調節期の 1~3 回目は直近の ADAGEN®の投与量に基づき等価の本剤を投与した。用量調節期の 3 回目又は 5 回目の投与後、4 回目又は用量維持期の用量変更の必要性を判断した。その後、用量維持期として、dAXP、ADA 活性値及び ADA 欠損症患者の臨床症状も勘案して 0.067～0.2 mg/kg 体重を 1 週間ごとに筋肉内注射した。治験責任医師の判断及び患者の状態により、0.233 mg/kg 体重以上の投与を許容した。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

STP-2279-002 試験は、データカットオフ 2017 年 4 月 27 日までの安全性を評価した。なお、米国第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで長期投与の安全性を観察する予定である。

STP-2279-002 試験は、ADAGEN®を投与している免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象に非盲検非対照の試験デザインである。EZN-2279 の投与量は、導入フェーズで投与されている ADAGEN®の投与量に基づき、等価の EZN-2279 を週 1 回筋肉内注射することとした。

2.5.5.2.2　安全性の評価項目

有害事象の集計は、治験責任（担当）医師が症例報告書に記載した有害事象を、基本語（Preferred Terms：以下、PT）に読み替え集計した。なお、基本語への読み替えは、本邦の第 III 相試験は ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J 19.1）を用いた。

安全性は、下記を評価項目として設定した。

1）有害事象（自覚症状、他覚所見）
2）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
3）バイタルサイン〔血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数、体温〕
4）機能検査（標準 12 誘導心電図）：本邦の第 III 相試験のみ検査した
5）免疫原性（抗薬物抗体、中和抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体）

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）の有害事象の評価方法

重症度は、表 2.5.5.2-1 の基準を参考にして判定した。ただし、臨床検査値の程度の判定は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知）を参考にした。

表 2.5.5.2-1　STM-279-301 試験の重症度の判定基準

分類	判定基準
1.軽度	処置を必要とせず、治験薬の服薬の継続が可能な程度
2.中等度	有害事象のための処置又は治験薬の減量・休薬・中止を必要とする程度（患者の判断による処置あるいは中止を除く）
3.高度	有害事象のための処置及び治験薬の中止を必要とする程度 （患者の判断による処置あるいは中止を除く）

治験薬との因果関係は、合理的な可能性を考慮して表 2.5.5.2-2 を参考に判定した。

表 2.5.5.2-2　STM-279-301 試験の因果関係の判定基準

分類	判定基準
1. 因果関係が否定できる	下記に該当しない場合
2. 因果関係が否定できない	投与量にかかわらず、投与した治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む）。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の有害事象の評価方法

重症度は、表 2.5.5.2-3 にて判定した。

表 2.5.5.2-3　STP-2279-002 試験の重症度の判定基準

分類	判定基準
軽度（Mild AE）	awareness of the event but is easily tolerated
中等度（Moderate AE）	interferes with activities of daily living
重度（Severe AE）	incapacitating and causes inability to perform activities of daily living

治験薬との因果関係は、表 2.5.5.2-4 の 5 段階にて判定した。米国では、治験薬との因果関係は下記の 5 段階評価とし、Possible・Probable・Definite を「副作用」とした。

表 2.5.5.2-4　STP-2279-002 試験の因果関係の判定基準

分類	判定基準
Unrelated	The adverse event is clearly due to causes distinct from the use of the study drug, such as a documented pre-existing condition, the patient's clinical state, environmental factors, the effect of other concomitant medications or treatments administered
Unlikely	The adverse event does not follow a reasonable temporal sequence from administration of the study drug, does not follow a known response pattern to the study drug, and could readily have been due to other causes such as the patient's clinical state, environmental factors, the effect of other concomitant medications or treatments administered
Possible	The adverse event follows a reasonable temporal sequence from administration of the study drug and follows a known response pattern to the study drug, BUT, the adverse event could readily have been produced by the patient's clinical state, environmental factors, the effect of other concomitant medications or treatments administered
Probable	The adverse event follows a reasonable temporal sequence from administration of the study drug and follows a known response pattern to the study drug, AND cannot be reasonably explained the patient's clinical state, environmental factors, the effect of other concomitant medications or treatments administered. The event improves upon discontinuation of the study drug.
Definite	The adverse event follows a reasonable temporal sequence from administration of the study drug and follows a known response pattern to the study drug. Based on the known pharmacology of the study drug, the event is clearly related to the effect of the study drug. The adverse event improves upon discontinuation of the study drug and reappears upon repeat exposure

2.5.5.3　治験薬の曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性

2.5.5.3.1　治験薬の曝露状況

(1)本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験では、ADA 欠損症患者 4 例に本剤を筋肉内注射した。各被験者の評価期の本剤投与量を表 2.5.5.3-1 に示す。3 例は評価期投与を完了したが、1 例（被験者識別コード 4*）は治験薬投与開始 107 日目に死亡により中止した。

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かった 1 例（被験者識別コード 1*　）は 0.1　mg/kg　体重/回から漸増投与した。ADAGEN®を投与していた他の 2 例（被験者識別コード 2*、3*　　）は、ADAGEN®の投与量に基づき初回投与量 0.2、0.167 mg/kg　体重/回を設定した。ADAGEN®による治療を受けておらず、極めて重症な状態であった他の 1 例（被験者識別コード 4*　）は、本剤投与開始時より 0.2 mg/kg 体重/回を週 2 回投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.5.3-1　STM-279-301 試験の本剤投与量

被験者 識別コード 投与回数・投与量	1* 週 1 回 (mg/kg 体重/回)	2* 週 1 回 (mg/kg 体重/回)	3* 週 1 回 (mg/kg 体重/回)	4* 週 2 回 (mg/kg 体重/回)
用量調節期：				
1 回目（Day1）	0.1	0.2	0.167	0.2×週 2
2 回目（Day8）	0.133	0.2	0.167	0.2×週 2
3 回目（Day15）	0.133	0.2	0.167	0.2×週 2
4 回目（Day22）	0.167	0.2	0.2	0.2×週 2
5 回目（Day29）	0.167	0.2	0.2	0.2×週 2
用量維持期：				
1 回目（Day36）	0.167	0.2	0.2	0.2×週 2
2 回目（Day43）	0.167	0.2	0.2	0.2×週 2
3 回目（Day50）	0.167	0.2	0.2	0.2×週 2
4 回目（Day57）	0.167	0.2	0.2	0.2×週 2
5 回目（Day64）	0.167	0.233	0.233	0.2×週 2
6 回目（Day71）	0.167	0.233	0.233	0.2×週 2
7 回目（Day78）	0.167	0.233	0.233	0.2×週 2
8 回目（Day85）	0.167	0.233	0.233	0.2×週 2
9 回目（Day92）	0.167	0.233	0.233	0.2×週 2
10 回目（Day99）	0.167	0.233	0.233	0.2×週 2
11 回目（Day106）	0.167	0.233	0.233	0.2
12 回目（Day113）	0.167	0.233	0.233	－
13 回目（Day120）	0.167	0.267	0.233	－
14 回目（Day127）	0.167	0.267	0.233	－
15 回目（Day134）	0.167	0.267	0.233	－
16 回目（Day141）	0.167	0.267	0.233	－

引用：5.3.5.2.1　（表 11.3-2）

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

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 6 例に EZN-2279 を週 1 回筋肉内注射した［表 2.5.5.3-2］。2014 年 3 月に最初に登録した 1 例目は[redacted] を含有している旧製剤 5 mg/週を 2 回投与後に重度の注射部位疼痛の発現により中止した。本有害事象の原因は、EZN-2279 に含有していた[redacted] と推定されたため、[redacted] を含有しない製剤処方に改良した。当該被験者を除き[redacted] を含有しない新製剤を投与した。

2017 年 10 月の米国 Biologics License Application 時点（データカットオフ 2017 年 4 月 27 日）では、[redacted] を含有しない製剤を投与した第 1 コホートの 3 例は EZN-2279 を 106 週以上投与している。第 2 コホートの 2 例は EZN-2279 を 8 週及び 15 週間投与している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.5.3-2　STP-2279-002 試験の ADAGEN®及び EZN-2279 の投与量

被験者番号	コホート	ADAGEN®と EZN-2279 の投与量 a)（週 1 回）		投与期間（weeks）
1*	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）	2 b)
2*	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）	115 e)
3*	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）	106
4*	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）	110
5*	第 2 コホート	ADAGEN®	1500 U （31.8 U/kg 体重） c) 1500 U （31.3 U/kg 体重） d)	5 c) 9 d)
		EZN-2279	10 mg （0.209 mg/kg 体重/回; 31.3 U/kg）	15
6*	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）	8

引用：5.3.5.2.2 （表 16.2.12.1、表 16.2.13.1）

a)Dose per kg based on body weight at Screening. SC-PEG rADA dose in U/kg calculated using conversion factor of 150 U per mg SC-PEG rADA.

b)Patient was discontinued from treatment after administration of two doses of SC-PEG rADA.

c)Doses administered when patient was first enrolled as ID 5* The patient was discontinued during the Adagen Lead-in phase and was later re-enrolled as ID 5*.

d)Doses administered when patient was enrolled as ID 5*.

e)治験実施計画書からの逸脱として記録された Week T-1 及び T-2 の再投与を含む

2.5.5.3.2　人口統計学的特性及びその他の特性

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験に ADA 欠損症患者 4 例を登録し、4 例を安全性解析対象とした［表 2.5.5.3-3］。3 例が 21 週間の評価期を完了し、1 例が死亡のため中止した。

成人 2 例（[redacted]歳、[redacted]歳）及び乳児 2 例（生後[redacted]ヵ月齢、[redacted]ヵ月齢）であった。性別は男性 2 例、女性 2 例であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.5.3-3　STM-279-301 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者識別コード	1*	2*	3*	4*
登録時年齢	[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]カ月齢	[redacted]カ月齢
性別	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
体重	[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted] kg
人種	[redacted]人	[redacted]人	[redacted]人	[redacted]人
罹病期間 [a]	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]日	[redacted]日
前治療	末梢血 T 細胞標的の遺伝子治療、血液幹細胞標的遺伝子治療	造血幹細胞遺伝子治療	無し	無し
合併症	尋常性疣贅（両手指、足底、足指）、両側慢性副鼻腔炎、両鼻内ポリープ、下痢、右滲出性中耳炎、倦怠感、体幹部皮疹、ニューモシスチス肺炎、低ガンマグロブリン血症、リンパ球減少症、両腎内結石、脂肪肝	両側の感音性難聴、胃腸障害、気管支拡張症、栄養障害、肝機能障害、低形成骨髄、骨粗鬆症、肺アスペルギルス症、好中球減少症、低ガンマグロブリン血症、両側中耳炎、側弯症、夜尿症、両側軽度白内障、肝血管腫、抑うつ、不安神経症	血小板数高値、口内炎、低ガンマグロブリン血症、好中球減少症、リンパ球減少症、接触性皮膚炎（臀部）、細菌性肺炎、貧血、胃腸障害、発達遅延	細菌性肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、間質性肺炎、低ガンマグロブリン血症、呼吸不全、胃腸障害、リンパ球減少症、貧血、クレアチン高値、気胸、血小板数低値、肝類上皮血管内皮腫瘍
同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®の使用	無し	有り	有り	無し
併用薬	有り	有り	有り	有り
評価期間	完了	完了	完了	中止（Day107）
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	—	—
赤血球中 dAXP トラフ値（μmol/mL）スクリーニング時	0.125	< 0.002	—	—

a）罹病期間：ADA 欠損症と診断してから STM-279 投与開始までの期間
引用：5.3.5.2.1 （表 16.2.4-1、表 16.2.4-2、表 16.2.4-4、表 16.2.4-6、表 16.2.4-7、表 11.4-1、表 11.4-4）

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

STP-2279-002 試験に ADA 欠損症患者 7 例を登録し、EZN-2279 を投与した 6 例を安全性解析対象とした［表 2.5.5.3-4］。

第 1 コホートの 3 例は 21 週間の評価フェーズを完了し、維持フェーズで投与中であり、1 例は注射部位疼痛のため中止した。また、第 2 コホートの 2 例は評価フェーズで投与中である。

中止した被験者 1 例は小児であったが、他の 5 例は成人（[redacted]歳から[redacted]歳）であった。性別は男性 4 例、女性 2 例であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.5.3-4　STP-2279-002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（EZN-2279 投与症例）

STP-2279-002 試験	第 1 コホート				第 2 コホート	
被験者番号	1*	2*	3*	4*	5*	6*
登録時年齢（歳）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
体重（kg）	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg
人種	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
罹病期間	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年	[redacted]年
前治療	–	–	酵素置換療法	交換輸血	遺伝子治療	–
ADAGEN® 初回投与日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合併症	左耳鼓膜上の瘢痕、聴覚障害、爪先歩行	便秘、胃食道逆流、セリアック病、眼感染、難聴、失明、発作性疾患、ADA 欠損による SCID、環境アレルギー、アレルギー性鼻炎、BENADRYL、VARIVAX（PF）、ラクトース不耐性、発育遅延睡眠障害、喘息、いびき	幽門狭窄、慢性下痢、喘息	ばら色粃糠疹、ボーエン病、蕁麻疹、慢性 C 型肝炎、肛門異形成、再発慢性腎結石、CVID、左側不全片麻痺、発作性疾患	高血圧、アレルギー（アベロックス、超音波ゲル）	乾癬、原発性甲状腺機能低下症、喘息、びまん性閉塞性肺症候群
併用薬	有り	有り	有り	有り	有り	有り
EZN-2279 評価期間	中止（Day43）	完了	完了	完了	継続中	継続中
血漿中 ADA 活性トラフ値（μmol/h/mL）EZN-2279 T-1 週時	41.49	10.9	10.2	17.4	11.33	14.26
赤血球中 dAXP トラフ値（μmol/mL）EZN-2279 T-1 週時	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002

＊：被験者の申告。
引用：5.3.5.2.2 （表 5、表 7、表 10、表 16.2.1.1、表 16.2.5.1、表 16.2.6.1、表 16.2.7.1、表 16.2.13.1、表 16.2.16.1、表 16.2.17.1）

以上、国内外で本剤を投与した被験者は少数であるものの、本剤投与前に ADAGEN®を投与していた患者又は ADAGEN®投与経験のない患者、乳児から成人の患者が登録されたことから、今回の臨床試験での集団特性と市販後に本剤を投与されると予想される集団との間に大きな相違は無いと考える。

2.5.5.4　死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.1　死亡

STM-279-301 試験では、死亡は 4 例中 1 例に認められ、重篤な有害事象として「呼吸不全」が報告された。被験者識別コード 4* は同意取得時に極めて重症な状態であり、投与開始 107 日

目に死亡に至った。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［表 2.7.4.9-9］。

STP-2279-002 試験では、死亡は認められなかった。

2.5.5.4.2　その他の重篤な有害事象

(1)本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

21 週間の評価期間中に重篤な有害事象は、4 例中2例に計6件発現した［表 2.7.4.9-7］。重篤な有害事象の内訳は、好中球減少症（被験者識別コード 2*　：2 件、中等度）、上気道感染（被験者識別コード 2*　：1 件、中等度）、肺出血（被験者識別コード 4*　：2 件、中等度）、呼吸不全（被験者識別コード 4*　：1 件、中等度）であった。いずれの重篤な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。

(2)米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

2017 年 4 月 27 日のデータカットオフ時点で、重篤な有害事象が 6 例中 3 例に計 5 件発現した［表 2.7.4.9-8］。重篤な有害事象の内訳は、注射部位疼痛（被験者番号 1*　：2 件、重度・中等度）、片頭痛（被験者番号 2 *　：1 件、中等度）、口腔嚢胞及び口腔新生物（被験者番号 4*：各 1 件、重度）の発現であった。

最初の被験者（被験者番号 1*　）に発現した注射部位疼痛は、治験薬と関連性があると判断されたが、当該被験者は[redacted]を含む旧製剤の投与を受けていた。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、[redacted] を含まない EZN-2279 新製剤に処方を変更した。なお、当該被験者以外の STP-2279-002 試験及び STM-279-301 試験の被験者には、[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。

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。

2.5.5.4.3　重要な有害事象/中止に至った有害事象

(1)本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

死亡を除き、有害事象のうち中止に至った重要な有害事象は認められなかった。

(2)米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

有害事象のうち中止に至った重要な有害事象は、「注射部位疼痛」1 例（被験者番号 1*　）であった。当該被験者は最初の被験者であり、[redacted] を 含む旧製剤の投与を 2 回受け、注射部位疼痛が発現したため 2014 年 3 月に中止した［表 2.7.4.9-3］。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.5.1　主な有害事象及び副作用

(1) 本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

安全性解析対象である 4 例のうち、本剤投与後の評価期における有害事象は 4 例（100%）に 22 件認められた。このうち比較的よく見られる有害事象（2 例以上発現した有害事象）は認められなかった［表 2.7.4.2-2］。また、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。

(2) 米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

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が、重篤な有害事象はなく、いずれも軽度又は中等度であった［表 2.7.4.9-13］。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。

安全性解析対象である 6 例のうち、EZN-2279 投与後における有害事象は 6 例中 5 例（83.3%）に 41 件認められた［表 2.7.4.2-2］。6 例中 3 例以上発現した比較的よく見られる有害事象は、咳嗽 3 例であった。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［表 2.7.4.2-3］。なお、注射部位疼痛は[redacted]を含有する旧製剤を投与した被験者であり、[redacted]を含有しない新製剤を投与した被験者では注射部位疼痛は報告がなかった。注射部位不快感は軽度であった。

2.5.5.5.2　重症度別の有害事象

(1)本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

有害事象は 4 例 22 件の症状の程度は、中等度 15 件及び軽度 7 件で、高度の有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2-4］。

(2)米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

重度の有害事象は 2 例 4 件に認められ、1 例（被験者番号 1*　）に注射部位疼痛（1 例 1件）、他の例（被験者番号 4*　　）に腎結石症、口腔嚢胞及び口腔新生物（各 1 件）であった［表 2.7.4.2-5］。

注射部位疼痛は[redacted]を含有する旧製剤を投与し中止した被験者に発現した事象であり、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

腎結石症、口腔新生物及び口腔嚢胞は、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。

なお、データカットオフ後、口腔新生物及び口腔嚢胞の用語は「歯膿瘍」及び「抜歯」に更新された。口腔新生物の病理所見はなく、歯原性感染である可能性があった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.5.5.3　器官別の有害事象

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

有害事象の器官別の発現頻度は、感染症および寄生虫症は 3 例 4 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害は 2 例 5 件、傷害、中毒および処置合併症は 2 例 2 件であった［表 2.7.4.2-2］。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

有害事象の器官別の発現頻度は、一般・全身障害および投与部位の状態が 3 例、呼吸器、胸郭および縦隔障害害が 4 例、胃腸障害が 3 例であった［表 2.7.4.2-2］。

2.5.5.5.4　継続投与での安全性

本剤の継続投与での安全性について、本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）は、2018 年 3 月末時点までに収集した症例報告書分冊に基づき評価した。また、米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）は、2017 年 11 月 28 日時点までに収集した情報に基づき評価した。

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

［5.3.5.2.1 項 2018 年 10 月作成 安全性に関する報告書］

2018 年 3 月末時点までに収集した症例報告書分冊に基づき、安全性を評価した。被験者識別コード 1* は 2018 年 3 月 19 日、被験者識別コード 2*　　は 2018 年 2 月 13 日、被験者識別コード 3 *　（転院後の被験者識別コードの 3*　）は 2018 年 1 月 16 日、また被験者識別コード 4 *　は治験の中止のため 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日にデータカットオフした。継続投与期の開始から各被験者のデータカットオフまでの 72～80 週間に 2 例は治験を中止しなかったが、1 例（3*　：4 ヵ月の女児）は継続投与期 8 回目の投与の後、転院のため治験を中止した。転院後の治験実施医療機関にて、当該被験者（3*　）は本治験に再度登録し、継続投与期の投与を 1 回目から開始した。

成人 1 例（被験者識別コード 1*　）は 0.167 mg/kg 体重/週で継続投与期に 1～80 回、成人 1 例（被験者識別コード2*）は 0.267 mg/kg 体重/週で継続投与期に 1～16 回及び 0.3 mg/kg 体重/週で継続投与期に 17～80 回、乳児 1 例（被験者識別コード 3*　）は 0.233 mg/kg 体重/週で継続投与期に 1～8回、その後、当該乳児は 20[redacted] 年 [redacted]月[redacted]日に転院したため被験者識別コード 3* として再登録し、0.233 mg/kg 体重/週で継続投与期に 1～64 回投与した。

有害事象は、治験薬の投与開始から各被験者のデータカットオフまでに被験者全 4 例* に 70 件認めた［表 2.7.4.2-7］。そのうち、継続投与期中に新たに認めた有害事象は、全 3 例中 3 例に 48 件であった。

評価期及び継続投与期において 2 例以上に発現した有害事象は、接触皮膚炎（2 例 4 件）、低カリウム血症（2 例 3 件）、及び上気道感染（2 例 2 件）であった。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、副作用は認めなかった。また、高度の有害事象は認めなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

継続投与期の開始から各被験者のデータカットオフまでに、死亡は認められなかった。継続投与期中に新たな重篤な有害事象として 3 例中 2 例 9 件報告されたが、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［表 2.7.4.2-8］。継続投与期中の重篤な有害事象の内訳は、1 例（被験者識別コード 2*）に「好中球減少症」（6 件、中等度）及び「脱水」（1 件、中等度）、他の 1 例（被験者識別コード 3*　　）に「RS ウイルス感染」（1 件、中等度）及び「アスペルギルス感染」（1 件、中等度）であった。

＊：被験者識別コード 3*　は、継続投与期に転院したため被験者識別コード 3*　として再登録したが 1例として集計した。

(2) 米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

［1.13.3 項 2018 年 2 月作成 120-Day Safety Update Report ］

120-Day Safety Update Report が FDA に 2018 年 2 月に提出された。安全性に関する報告期間は、2017 年 4 月 28 日～2017 年 11 月 28 日である。

2017 年 11 月 28 日時点では、ADAGEN®を 7 例に投与し、EZN-2279 を 6 例に投与した。被験者番号 1*　　は、[redacted]を含有した EZN-2279 （0.292 mg/kg 体重）を 2 週投与後に治験を中止した。5 例が[redacted]を含有していない EZN-2279 を継続投与している。被験者番号 2 *　　は 0.188 mg/kg 体重/週で 146.1 週、 3*は 0.224 mg/kg 体重/週で 137.1 週、4*　　は 0.2 mg/kg 体重/週で 141.1 週、5*　　は 0.209 mg/kg 体重/週で 46.1 週、6*は 0.285 mg/kg 体重/週で 38.9 週投与した。

7 例の被験者において試験治療下で発現した有害事象は、合計 83 件であった。ADAGEN® 導入フェーズ（3～14 週）中に 6 例 13 件、EZN-2279 投与（39～146 週）中に 6 例 70 件が報告された［表 2.7.4.2-9］。

頻度の高い有害事象は、咳嗽（3 例 3 件）、嘔吐（2 例 2 件）であった。治験薬との因果関係ありと評価された有害事象は、注射部位疼痛（1 例 2 件）及び注射部位不快感（1 例 21 件）であった。重度と判断された有害事象は、注射部位疼痛（1 例 1 件）、腎結石症、歯膿瘍、抜歯及び痙攣（1 例各 1 件）であった。

データカットオフ時点で被験者の死亡は報告されなかった。6 例の被験者において EZN-2279 投与中に重篤な有害事象が 3 例 5 件報告され、その内訳は「注射部位疼痛」（被験者番号 1*　：1 例 2 件）、「片頭痛」（被験者番号 2 *　：1 例 1 件）、「歯膿瘍」及び「抜歯」（被験者番号 4 *　　：1例各1件）であった［表　2.7.4.2-10］。当該報告期間（2017 年 4 月 28 日～2017 年 11 月 28 日）に、新たな重篤な有害事象は報告されなかった。

2.5.5.6　臨床検査値の評価

(1) 本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

本剤の投与前後、臨床検査値の推移に臨床的に意義のある変動として 4 例中 1 例（被験者識別コード 4*　）に尿中ブドウ糖陽性及び尿蛋白陽性の 2 件の有害事象が報告されたが、その変動は一過性であり回復した。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の

変動は認められなかった［2.7.6.1 項］。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

臨床検査値の推移に変動は認められたが、有害事象として報告された事象及び治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の変動は認められなかった［2.7.6.2 項］。

2.5.5.7　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.7.1　バイタルサイン

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）を測定した結果、治験責任医師により有害事象として報告されたバイタルサインの異常所見はみられなかった［2.7.6.1 項］。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

第 1 コホートの 3 例の被験者において、治験責任医師はバイタルサインなどに変動は認められなかったと判断した［2.7.6.2 項］。

2.5.5.7.2　心電図

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

12 誘導心電図検査を測定した 4 例とも異常所見は認められなかった［2.7.6.1 項］。

なお、STP-2279-002 試験では 12 誘導心電図検査は実施しなかった。

2.5.5.7.3　免疫原性

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

抗 STM-279 抗体に関して、4 例の被験者はいずれの時点においても陰性の結果であった。そのため、他の項目（抗 STM-279 IgM 抗体、中和抗体及び抗 PEG 抗体）は測定しなかった［2.7.6.1 項］。

（2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

抗 ADAGEN®抗体、抗 ADAGEN®IgM 抗体、抗 EZN-2279 抗体、抗 EZN-2279 IgM 抗体及び抗 PEG 抗体を測定した。

STP-2279-002 試験では中止した被験者を除く 5 例中 2 例で抗薬物抗体の陽性結果を示したが、散発的であり有効性及び安全性に影響は認められなかった［2.7.6.2 項］。

2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1　内因性要因

2.5.5.8.1.1　年齢

STM-279-301 試験では、成人 2 例（[redacted]歳、[redacted]歳）及び乳児 2 例（生後[redacted]ヵ月齢、[redacted]ヵ月齢）を登録した。本剤は体重あたりの投与量であり、乳児に対し投与量を調節しなかった。成人被験者と乳児被験者において、安全性の評価結果に影響を及ぼす大きな差異は認められなかった［2.7.6.1 項］。

2.5.5.8.1.2　性別

STM-279-301 試験では、男性 2 例及び女性 2 例を登録した。男性被験者と女性被験者において、安全性の評価結果に影響を及ぼす大きな差異は認められなかった。

2.5.5.8.1.3　人種

STM-279-301 試験の 4 例及び STP-2279-002 試験の 6 例において、安全性プロファイルに差は認められなかった。

2.5.5.8.1.4　腎機能の影響

STM-279-301 試験の 4 例では、本剤投与前の時点で臨床検査値（クレアチン高値）より腎機能が低下していると考えられる被験者が 1　例存在した（被験者識別コード 4*　）が、当該被験者には腎機能低下による本剤への安全性の影響は認められなかった。

2.5.5.8.1.5　肝機能の影響

STM-279-301 試験の 4 例では、本剤投与前より肝機能障害を伴う被験者が 3 例存在した（被験者識別コード 1*　：脂肪肝、2*　：肝機能障害、4*　：肝膿瘍及び肝類上皮血管内皮腫）が、当該被験者には肝機能低下による本剤への安全性の影響は認められなかった。

2.5.5.8.1.6　妊娠及び授乳時の使用

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験において、妊娠及び授乳時の使用経験はなく、安全性は確立されていない。

2.5.5.8.1.7　合併症の影響

STM-279-301 試験の 4 例では、本剤投与前に原疾患の免疫不全に伴う下痢、胃腸障害、肺炎、感染症、好中球減少症、リンパ球減少症、低ガンマグロブリン血症などの合併症が認められたが、本剤による合併症の増悪は発現しなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.5.8.2　外因性要因

ADA 欠損症の外部環境として､STM-279-301 試験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かった被験者 2 例と治療を受けた被験者 2 例を登録した。一方、STP-2279-002 試験では、治験開始前 ADAGEN®による治療を受けていた被験者 6 例に EZN-2279 を投与した。STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験では臨床試験計画のデザインは異なっているが、前治療である ADAGEN®による本剤の安全性への影響は認められなかった。

また、STM-279-301 試験では同意取得時以前に遺伝子治療を受けていなかった被験者 2 例と遺伝子治療を受けた被験者 2 例を登録した。前治療である遺伝子治療による本剤への安全性の影響は認められなかった。

2.5.5.8.3　薬物相互作用による影響

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。ビダラビン及びネララビンは ADA の基質であり、本剤の ADA 活性によりビダラビンやネララビンが代謝され、その作用に影響を及ぼすおそれがある。ペントスタチンは ADA の強力な阻害剤であることから、本剤の効果が減弱されるおそれがある。

なお、STM-279-301 試験では、被験者 4 例とも抗生物質、免疫グロブリン療法などの併用薬剤及び併用療法が実施された。STM-279-301 試験では、薬物相互作用が疑われた薬剤は認められなかった。また、STP-2279-002 試験では、6 例中 5 例が免疫グロブリンを投与しているか、投与していた。被験者 6 例とも抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、吸入ステロイドなどを併用していた。STP-2279-002 試験でも、薬物相互作用が疑われた薬剤は認められなかった。

2.5.5.8.4　過量投与による安全性

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験で、過量投与による安全性に関する報告は認められなかった。

2.5.5.9　市販後使用経験

該当せず

2.5.5.10　ADAGEN®の文献報告

（1）ADAGEN®の臨床試験（Protocol No.：ADA-301）[1),3)]

ADAGEN®が FDA に製造販売承認された際、1 試験のオープン臨床試験（Protocol No.：ADA-301）が実施された。小児の SCID を伴う ADA 欠損症患者（6 例）に ADAGEN®を 7 日ごと 2～20 U/kg 体重を筋肉内注射した。最終評価時点で 5 例は約 15 U/kg 体重/週を、1 例は 20 U/kg 体重/週を投与していた。また、2 例は 1 年以上、2 例は 5～6 ヵ月、2 例は 3 ヵ月の投与であった。

その結果、有害事象（副作用）として、注射部位疼痛（2 例）及び頭痛（1 例）が報告された。

（2）ADAGEN®の安全性情報

ADAGEN®は、筋肉内注射のため血小板減少を有する患者には筋肉内に血腫を形成し疼痛をきたす恐れへの注意が必要であり、血小板減少が著しい場合は使用すべきでない。

ADAGEN®の副作用として、下記が報告されている[1),3)]。

【臨床試験実施時】

注射部位疼痛（2 例/6 例）、頭痛（1 例/6 例）

【市販後安全性情報】

血液：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

皮膚：注射部位紅斑、蕁麻疹

リンパ腫

また、ADAGEN®を投与した 17 例のうち 10 例の患者で、治療 3～8 ヵ月後にウシ ADA に対する抗体が ELISA 法で検出された[16)]。ADAGEN®に対する抗体が患者体内で発現し、ADAGEN®のクリアランスがより速くなる可能性がある。

2.5.5.11　安全性評価の結論

本邦の STM-279-301 試験（4 例）及び米国の STP-2279-002 試験（6 例）の結果、ADA 欠損症患者に対する本剤 0.1～0.267 mg/kg 体重/回、週 1 回の安全性及び忍容性で問題となる懸念はみられなかった。

本邦の STM-279-301 試験（4 例）及び米国の STP-2279-002 試験（6 例）の結果、評価期間を通して本剤投与後における有害事象は、10 例中 9 例に 63 件認められた［表 2.7.4.2-2］。そのうち呼吸不全のため 1 例が死亡した（STM-279-301 試験の被験者識別コード 4＊）。

重篤な有害事象は 10 例中 5 例に 11 件に認められた。STM-279-301 試験では、1 例に好中球減少症（2 件）及び上気道感染（1 件）、死亡した 1 例に肺出血（2 件）及び呼吸不全（1 件）であった。STP-2279-002 試験では、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。注射部位疼痛を発現した当該被験者は [redacted] を含む旧製剤を 2 回投与し中止した。注射部位疼痛は治験薬と関連性があると判断されたが、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、[redacted] を含まない新製剤処方に変更し、当該被験者を除き注射部位疼痛は報告されていない。その他の重篤な有害事象は、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。

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、治験責任医師は治験薬との因果関係があると判断した。しかし、注射部位疼痛の原因は旧製剤に含ま

れていた [redacted] によるものと考えており、[redacted] を含有しない新製剤を投与した被験者では報告がなかった。注射部位不快感は軽度であった。

免疫原性に関して、STM-279-301 試験では抗 STM-279 抗体を測定し、いずれの時点も陰性であった。STP-2279-002 試験では抗薬物抗体（抗 ADAGEN®抗体、抗 ADAGEN®IgM 抗体、抗 EZN-2279 抗体、抗 EZN-2279 IgM 抗体及び抗 PEG 抗体）の陽性結果を示したポイントが 2/5 例（中止例を除く）でみられたが、散発的であり、安全性に影響は認められなかった。

以上、本邦の STM-279-301 試験（4 例）及び米国の STP-2279-002 試験（6 例）の結果から、製造販売承認申請に伴い、本剤の添付文書に記載すべき重大な副作用及び注意喚起のために記載すべき安全性情報は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　ADA 欠損症

ADA 欠損症は極めて稀な先天性の常染色体劣性遺伝疾患である。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[8),14)]。遺伝子変異により代謝酵素である ADA が欠損しているプリン代謝異常症である。ADA の基質であるアデノシン、デオキシアデノシン及び 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[13),15)]。ADA 欠損症の診断時の平均年齢は生後 4.4 ヵ月である。ADA 欠損症は重度の免疫不全症を生じ、再発性感染症、発育障害、下痢、発疹、リンパ球減少及び低ガンマグロブリン血症等を呈し、予後は極めて悪い[6),8),15)]。

2.5.6.1.2　現行の治療

海外のガイドラインでは、ADA 欠損症の治療法として、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[8)]。また、遺伝子治療は HLA 一致ドナーがいない ADA 欠損症患者に対する選択肢である。現在、海外では遺伝子治療薬として autologous CD34+ enriched cell fraction の「Strimvelis®」が 2016 年に承認されているが、国内では承認された遺伝子治療薬はない。

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 をポリエチレングリコール修飾した製剤（「ADAGEN®」、一般名：Pegademase、PEG-ADA）が 1990 年に承認され、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[2),5)-8),11)-17),19)]。海外のガイドラインにおいて ADA 酵素補充療法が推奨されており、米国では ADAGEN®が標準治療としてほとんどの ADA 欠損症患者に投与されている[13),15),19)]。しかし、本邦では ADA 酵素補充療法として承認された医薬品はない。

2.5.6.2　ベネフィット

（1）本剤の臨床的位置付け

本剤は、造血幹細胞移植又は遺伝子治療で効果が不十分な患者、造血幹細胞移植又は遺伝子治療前の ADA 酵素補充療法として、他の治療選択肢がない ADA 欠損症患者に対し医療上必要な薬剤であると考える。本剤は、ADAGEN®と同様に枯渇した ADA 活性を補うことにより dAXP を減少させ代謝異常を改善する ADA 酵素補充療法として、ADA 欠損症患者に対する新たな治療薬になると考える。

（2）ベネフィットの臨床的重要性

ADA 欠損症患者を対象に非盲検非対照デザインである本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験を実施した。製造販売承認申請時点で、STM-279-301 試験では 3 例が本剤 0.1～0.267 mg/kg 体重/回を週 1 回、21 週間筋肉内注射した。STP-2279-002 試験

では第 1 コホートの 3 例が EZN-2279 を 0.188～0.224 mg/kg 体重/回、週 1 回、21 週間筋肉内注射した。その結果、赤血球中 dAXP を測定した STM-279-301 試験（2 例）及び STP-2279-002 試験（3 例）の計 5 例ともに、本剤投与開始 21 週後の赤血球中 dAXP は 0.002 μmol/mL 未満であり代謝機能が改善した。また、ADAGEN®投与時に比べより高い、血漿中 ADA 活性 15 μmol/h/mL 以上の維持が確認された［2.5.4 項］。本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験の結果から、ADA 欠損症患者に対する酵素補充療法として本剤を週 1 回投与することにより、重度の免疫不全による様々な症状の改善などの重要なベネフィットが期待されるものと考える。

また、STM-279-301 試験では、乳児被験者においても成人被験者と同様の投与量で体重換算にて投与し、血中 dAXP 及び血清 ADA 活性の改善効果が認められた［2.5.4 項］。本剤は、低年齢の乳児患者の治療に対しても有用な薬剤であると考える。

さらに、STM-279-301 試験において重症な状態で登録した乳児の 1 例に本剤投与開始時より 1 回 0.2 mg/kg 体重を 1 週間に 2 回筋肉内注射したが、安全性上の問題はみられなかった。投与開始時に重症な免疫不全症を伴う患者に対しては、週 2 回投与により速やかに ADA 活性を上昇させ、dAXP を低下させることが期待されることから、患者の重症度に応じて 1 回 0.2 mg/kg 体重を 1 週間に 2 回投与する必要があると考える。

（3）ベネフィット評価に関する限界

STM-279-301 試験では 2016 年 3 月から 2018 年 6 月までに ADA 欠損症と診断され治療が必要な患者 4 例が登録した。ADA 欠損症は極めて稀な疾患であるため、製造販売承認申請時点で、本剤の有効性は本邦の STM-279-301 試験では 4 例、また、米国の STP-2279-002 試験では 3 例の少数例で評価した。

既に SCID を伴う ADA 欠損症患者に対する ADAGEN®の有効性が海外で認められていること、及び ADA 欠損症は重症な疾患であることから、国内外ともに非盲検非対照デザインで実施した。しかし、dAXP 及び ADA 活性の生化学的検査評価に対する評価者バイアスのリスクはないため、これら 2 試験の結果から本剤による代謝異常の改善は示唆できるものと考える。

2.5.6.3　リスクの評価

（1）ADA 欠損症患者における第 III 相試験の結果［2.5.5 項］

本剤の安全性に関しては、ADA 欠損症患者 4 例を対象とした本邦の STM-279-301 試験、及び ADA 欠損症患者 6 例を対象とした米国の STP-2279-002 試験に基づいて評価した。

[redacted] を含有しない新製剤への切り替え後に本剤を投与した計 9 例の ADA 欠損症被験者では、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められなかった。ADA 欠損症患者に対して本剤投与時に特に注意を要する事象は認められず、重要な安全性リスクは認められなかった。

抗薬物抗体測定結果では抗体の明確な発現は認められず、有効性及び安全性への影響は

認められていない。しかし、抗薬物抗体が発現することにより本剤のクリアランスが増加しADA活性が低下する可能性はある。ADA活性の低下が持続する場合には、免疫機能と身体症状を観察し、感染に注意し、抗体産生の有無について観察が必要と考える。

（2）ADAGEN®のリスク

同種同効薬であるADAGEN®の添付文書では、筋肉内に血腫を形成し疼痛をきたす可能性があるので、血小板減少が著しい場合は使用すべきでないと示されている。

ADAGEN®の副作用として下記が報告されており、本剤は同様の副作用発現のリスクがある。臨床試験では、注射部位疼痛（2例/6例）、頭痛（1例/6例）が認められた。また、市販後安全性情報では、血液：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、皮膚：注射部位紅斑、蕁麻疹、リンパ腫が報告されている[2)]。

（3）リスク評価の限界

本剤の安全性に関しては、ADA欠損症患者4例を対象とした本邦のSTM-279-301試験、及びADA欠損症患者6例を対象とした米国のSTP-2279-002試験の結果に基づいて検討した。ADA欠損症は極めて稀な遺伝性疾患であるため、十分な症例数による安全性評価を実施することが不可能である。しかし、PEG-ADAであるADAGEN®投与での安全性は、185例以上のADA欠損症患者において長期間確認されていることを踏まえ、ADA欠損症患者に対するADA酵素補充療法のリスクは少ないものと推定される。

本邦のSTM-279-301試験において、成人2例及び乳児2例での安全性プロファイルに差異は認められなかった。ただし、乳児の安全性評価は成人とは異なり、被験者本人からの自覚症状評価は困難であった。また、採血が困難であったことから、乳児の薬物動態評価は不可能であった。

（4）医薬品リスク管理計画

ADA欠損症患者を対象とした本邦のSTM-279-301試験では､安全性解析対象が4例と少ないことから、製造販売後、観察期間を3～9年とする本剤を投与した全例のADA欠損症患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、長期的な安全性を検討するとともに、市販後副作用報告として定期的に検討する必要があると考える。

また、ADA欠損症の治療は、患者の状態及び臨床検査値に応じて投与量を調節する必要性があるため、血清中ADA活性を測定することによって投与量を監視する。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ADA欠損症はSCIDを発症する可能性が高く、造血幹細胞移植が行われない限り早期のうちに死に至る確率の高い重篤な疾患である。ADA欠損症の第一選択治療は根治療法であるHLA一致造血幹細胞移植であるが、ドナーが見つかる可能性は30%程度と低く、HLA不完全一致の造血幹

細胞移植の成功率は 50%から 85%となっている[7),20)]。ヒト ADA 遺伝子をレトロウィルスベクターに組込んで自家造血幹細胞へ導入する遺伝子治療により、ADA 欠損による SCID に対する有効性及び安全性が報告されている。しかし、造血幹細胞移植や遺伝子治療の実施前や実施された症例でも、ADA 酵素補充療法による治療が必要とされている[13),22)]。

海外では ADA 欠損症患者に対し ADA 酵素補充療法が行われており、天然型ウシ腸由来 ADA の ADAGEN®投与により ADA 欠損症患者の免疫機能を回復し、感染症の治癒あるいは予防ができ、全身的な臨床症状の改善に効果があると報告されている[2),5)-8),11)-17),19)]。本剤は、ウシ腸由来製品特有のリスクが回避可能であること、及び将来的には ADAGEN®から本剤への供給製剤の切り替えが予測されるため、本邦では ADAGEN®に代わって海外開発中の PEG-rADA を早期に開発することが望ましいと考えた。本邦では ADA 欠損症に対し代替する適切な医薬品はなく、PEG-rADA は ADAGEN®と同様な ADA 欠損症患者に対する酵素補充療法として免疫機能の改善及び全身状態の改善が期待されることから、本邦において PEG-rADA は医療上の必要性が高いと考える。

本邦及び米国にて乳児から成人の ADA 欠損症患者 10 例を対象に、本剤の非盲検非対照の第 III 相試験を 2 試験実施した。本剤 0.1～0.267 mg/kg 体重/回、週 1 回を 21 週間投与し評価期を完了した 6 例は、いずれの被験者も dAXP が減少し、ADA 活性が維持され、代謝機能が改善した。[redacted]を含まない新製剤を投与した 9 例の安全性評価では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現は報告されなかった。本剤投与によりアナフィラキシーショックなどの抗原性を示唆する反応は認められておらず、重要なリスクは認められなかった。また、本剤に関連する明確な抗薬物抗体産生は認められなかったことから、添付文書に記載する重要なリスクはないものと考えた。

以上、本剤は乳児から成人の ADA 欠損症患者に対し、ベネフィットがリスクを上回り、ADA 酵素補充療法として有用な薬剤になると考える。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7　参考文献

1）　ADAGEN®の米国申請時添付資料　5.4-1
2）　ADAGEN®の添付文書　5.4-2
3）　ADAGEN®の米国申請時の Clinical study report：ADA-301 試験　5.4-3
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.　5.4-4
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.　5.4-5
6）　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
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.　5.4-7
8）　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
9）　Gaspar HB, Thrasher AJ: Gene therapy for severe combined immunodeficiencies. Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 1175-1182.　5.4-10
10）　Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. Semin Hematol. 1998; 35(4): 291-298.　5.4-11
11）　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
12）　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.　5.4-13
13）　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
14）　Hershfield MS. Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2000; 20: 161-175.　5.4-15
15）　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

16） 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

17） Hilman BC, Sorensen RU. Management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency. Ann Allergy.1994; 72(5): 395-403. 5.4-18

18） 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

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

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

21） 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

22） 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. 5.4-23

23） 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方の検討.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 5.4-24

24） 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

25） 仲西正憲、多米淳、古田博文、小林一郎、川村信明、有賀正等. アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する polyethylene glycol-modified adenosine deaminase による酵素置換療法. 日本小児科学会雑誌.1994; 98(9):1738~1746. 5.4-26

26） 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]

27） 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]

28）　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