レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　背景 5
2.7.2.1.2　本剤の血中濃度及び活性の定量に用いた生物分析法 5
2.7.2.2　臨床薬理の概観 6
2.7.2.2.1　臨床薬理の概観 6
2.7.2.2.2　患者を対象とした臨床 PK 試験 7
2.7.2.3　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.3.1　STM-279-301 試験 8
2.7.2.3.1.1　血中 ADA 活性推移の評価方法 9
2.7.2.3.1.2　血中 ADA 活性のトラフ値について 9
2.7.2.3.1.3　定常状態における薬物動態の結果 13
2.7.2.3.1.4　結論 14
2.7.2.3.2　STP-2279-002 試験 15
2.7.2.3.2.1　血漿中 ADA 活性値の推移の評価方法 16
2.7.2.3.2.2　血漿中 ADA 活性のトラフ値について 16
2.7.2.3.2.3　定常状態における薬物動態の結果 18
2.7.2.3.2.4　結論 20
2.7.2.4　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.4.1　被験者背景の要約 21
2.7.2.4.2　薬物動態の比較結果及び考察 22
2.7.2.4.3　結論 24
2.7.2.5　特別な試験 25
2.7.2.5.1　免疫原性 25
2.7.2.6　参考文献 26

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
CL	Clearance	クリアランス（全身クリアランス）
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
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
dAXP	Deoxyadenosine nucleotide	デオキシアデノシンヌクレオチド
[redacted]	[redacted]	[redacted]
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
MRT	Mean residence time	無限大時間までの平均滞留時間
[redacted]	[redacted]	ー
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
rADA	Recombinant adenosine deaminase	遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ類縁体
SC	Succinimidyl carbamate	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
$t_{1/2}$	Time of elimination half-life calculated as $\ln(2) / k_{el}$	消失半減期
t_{max}	Time of the maximum concentration (obtained without interpolation)	最高血中濃度到達時間
U	Unit	酵素活性の単位 : 毎分 1 μmol の基質を変化することができる酵素量
V_z/F	Apparent Volume of distribution	見かけの分布容積

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。
EZN-2279	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker（SC-PEG -rADA）, PEG-rADA	STM-279 の米国の開発番号 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。

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

今回の申請では、帝人ファーマ株式会社による本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）と Leadiant 社による米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の 2 つの臨床試験から評価した。なお、本邦に先立って米国で開始した STP-2279-002 試験では、当初 [redacted] を含有する旧製剤で治験を開始したが、2014 年 3 月に最初に投与した被験者に注射部位疼痛が発現し、投与開始 2 週後で中止となった。本有害事象の原因物質は [redacted] と推察されたため、[redacted] を含有しない製剤処方に改良し、2014 年 11 月より同試験の 2 例目以降を再開した。したがって、本項で報告する米国の STP-2279-002 試験の薬物動態評価症例の 4 例及び本邦の STM-279-301 試験の全症例では、[redacted] を含有しない SC-PEG-rADA 製剤を投与した。本剤の投与量は「1 mg の SC-PEG-rADA = 150 U の ADAGEN®」から換算した ADAGEN®の投与量に相当する ADA 活性になるように設定した。

SC-PEG-rADA の薬物動態（PK）及び薬力学特性は、本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験にて、本剤を筋肉内に反復投与したときの血漿中薬物濃度推移に基づいて評価した。加えて、STM-279-301 試験では乳児 2 例を含む 4 例の血清中 ADA 活性のトラフ値の推移についても評価した。

本剤の適応となる患者は非常に少ないが患者層は新生児から成人まで幅広く、病状も多様なため、日米の 2 つの臨床試験における厳密な民族差の解析は困難である。民族差の議論から本疾患の治療に有益な情報が得られるとは考えにくいため、同一の患者集団として比較・考察を行った。その際、量的パラメータは投与量を 0.2 mg/kg 体重相当に用量補正した PK データも提示した。米国での ADAGEN®などの実績と本剤の性質を考慮し、本申請では健康成人を対象とした薬物動態試験は実施していない。

2.7.2.1.2 本剤の血中濃度及び活性の定量に用いた生物分析法

ヒト血漿中 ADA 活性の分析には、基質濃度の減少速度を分光学的に分析する酵素活性法を用いた［2.7.1.3.1 項］。測定は国内外で統一し、[redacted] 又は [redacted]（以下：[redacted]）で、被験者血漿検体中の ADA 活性を測定した。なお、本邦の STM-279-301 試験では PK 検体を含む 20[redacted]年[redacted]月以降に発生した検体は全て、施設移管に伴うバリデーション試験完了後の 20[redacted]年[redacted]月より [redacted] で測定した。

標準物質には測定対象とする製剤（SC-PEG-rADA 製剤もしくは ADAGEN®）を用い、ADA 活性値を濃度として報告した。この時、SC-PEG-rADA 製剤の酵素活性は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による規格試験の値を分光学的分析法の規格値に相当する活性値に換算し、更に ADAGEN®の結果と直接比較できる μmol/h/mL で表記した。

ヒト血清中 ADA 活性の分析には本邦で既承認の診断薬キット（N-アッセイ ADA ニットーボー）を用い、臨床検査の一環として STM-279-301 試験でのみ実施した［2.7.1.3.2 項］。検査値はキット附属の標品（ウシ ADA）の酵素活性値である U/L で表記した。

本剤の血漿中及び血清中濃度の測定に使用した生体試料中薬物濃度分析法の概要及びバリデーション試験は 2.7.1.3 項に記述した。

2.7.2.2　臨床薬理の概観

2.7.2.2.1 臨床薬理の概観

ADA 欠損症患者に対する血中 SC-PEG-rADA 濃度（ADA 活性）の推移は、本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験を対象に、以下の中間データカットオフ日の時点で利用可能なデータに基づいて評価した。

≪評価資料≫

- 本邦で実施した臨床試験（1 試験）： STM-279-301 試験（データカットオフ 2016 年 10 月 20 日）
- 米国で実施した臨床試験（1 試験）： STP-2279-002 試験（データカットオフ 2017 年 4 月 27 日）

米国の STP-2279-002 試験は既存製剤である ADAGEN®との比較を試験目的に含むため、ADAGEN®の結果が含まれている。また、STP-2279-002 試験では[redacted]を含有する旧製剤が 1 例に投与されたが、本項では[redacted]を含まない最終製剤の結果のみを記載する。なお、本邦の STM-279-301 試験では試験開始時から、[redacted]を含まない製剤を使用している。

本項を構成する臨床試験の要約を表 2.7.2-1 に示す。本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験では、本剤を ADA 欠損症患者の筋肉内に反復投与したときの薬物動態、評価項目である血中 ADA 活性トラフ値及び dAXP 値の評価のほか、患者の忍容性を検討した。

表 2.7.2-1　薬物動態評価対象試験一覧

実施地域	試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	試験デザイン	薬事動態解析対象 a)	治験薬 投与方法 投与期間	評価項目
日本	第 III 相試験 （STM-279-301） ［5.3.5.2.1］	非盲検、非対照	ADA 欠損症患者： 評価期完了 3 例、 中止 1 例	STM-279： PEG-rADA を 1 週 1 回又は週 2 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：用量調節期及び用量維持期で 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、 免疫原性 など 薬物動態： 血漿中 ADA 活性
米国	第 III 相試験 （STP-2279-002） ［5.3.5.2.2］	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： 評価フェーズ完了 3 例、 評価フェーズ実施中 1 例	ADAGEN®： 3 週間以上 PEG-ADA を 1 週 1 回筋肉内注射。 導入フェーズ：3 週間以上 EZN-2279： 導入フェーズと等価用量の PEG-rADA を 1 週 1 回筋肉内注射 評価フェーズ：21 週間 維持フェーズ：Full-Approval まで	主要評価項目： 全赤血球中 dAXP の解毒代謝 副次評価項目： 血漿中 ADA 活性、 免疫原性 など 薬物動態： 血漿中 ADA 活性

a）製造販売承認申請時点での薬物動態の解析対象集団
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。

2.7.2.2.2 患者を対象とした臨床 PK 試験

本邦の STM-279-301 試験では ADA 欠損症患者 4 例を試験に組み入れた。評価期 21 週間は用量調節期（5 週間）及び用量維持期（16 週間）から構成する。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN® 治療を受けていた被験者は 2 例、受けていなかった被験者は 2 例であった。用量調節期は全 4 例が完了したが、用量維持期に 1 例が呼吸不全による死亡のため治験中止となり、他の 3 例が用量維持期（評価期）を完了した。その結果、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は 4 例、薬物動態解析対象集団は 15 歳以上の 2 例であった。評価期を完了した 3 例には 0.1～0.267 mg/kg 体重を週 1 回投与し、極めて状態が悪く中止となった乳児 1 例には 0.4 mg/kg 体重/週（0.2 mg/kg 体重を週 2 回）を投与した。

米国の STP-2279-002 試験では ADAGEN®による治療を受けている免疫不全を伴う ADA 欠損症患者 5 例を試験に組み入れ、薬物動態解析対象集団は 4 例であった。この 4 例は、3 週間以上の ADAGEN®導入フェーズ（約 30 U/kg 体重：28.2～34.5 U/kg 体重）の後、評価フェーズで本剤（約 0.2 mg/kg 体重：0.19～0.22 mg/kg 体重）を週 1 回、筋肉内に反復投与した。

なお、両臨床試験において前治療での ADAGEN®投与量に基づく SC-PEG-rADA の投与量は、以下の換算式より求めた。

$$\text{換算式：SC-PEG-rADA 用量（mg/kg 体重）＝ADAGEN®用量（U/kg 体重）}\times\frac{\text{1 mg STM-279}}{\text{150U ADAGEN®}}\quad（1）$$

本項では、成人及び乳児被験者での血中 ADA 活性の推移及びその PK 解析の結果を要約した。免疫原性の結果は 2.7.4 項に要約した。

2.7.2.3　個々の試験結果の要約

2.7.2.3.1　STM-279-301 試験

［5.3.5.2.1］

STM-279-301 試験はアデノシンデアミナーゼ（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）である。この治験は ADA 欠損症患者を対象に、STM-279 を週 1 回筋肉内注射した際の有効性及び安全性を評価することを目的として実施し、同時に PK 及び抗体の発現についても評価した。

試験には ADA 欠損症患者 4 例を組み入れた。被験者 4 例の内訳は以下の通りであった。

- 性別：男性が 2 例、女性が 2 例
- 年齢：15 歳未満が 2 例（[redacted] ヵ月及び [redacted] ヵ月の乳児）、15 歳以上が 2 例（[redacted] 歳及び [redacted] 歳）
- ADAGEN®治療歴（同意取得時以前 60 日以内で判断）：治療歴ありが 2 例、未治療が 2 例
- 用量調節期は全 4 例が完了したが、用量維持期に 1 例が呼吸不全による死亡により治験中止となり、他の 3 例が用量維持期（評価期）を完了した。

解析時の被験者数は、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は 4 例、薬物動態解析対象集団は 15 歳以上の 2 例であった。評価期を完了した 3 例には 0.1～0.267 mg/kg 体重を週 1 回投与し、中止した乳児 1 例は極めて状態が悪かったため 0.4 mg/kg 体重/週（0.2 mg/kg 体重を週 2 回）を投与した。採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2　各 ADA 欠損症患者における血中 ADA 活性値の評価時点一覧（STM-279-301 試験）

被験者識別コード		1*	2*	3*	4*
年齢		[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]ヵ月	[redacted]ヵ月
性別		[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
ADAGEN®治療歴		無し	有り	有り	無し
検査時期	血漿中 ADA 活性（PK 測定）	用量維持期投与6回目の投与時点 投与直前、投与後 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日	用量維持期投与 12 回目の投与時点 投与直前、投与後 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日		
	血漿又は血清中 ADA 活性	用量調節期： スクリーニング、用量調節期投与 2 回目、3 回目、4 回目、5 回目投与直前値 用量維持期： 投与 1 回目、2 回目、5 回目、6 回目、7 回目（血漿）、9 回目、10 回目、13 回目、14 回目の投与直前値及び評価期終了時	用量調節期： スクリーニング、用量調節期投与 2 回目、3 回目、4 回目、5 回目投与直前値 用量維持期： 投与 1 回目、2 回目、5 回目、6 回目、7 回目、9 回目、10 回目、12 回目（血漿）、13 回目、14 回目、15 回目の投与直前値及び評価期終了時	用量調節期： スクリーニング、用量調節期投与 2 回目、3 回目、4 回目、5 回目投与直前値 用量維持期： 投与 1 回目、2 回目、3 回目、5 回目、6 回目、7 回目、9 回目、10 回目、11 回目、13 回目、14 回目の投与直前値及び評価期終了時	用量調節期： スクリーニング、用量調節期投与 2 回目、3 回目、4 回目、5 回目投与直前値 用量維持期： 投与 1 回目、2 回目、5 回目、6 回目、9 回目、10 回目の投与直前値
投与時期及び用量		STM-279 を週 1 回投与した。 用量調節期： 投与 1 回目が 0.1 mg/kg 体重、 投与 2 回目から投与 3 回目が 0.133 mg/kg 体重、 投与 4 回目から投与 5 回目が 0 167 mg/kg 体重、 用量維持期： 投与 1 回目以降が 0.167 mg/kg 体重	STM-279 を週 1 回投与した。 用量調節期： 投与 1 回目から投与 5 回目が 0.2 mg/kg 体重 用量維持期： 投与 1 回目から投与 4 回目が 0.2 mg/kg 体重、 投与 5 回目から投与 12 回目が 0.233 mg/kg 体重、 投与 13 回目以降が 0.267 mg/kg 体重	STM-279 を週 1 回投与した。 用量調節期： 投与 1 回目から投与 3 回目が 0.167 mg/kg 体重、 投与 4 回目から投与 5 回目が 0.2 mg/kg 体重 用量維持期： 投与 1 回目から投与 4 回目が 0.2 mg/kg 体重、 投与 5 回目以降が 0.233 mg/kg 体重	STM-279 を 0.4 mg/kg 体重/週を 2 分割し、投与日に 0.2 mg/kg 体重と原則として 3 日後に残りの 0.2 mg/kg 体重を投与した。 用量調節期及び用量維持期を通して、用量の増減は行わなかった。

2.7.2.3.1.1　血中 ADA 活性推移の評価方法

薬物動態解析対象集団の 2 例について、血漿中 ADA 活性推移から、定常状態における薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析で算出した。また、有効性評価項目の血漿中 ADA 活性のトラフ値から定常状態を評価した。また、有効性解析対象集団の 4 例について、血清中 ADA 活性トラフ値から定常状態を評価した。

2.7.2.3.1.2　血中 ADA 活性のトラフ値について

(1)血漿中 ADA 活性トラフ値

血漿中 ADA 活性トラフ値の解析は頻回採血が可能な 15 歳以上の 2 例（被験者識別コード：1* 、2* 、それぞれ[redacted]歳及び[redacted]歳）で実施した。対象被験者 2 例の血漿中 ADA活性のトラフ値の推移を図 2.7.2-1 に示す。いずれの被験者も STM-279 を週 1 回投与した。

- 被験者識別コード 1*　では、治験薬の用量を用量調節期投与 1 回目（Day 1）が 0.1 mg/kg 体重、投与 2 回目（Day 8）及び投与 3 回目（Day 15）が0.133 mg/kg 体重、投与 4 回目（Day 22）以降投与 5 回目（Day 29）までと用量維持期投与 1 回目（Day 36）以降が 0.167 mg/kg 体重で投与したところ、血漿中 ADA 活性トラフ値は用量調節期投与 2 回目（Day 8）まで<9.0 μmol/h/mL、投与 3 回目（Day 15）及び投与 4 回目（Day 22）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ではそれぞれ 14.51 及び 10.75 µmol/h/mL で推移した。用量調節期投与 4 回目（Day 22）の増量以降トラフ値は緩徐に上昇し、用量維持期投与 5 回目（Day 64）、投与 6 回目（Day 71）及び投与 7 回目（Day 78）ではそれぞれ 31.03、29.51 及び 33.50 µmol/h/mL で推移した。以上より 0.167 mg/kg 体重を 6 回投与した後の用量維持期投与 5 回目（Day 64）にはおおむね定常状態を示したと推察した。

- 被験者識別コード 2*　では、用量調節期の用量を 0.2 mg/kg 体重で開始し、用量維持期投与 4回目（Day 55）まで同用量を継続、用量維持期投与 5 回目（Day 64）及び投与 13回目（Day 120）でそれぞれ 0.233 mg/kg 体重及び 0.267 mg/kg 体重へと増量した。血漿中 ADA 活性トラフ値は用量調節期投与 3回目（Day 15）まで <9.0 µmol/h/mL であり、投与 4回目（Day 22）、投与5 回目（Day 29）、用量維持期投与 1回目（Day 36）及び投与 2回目（Day 43）ではそれぞれ13.08、14.68、13.56 及び 13.32 µmol/h/mL で推移した。用量維持期投与 5回目（Day 64）の増量以降トラフ値は緩徐に上昇し、用量維持期投与 9 回目（Day 92）、投与10 回目（Day 99）及び投与 12回目（Day 113）ではそれぞれ 19.77、18.04 及び 19.05 µmol/h/mL で推移した。用量を 0.233 mg/kg 体重に増量した後のトラフ値は、同用量を 4回連続投与した後の用量維持期投与 9回目（Day 92）でおおむね定常状態を示したと推察した。しかし、用量維持期投与13回目（Day 120）の 0.267 mg/kg 体重への用量調節後ではトラフ値の上昇は認めなかった。

以上、STM-279を1 週間に1 回反復筋肉内に投与したときの血漿中ADA 活性のトラフ値は同一用量を連続 4～6 回投与した後におおむね定常状態を示したと推察した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

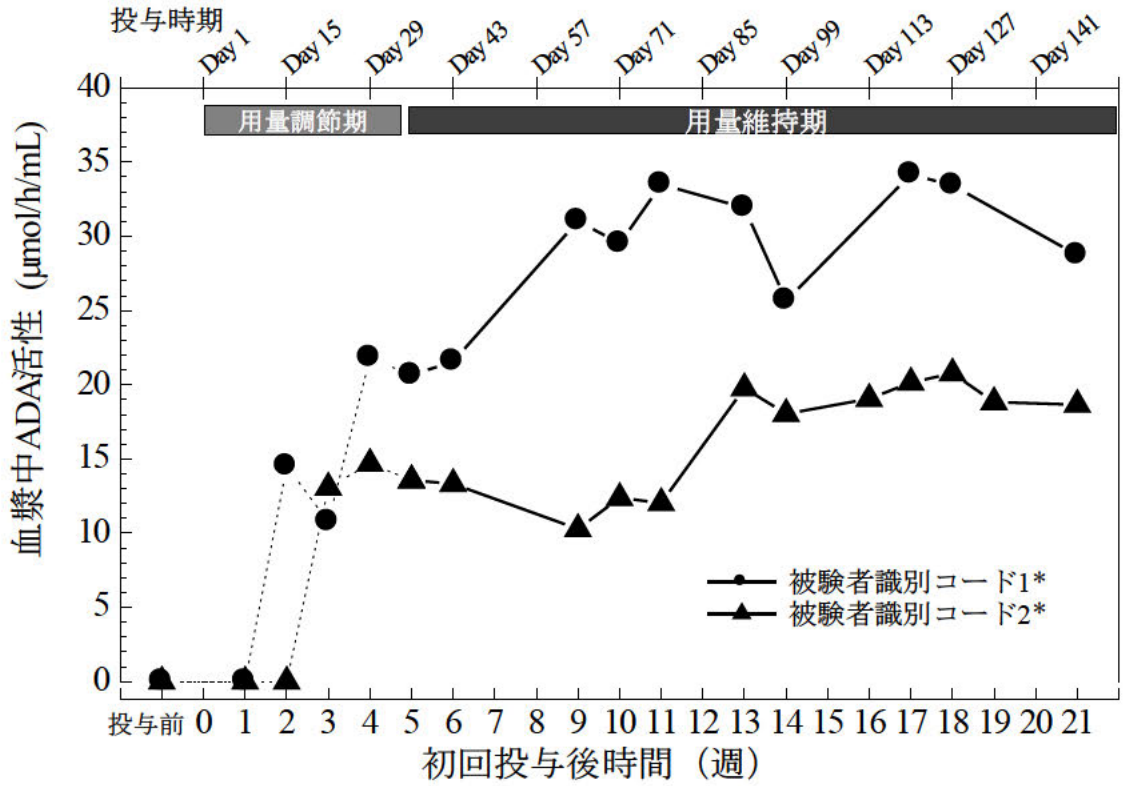


図 2.7.2-1　ADA 欠損症患者に STM-279 を反復筋肉内投与したときの血漿中 ADA 活性のトラフ値の推移（STM-279-301 試験）

●被験者識別コード 1*：0.1⇒0.133⇒0.167 mg/kg 体重（用量調節期）
0.167 mg/kg 体重（用量維持期）
▲被験者識別コード 2*：0.2 mg/kg 体重（用量調節期）
0.2⇒0.233⇒0.267 mg/kg 体重（用量維持期）
用量調節期：点線、用量維持期：実線

(2) 血清中 ADA 活性のトラフ値

有効性評価として採取した検体の血清中 ADA活性について、被験者4 例のトラフ値の推移を図 2.7.2-2 に示す。前述の被験者 2 例と乳児 1 例（被験者識別コード：3* ）はいずれも STM-279 を週 1 回投与したが、1 例の乳児（被験者識別コード：4* ）は0.4 mg/kg 体重/週を 2 分割し、毎週 1 回目の投与日に 0.2 mg/kg 体重を、原則としてその 3 日後に残りの 0.2 mg/kg 体重を投与した。

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（被験者識別コード：1*、 4*）での血清中 ADA 活性のトラフ値の推移は以下の通りであった。

- 被験者識別コード 1* の血清中 ADA 活性値は、スクリーニング時に 20.7 U/L を示した。0.1 mg/kg 体重を投与した後の用量調節期投与 2 回目（Day 8）で 421.1 U/L、0.133 mg/kg 体重に増量後の用量調節期投与 3 回目（Day 15）及び投与 4 回目（Day 22）では 733.5 及び 1014.0 U/L、0.167 mg/kg 体重に増量後の用量調節期投与 5 回目（Day 29)で 1438.0 U/L を示した後、用量維持期投与 5 回目（Day 64）に 1782.0 U/L を示

＊新薬承認情報提供時に置き換え

した。以降 1396.6（用量維持期投与 10 回目、Day 102）～2010.0 U/L（用量維持期投与 13 回目、Day 120）の範囲で推移し、同一用量 6 回の投与でおおむね定常状態を示したと推察した。

- 被験者識別コード 4*　は、スクリーニング時の血清中 ADA 活性値は測定しなかった。以降、0.2 mg/kg 体重を週に 2 回投与したとき、用量調節期投与 2 回目（Day 7）、投与 3 回目（Day 14）及び投与 4 回目（Day 21）の血清中 ADA 活性はそれぞれ 846.0、1277.3 及び 1451.9 U/L に上昇し、同一用量連続 4 週投与後の用量調節期投与 5 回目（Day 28）に 1830.0 U/L を示し、以降はおおむね同様の値で推移した。

同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®の治療を受けていた 2 例の被験者（被験者識別コード：2*　、3*　）での血清中 ADA 活性のトラフ値の推移は以下の通りであった。

- 被験者識別コード 2*　の血清中 ADA 活性トラフ値はスクリーニング時に 223.7 U/L を示した。0.2 mg/kg 体重投与後の用量調節期投与 2 回目（Day 8）、投与 3 回目（Day 15）及び投与 4 回目（Day 22）ではそれぞれ 476.8、540.2 及び 741.5 U/L と上昇した後、用量維持期投与 5 回目（Day 64）までおおむね一定で推移した。用量維持期投与 5 回目（Day 64）に用量を 0.233 mg/kg 体重に増量したところ、血清中 ADA 活性のトラフ値は緩やかに上昇し、同一用量 4 回投与後の用量維持期投与 9 回目（Day 92）に 975.0 U/L を示し、以降 949.3（用量維持期投与 13 回目、Day 120）～1027.0 U/L（用量維持期投与 14 回目、Day 126）の間で推移し、定常状態を示したと推察した。
- 被験者識別コード 3*　のスクリーニング時の血清中 ADA 活性は、前日に ADAGEN®を投与しており 884.0 U/L を示した。0.167 mg/kg 体重投与の用量調節期投与 1 回目（Day 1）～投与 3 回目（Day 15）では 525.0 U/L（用量調節期投与 2 回目、Day 8）～762.0 U/L（用量調節期投与 4 回目、Day 21）の範囲で推移し、用量調節期投与 4 回目（Day 21）から用量を 0.2 mg/kg 体重に増量したところ、用量維持期投与 5 回目（Day 64）のトラフ値は 1036.5 U/L まで上昇した。用量維持期投与 5 回目（Day 64）にて用量を 0.233 mg/kg 体重に増量し、2 回投与後にあたる用量維持期投与 7 回目（Day 78）のトラフ値は 1334.0 U/L を示し、以降 1281.2 U/L（用量維持期投与 9 回目、Day 92）～1659.0 U/L（用量維持期投与 14 回目、Day 126）の間で推移した。

以上より、血清中 ADA 活性のトラフ値の推移は同一用量を連続 2～6 週投与した後におおむね一定の活性値を示したと推察し、その中で薬物動態解析対象となった 2 例共に血清中 ADA 活性のトラフ値は血漿中 ADA 活性のトラフ値と同様の推移を示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

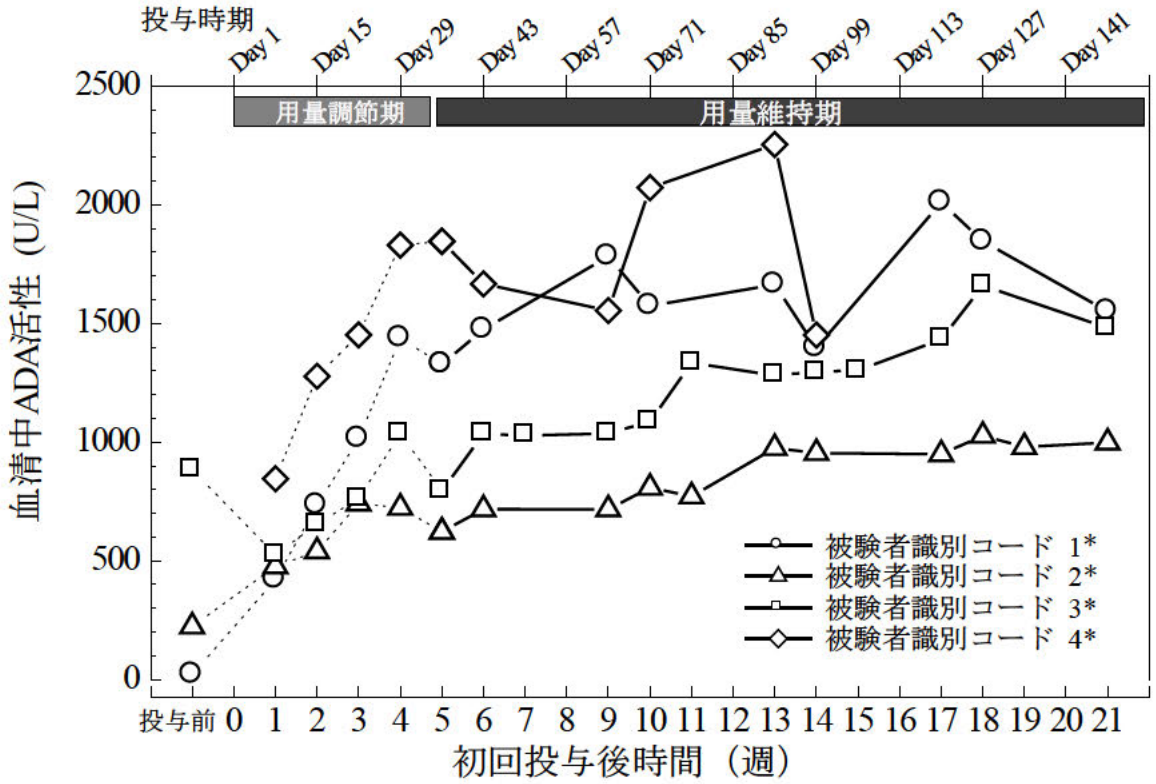


図 2.7.2-2　ADA 欠損症患者に STM-279 を反復筋肉内投与したときの血清中 ADA 活性トラフ値の推移（STM-279-301 試験）

○被験者識別コード 1*：0.1⇒0.133⇒0.167 mg/kg 体重（用量調節期）
0.167 mg/kg 体重（用量維持期）
△被験者識別コード 2*：0.2 mg/kg 体重（用量調節期）
0.2⇒0.233⇒0.267 mg/kg 体重（用量維持期）
□被験者識別コード 3*：0.167⇒0.2 mg/kg 体重（用量調節期）
0.2⇒0.233 mg/kg 体重（用量維持期）
◇被験者識別コード 4*：0.2 mg/kg 体重/回を週 2 回（用量調節期・用量維持期）
用量調節期：点線、用量維持期：実線

2.7.2.3.1.3　定常状態における薬物動態の結果

薬物動態解析対象となった 2 例の被験者ごと（被験者識別コード：1* 及び 2* ）の定常状態における PK 評価時期は、投与状況から 1 例（被験者識別コード：1* ）では用量維持期投与 6 回目（用量 0.167 mg/kg 体重）、1 例（被験者識別コード：2*）では用量維持期投与 12 回目（用量 0.233 mg/kg 体重）と判断した。定常状態における血漿中 ADA 活性値の推移を図 2.7.2-3 に示し、そのときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

被験者ごと（被験者識別コード：1* 及び 2* ）の薬物動態パラメータはそれぞれ順に、C_{max}が 41.91 及び 34.91 μmol/h/mL、C_{trough}（図 2.7.2-3 の 168 時間値）が 33.50 及び 20.15 μmol/h/mL、t_{max}が 48.0 及び 27.3 時間、実投与間隔の AUC_{τ}が 6279.20 及び 4430.89 h·μmol/h/mL、$t_{1/2}$ が 359.59 及び226.61 時間（約 15 及び 9 日）、V_z/F は 7.3 及び 3.5 L であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

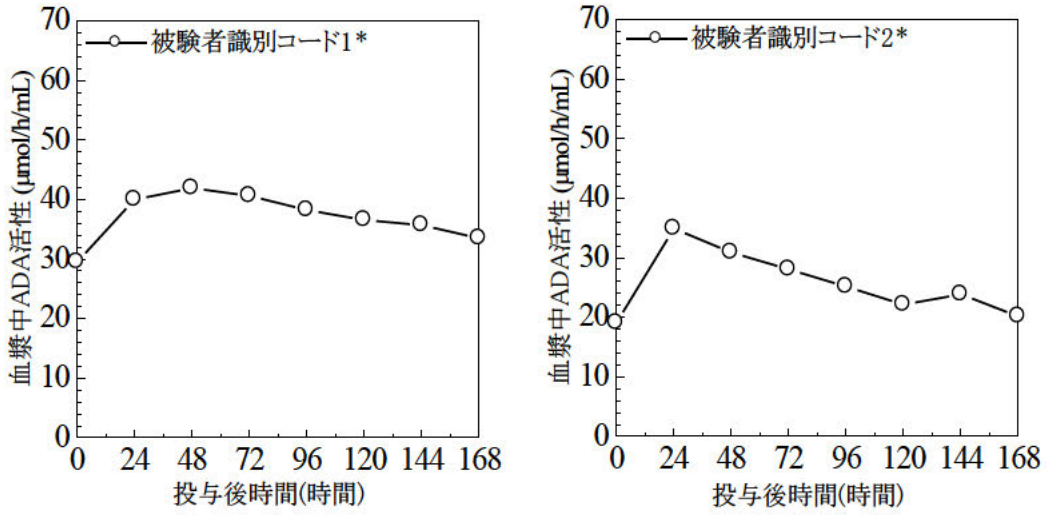


図 2.7.2-3　ADA 欠損症患者に STM-279 を反復筋肉内投与したときの定常状態における血漿中 ADA 活性の推移（STM-279-301 試験）

表 2.7.2-3　ADA 欠損症患者に STM-279 を反復筋肉内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（STM-279-301 試験）

パラメータ（単位）	被験者識別コード	
	1*	2*
投与量（mg/kg 体重）	0.167	0.233
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
AUC_{τ}（h·μmol/h/mL）	6279.20	4430.89
k_{el}（1/h）	0.0019	0.0031
$t_{1/2}$（h）	359.59	226.61
CL/F（L/h）	0.0140	0.0108
V_Z/F（L）	7.3	3.5
MRT（h）	82.8	79.4

2.7.2.3.1.4　結論

STM-279 を 1 週間に 1 回筋肉内に反復投与したときの薬物動態評価として血漿中 ADA 活性を測定した 2 例のトラフ値の推移から、同一用量を連続 4～6 回投与した後におおむね定常状態を示したと推察した。一方、有効性評価として血清中 ADA 活性を測定した全 4 例のトラフ値の推移から、同一用量を連続 2～6 回投与した後におおむね一定の活性値を示したと推察した。また、薬物動態解析対象となった 2 例共に血清中 ADA 活性のトラフ値は血漿中 ADA 活性のトラフ値と同様の推移を示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態解析対象とした 2 例の定常状態の薬物動態パラメータはそれぞれ C_{max} が 41.91 及び 34.91 µmol/h/mL、C_{trough} が 33.50 及び 20.15 µmol/h/mL、t_{max} が 48.0 及び 27.3 時間、AUC_{τ}が 6279.20 及び 4430.89 h·µmol/h/mL、$t_{1/2}$ が 359.59 及び 226.61 時間（約 15 及び 9 日）、V_z/F は 7.3 及び 3.5 L であった。

2.7.2.3.2　STP-2279-002 試験

[5.3.5.2.2]

米国で実施している STP-2279-002 試験は免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、One-way crossover 試験である。ADAGEN®による治療を受けている免疫不全を伴う ADA 欠損症患者に対して EZN-2279 を週 1 回筋肉内注射に切替えた際の EZN-2279 の有効性及び安全性を評価することを目的として実施し、同時に PK 及び抗体の発現についても評価した。

試験は ADAGEN®投与による導入フェーズと EZN-2279 の評価フェーズ、EZN-2279 の維持フェーズで構成された。

ADAGEN®導入フェーズでは治験実施計画書に定めた有効性基準である赤血球中「デオキシアデノシンヌクレオチド（deoxyadenosine nucleotide：dAXP）値 0.02 µmol/mL 以下及び血漿中 ADA 活性 15 µmol/h/mL 以上」を被験者が満たしているかを確認し、必要に応じて 1 週間あたりの ADAGEN®投与量を調整した。トラフ時点の赤血球中 dAXP 値及び血漿中 ADA 活性が上記基準を満たしている被験者で、定常状態における ADAGEN®の PK 評価を実施した。

EZN-2279 評価フェーズでは、1 mg の EZN-2279 の血漿中 ADA 活性は ADAGEN®150 U に対応することから、ADAGEN®導入フェーズの完了時の投与量に相当する EZN-2279 の投与量を前述の換算式（1）で計算して、EZN-2279 の初回（切替時）投与量を設定した。1 週間に 1 回の EZN-2279 を連続投与し、7 回目投与（Week T-7）と 8 回目投与（Week T-8）の直前に被験者の赤血球中 dAXP 値及び血漿中 ADA 活性を評価し、当該用量で有効性基準の規定を満たすことを確認した。基準を満たさない場合、EZN-2279 の用量調節を行い、Week T-5～T-8 を繰り返した。その結果でトラフの赤血球中 dAXP 値及び血漿中 ADA 活性値が基準を満たした被験者の EZN-2279 の PK を評価した（Week T-9）。なお、10 歳未満の被験者には限定的な PK 検体採取（トラフ検体に加えて ADAGEN®導入フェーズ Week-5 及び EZN-2279 評価フェーズ Week T-9 の投与 48 時間後検体）のみを実施し、定常状態における PK プロファイルは検討しなかった。

EZN-2279 評価フェーズを終えた被験者は、EZN-2279 維持フェーズに移行した。EZN-2279 維持フェーズでは 1 週間に 1 回の EZN-2279 投与を継続し、PK データカットオフ日（2017 年 4 月 27 日）まで、3 ヵ月ごとに血漿中 ADA 活性のトラフ値を評価した。

STP-2279-002 試験には米国の小児及び成人被験者 6 例に EZN-2279 を投与し（カットオフ日 2017 年 4 月 27 日時点）、薬物動態解析対象集団の基準を満たした 4 例（被験者番号：2* 、3* 、4* 、及び 5* ）で ADAGEN®及び EZN-2279 の PK 評価を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.3.2.1　　血漿中 ADA 活性値の推移の評価方法

PK 評価では薬物動態解析対象集団の 4 例について、ADAGEN®及び EZN-2279 共に 7 日間の投与間隔での血漿中 ADA 活性値の推移から、定常状態の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析で算出した。ADAGEN®では毎週の血漿中 ADA 活性のトラフ値の推移を評価し、EZN-2279 では Week T-21 までの所定の時点（Week T-10、T-11、T-13、T-15、T-17、T-19、及び T-21）で投与直前のトラフ値を評価した。

2.7.2.3.2.2　　血漿中 ADA 活性のトラフ値について

薬物動態評価は頻回採血が可能な 10 歳以上の 4 例（被験者番号：2*、3*、4*及び5*）で実施した。被験者の投与概要を表 2.7.2-4 に示す。被験者 4 例の ADAGEN®導入フェーズでの赤血球中 dAXP のトラフ値は 0.02 µmol/mL 以下であることを確認した。

表 2.7.2-4　免疫不全を伴う ADA 欠損症患者における薬物動態評価対象の投与一覧
（STP-2279-002 試験）

被験者番号	2*	3*	4*	5*
年齢	[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]歳
性別	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
ADAGEN®投与量	1500 (U) 28.20 (U/kg)	1575 (U) 34.54 (U/kg)	2940 (U) 30.00 (U/kg)	1500 (U) 31.32 (U/kg)
EZN-2279 投与量	10 (mg) 0.188 (mg/kg)	10.2 (mg) 0.224 (mg/kg)	19.6 (mg) 0.200 (mg/kg)	10 (mg) 0.209 (mg/kg)
投与時期及び用量	ADAGEN® 又は EZN-2279 を週 1 回投与した。 ADAGEN® 導入フェーズ： Week 1 から Week 4 まで 1500 U、 Week 4 で PK 評価 EZN-2279 評価フェーズ： Week T-1 から Week T-21 まで 10 mg、 Week T-9 で PK 評価	ADAGEN® 又は EZN-2279 を週 1 回投与した。 ADAGEN® 導入フェーズ： Week 1 から Week 10 まで 1350 U、 Week 11 から Week 13 まで 1575 U Week 13 で PK 評価 EZN-2279 評価フェーズ： Week T-1 から Week T-21 まで 10.2 mg、 Week T-9 で PK 評価	ADAGEN® 又は EZN-2279 を週 1 回投与した。 ADAGEN®導入フェーズ： Week 1 から Week 2 まで 750 U、 Week 3 から Week 5 まで 1470U、 Week 6 から Week 9 まで 2940 U、 Week 9 で PK 評価 EZN-2279 評価フェーズ： Week T-1 から Week T-21 まで 19.6 mg、 Week T-9 で PK 評価	ADAGEN® 又は EZN-2279 を週 1 回投与した。 ADAGEN®導入フェーズ： Week 1 から Week 9 まで 1500 U、 Week 9 で PK 評価 EZN-2279 評価フェーズ： Week T-1 から Week T-9 まで 10 mg、 試験継続中（T-21 まで投与予定） Week T-9 で PK 評価

EZN-2279 評価フェーズ（Week T-1～Week T-21）の血漿中 ADA 活性のトラフ値の推移を図 2.7.2-4 に示す。いずれの被験者も EZN-2279 を週 1 回投与した。

被験者 4 例の Week T-1 の血漿中 ADA 活性値は 10.2～17.45 µmol/h/mL であったが、Week T-7 の血漿中 ADA 活性のトラフ値はいずれの被験者も 33.2～40.3 µmol/h/mL に上昇した。それ以降はばらつきながらもおおむね一定のレベルを維持し、4 例ともに Week T-7（6 回目の投与）以降で定常状態を示したと推察した。その後、被験者番号 4* では Week T-17 で、被験者番号 5* では Week T-10 でそれぞれ 29.9及び 23.5 µmol/h/mL と大きな低下を示したが、この変動の要因はわかっていない。にもかかわらず、薬物動態解析対象の 4 例（被験者番号：2* 、3* 、4* 、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5*　）の Week T-11 から　Week T-21 までの全観測点の血漿中 ADA 活性のトラフ値は 26.1～43.3 μmol/h/mL であり、有効性の基準である 15 μmol/h/mL を超えていた。

EZN-2279 の定常状態について、用量補正した血漿中 ADA 活性値を用いて統計的に解析した。トラフの血漿中 ADA 活性値を一人あたり 10 mg 投与相当に用量補正した後、対数変換し、Week T-9 を基準（Reference）として、Week T-7、T-8、T-10 の血漿中 ADA 活性値の点推定値と 90%信頼区間を算出した。結果の要約を表 2.7.2-5 に示す。各時点の点推定値は基準時点の活性値の約 91～99%を示し、90%信頼区間は約 80%～113%を示したことから Week T-9 に対して Week T-7 から Week T-10 までのトラフ値は、ほぼ同じレベルで推移していた。よって、EZN-2279 は連続して 6 回の投与までの間に定常状態に達していたと推察した。

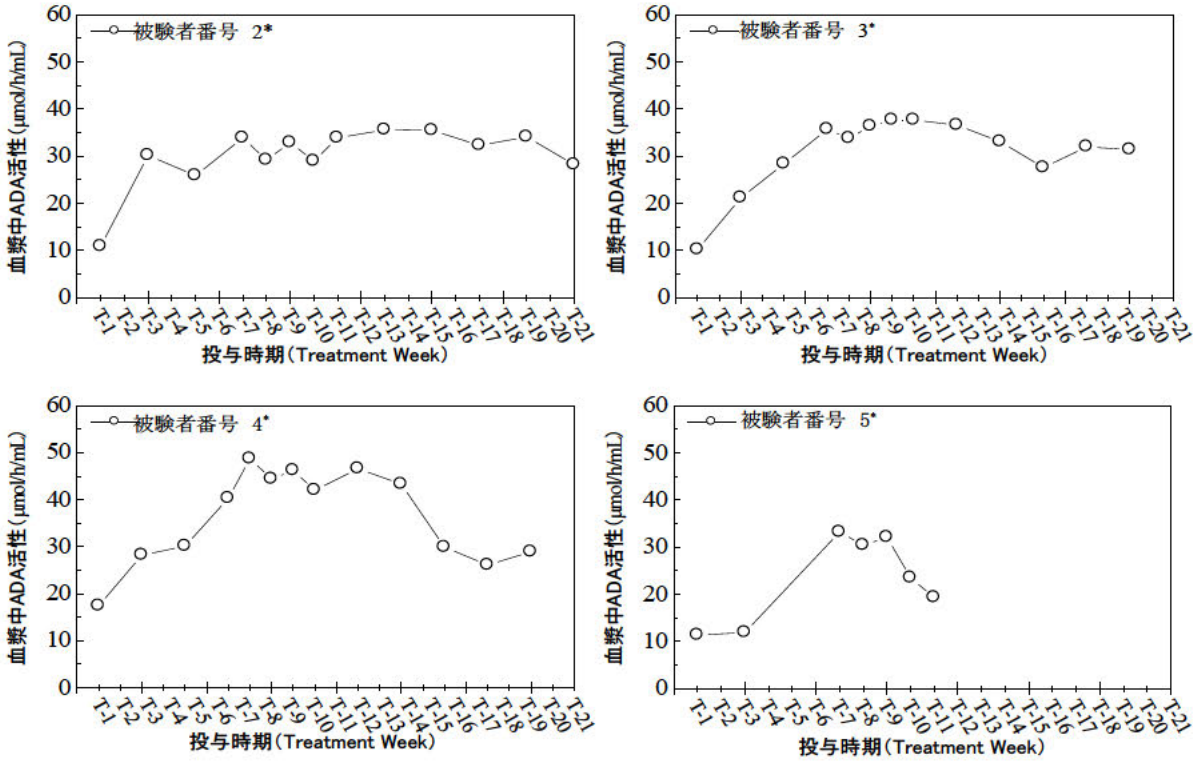


図 2.7.2-4　ADA 欠損症患者に EZN-2279 を反復筋肉内投与したときの患者別血漿中 ADA 活性トラフ値の推移（STP-2279-002 試験）
（被験者番号：2*、3*、4*、5*）

表 2.7.2-5　定常状態の評価のための EZN-2279 投与時の Week-T9 に対する各トラフ時点の血漿中 ADA 活性値の信頼区間（STP-2279-002 試験）

Reference	Test	幾何平均 血漿中 ADA 活性値（μmol/h/mL）a)		比（%）（Test/Reference）	90%信頼区間	p 値
		Reference	Test			
Week T-9	Week T-7	30.4	30.0	98.7%	86.1 – 113%	0.6351
	Week T-8		29.2	96.2%	83.9 – 110%	
	Week T-10		27.7	91.2%	79.6 – 105%	

a）: SC-PEG-rADA 投与中の用量補正した血漿中 ADA 活性値; Weeks T-7, T-8, T-9, and T-10.
［5.3.5.2.2, Study STP-2279-002, PK Report-Interim Analysis］

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.3.2.3　定常状態における薬物動態の結果

（1）EZN-2279 の薬物動態

薬物動態解析対象となった 4 例の定常状態における PK の評価時期は、事前の計画に従い Week T-9 で実施した。2.7.2.3.2.2 項の通り、Week T-9 の時点ではトラフ血漿中 ADA 活性値の推移から定常状態を示したと推察した。定常状態における血漿中 ADA 活性値の推移を図 2.7.2-5 に示し、そのときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

薬物動態パラメータは C_{max} が 35.6～58.3 µmol/h/mL、C_{trough}（図 2.7.2-5 の 168 時間値）が 23.5～46.2 µmol/h/mL、t_{max} が 47.7～72.0 時間（2.0~3.0 日）、AUC_{τ} が 5260～8480 h·µmol/h/mL、$t_{1/2}$ が 145～496 時間（6.0～20.7 日）であった。

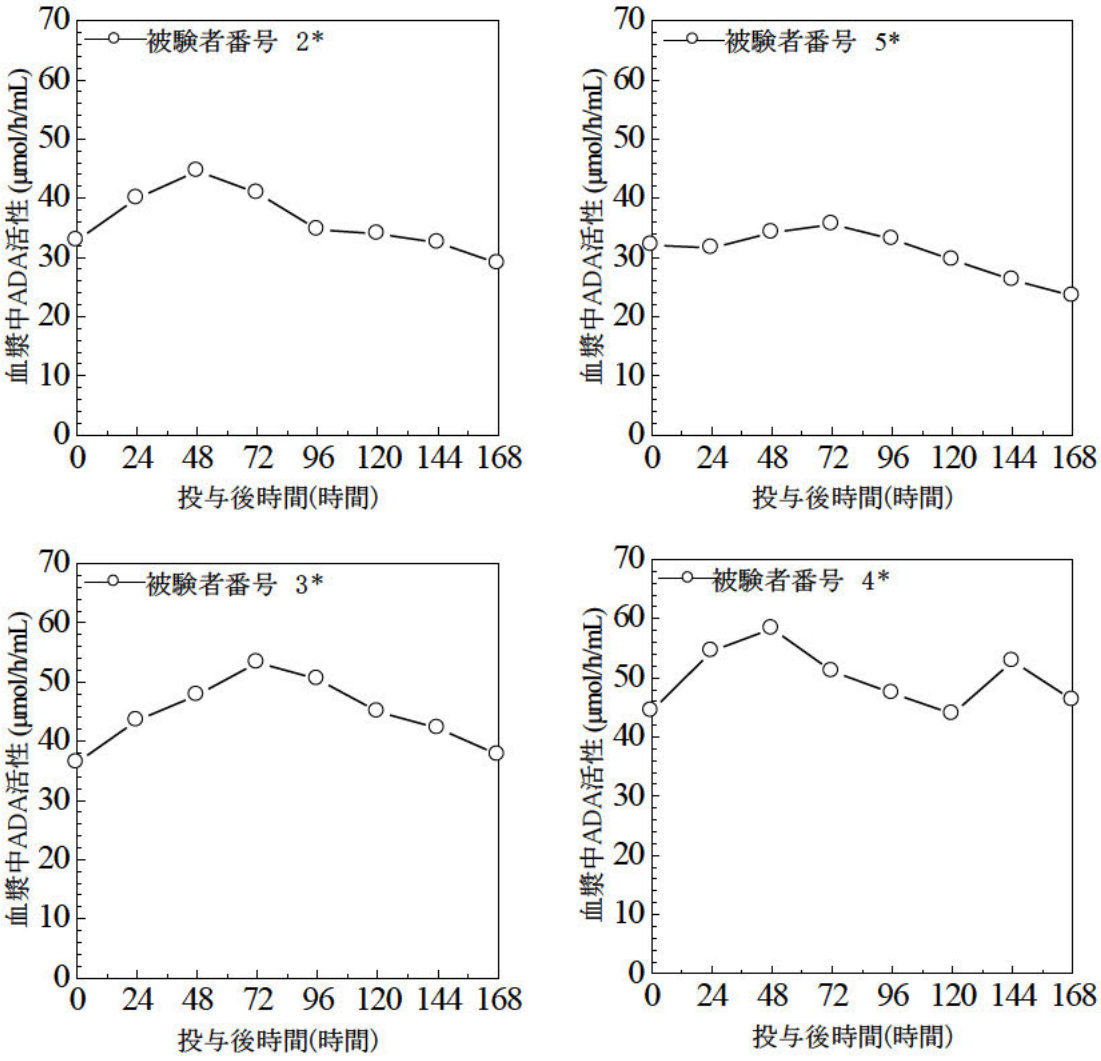


図 2.7.2-5　ADA 欠損症患者に EZN-2279 を反復筋肉内投与したときの定常状態における血漿中 ADA 活性の推移（STP-2279-002 試験）
（被験者番号：2*、3*、4*、5*）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-6　ADA 欠損症患者に EZN-2279 を反復筋肉内投与したときの定常状態における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
変動係数（%）	38.3	21.0	20.9	29.3	23.2	61.9

（2）ADAGEN®の薬物動態との比較

STP-2279-002 試験は米国では既存薬である ADAGEN®との比較を行うと共に EZN-2279 への投与製剤の切り替えを意図した試験である。本邦で ADAGEN®は未承認であるが、EZN-2279 と構造的に類似性が高いことから、本項では本剤の薬物動態の特徴を示す資料として比較解析結果の概略を記す。

本試験では、ADA 活性として ADAGEN® 1500 U は EZN-2279 10 mg に相当することから、同一被験者における ADAGEN®投与から EZN-2279 への切り替えは導入フェーズと同じ酵素活性になるように投与量を設定している。個々の投与量は被験者により異なるため、ここでは ADAGEN®は 1500 U/週、EZN-2279 は 10 mg/週に相当する用量に補正したときの血漿中 ADA 活性値を μmol/h/mL で示し、EZN-2279 と ADAGEN®の薬物動態を比較した。用量補正後の定常状態の血漿中 ADA 活性値の推移を図 2.7.2-6 に示し、薬物動態パラメータを表 2.7.2-7 に示した。

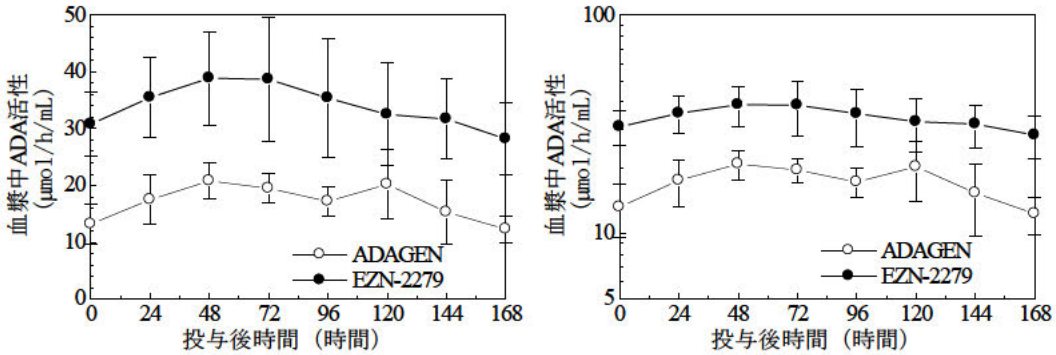


図 2.7.2-6　ADA 欠損症患者に EZN-2279 もしくは ADAGEN®を反復筋肉内投与したときの定常状態における血漿中 ADA 活性値の推移（平均値±標準偏差）（STP-2279-002 試験）
（左図：線形、右図：片対数）
投与量は ADAGEN®: 1500 U /週= EZN-2279: 10 mg /週に相当するよう補正した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-7　ADA 欠損症患者に EZN-2279 もしくは ADAGEN®を反復筋肉内投与したときの定常状態における血漿中 ADA 活性値の薬物動態パラメータ：平均値±標準偏差（中央値）（STP-2279-002 試験）

用量補正 a)した薬物動態パラメータ	EZN-2279	ADAGEN®
AUC_τ (h·μmol/h/mL)	5810 ± 1350 (5710)	2970 ± 399 (2990)
C_{max}(μmol/h/mL)	40.5 ± 9.92 (40.1)	23.9 ± 4.43 (23.9)
C_{trough}(μmol/h/mL)	28.2 ± 6.35 (26.3)	12.3 ± 2.40 (12.6)
t_{max}(h)	59.9 ± 13.9 (60.0)	71.0 ± 33.8 (60.1)
$t_{1/2}$(h)	259 ± 161 (198)	115 ± 62.9 (133)
k_{el}(1/h)	0.00331 ± 0.00144 (0.00354)	0.00833 ± 0.000633 (0.0052)

評価期間：ADAGEN®導入フェーズの PK Week もしくは EZN-2279 の Week T-9.
例数：n=4、ただし ADAGEN®の $t_{1/2}$(h)及び k_{el}(1/h)は被験者番号　2*で適切な消失相が確認できなかったため n=3。
a）投与量補正: ADAGEN® 1500 U / week、EZN-2279 10 mg / week

2.7.2.3.2.4　結論

米国 STP-2279-002 試験における薬物動態評価は頻回採血が可能な 19 歳から 37 歳の 4 例で実施した。ADAGEN®導入フェーズでは有効性（赤血球中 dAXP ≦0.02 μmol/mL 及び血漿中 ADA 活性≧15 μmol/h/mL）を指標に、治療効果の確認された投与量で 4 回目以降の投与時期を PK の評価期と判断して薬物動態を評価した。ADAGEN®の PK は投与直前値と投与 7 日後の血漿中 ADA 活性値がほぼ等しかったことから、同一用量を 3 回以上投与することで定常状態に達すると考える。

続く EZN-2279 の評価フェーズでは EZN-2279 を 1 週間に 1 回筋肉内に連続 6～9 回投与した時（Week T-7～Week T-10）の血漿中 ADA 活性のトラフ値は一定の値を示し、定常状態と考えられた。投与 9 回目（Week T-9）を PK の評価期として薬物動態を解析したところ、4 例の定常状態の薬物動態パラメータはそれぞれ C_{max} が 35.6～58.3 μmol/h/mL、C_{trough} が 23.5～46.2 μmol/h/mL、t_{max} が 47.7～72 時間、AUC_τが 5260～8480 h·μmol/h/mL、$t_{1/2}$ が 145～496 時間（6.0～20.7 日）であった。

ADAGEN®との比較では EZN-2279 の血漿中 ADA 活性値の推移の傾向は ADAGEN®の推移と類似しており、両剤共に投与後約 48 時間で最大 ADA 活性値を示した後、投与後 7 日にはほぼ投与直前値に戻った。一方、EZN-2279 の血漿中 ADA 活性値は ADAGEN®の約 2 倍で推移しており、EZN-2279 の曝露量を反映する薬物動態パラメータ（AUC_τ、C_{max} 及び C_{trough}）は ADAGEN®の約 2 倍の値を示した。EZN-2279 の被験者別の半減期は ADAGEN®より延長しており、SC リンカーへの変更による代謝安定性の効果が示唆された。

2.7.2.4　全試験を通しての結果の比較と解析

ADA 欠損症の患者数は非常に限定されており、本邦の STM-279-301 試験と米国の STP-2279-002 試験が実施されたが、薬物動態解析対象の被験者は日本 2 例、米国 4 例であった。当該 2 試験における薬物動態解析対象者の数に採血条件の制限、両国での治験環境の違いから生じる試験間のプロトコールの違いも考慮すると民族差の検討や母集団 PK モデルによる比較解析は効果的ではない。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本項では STM-297-301 試験と STP-2279-002 試験の結果を用いて日本と米国の PK を比較し、限られた背景情報の中で本剤の PK 特性を考察した。なお、米国申請での解析方針でも、Leadiant 社は FDA との協議（2015 年 12 月 16 日）の結果、厳密な統計解析による比較を行わないことで合意している。

2.7.2.4.1　被験者背景の要約

STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験の試験間の比較に用いた被験者背景の一覧を表 2.7.2-8 に、比較図を図 2.7.2-7 に示す。2 試験の背景を併合すると、男性 4 例、女性 2 例、年齢 16～37 歳、身長 138.1～175.4 cm、体重 21.4～98 kg、BMI 11.2～35.6、投与量は 0.167～0.233 mg/kg 体重であった。全体でほぼ一様に分布しており、両試験間で著しい偏りはみられなかった。

表 2.7.2-8　STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験参加者の人口統計学的データ一覧

被験者番号	試験	性別	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	投与量* (mg)	投与量* (mg/kg 体重)
2*	米国	[redacted]性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	21.36	10.00	0.188
3*	米国	[redacted]性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	17.16	10.20	0.224
4*	米国	[redacted]性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	35.56	19.60	0.200
5*	米国	[redacted]性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	21.29	10.00	0.209
1*	日本	[redacted]性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	19.50	10.02	0.167
2*	日本	[redacted]性	[redacted]	[redacted]	[redacted]	11.22	4.986	0.233
	米国小計	例数	4	4	4	4	4	4
		平均値	26.8	159.2	61.2	23.84	12.45	0.205
		標準偏差	8.3	7.0	24.8	8.05	4.77	0.015
		変動係数 (%)	31.2	4.4	40.5	33.8	38.3	7.4
		最小値	19	150.0	45.6	17.16	10.00	0.188
		中央値	25.5	160.4	50.6	21.33	10.10	0.205
		最大値	37	166.0	98.0	35.56	19.60	0.224
	日本小計	例数	2	2	2	2	2	2
		平均値	20.5	156.8	40.7	15.36	7.51	0.200
		標準偏差	6.4	26.4	27.3	5.85	3.56	0.047
		変動係数 (%)	-	-	-	-	-	-
		最小値	16	138.1	21.4	11.22	4.986	0.167
		中央値	20.5	156.8	40.7	15.36	7.51	0.200
		最大値	25	175.4	60.0	19.50	10.02	0.233
	総合	例数	6	6	6	6	6	6
		平均値	24.7	158.4	54.4	21.02	10.80	0.204
		標準偏差	7.8	13.0	25.1	8.06	4.76	0.024
		変動係数 (%)	31.5	8.2	46.1	38.4	44.1	11.8
		最小値	16	138.1	21.4	11.22	4.986	0.167
		中央値	23.0	160.4	50.6	20.40	10.01	0.205
		最大値	37	175.4	98.0	35.56	19.60	0.233

*：定常状態の薬物動態を評価したときの投与量として記載した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

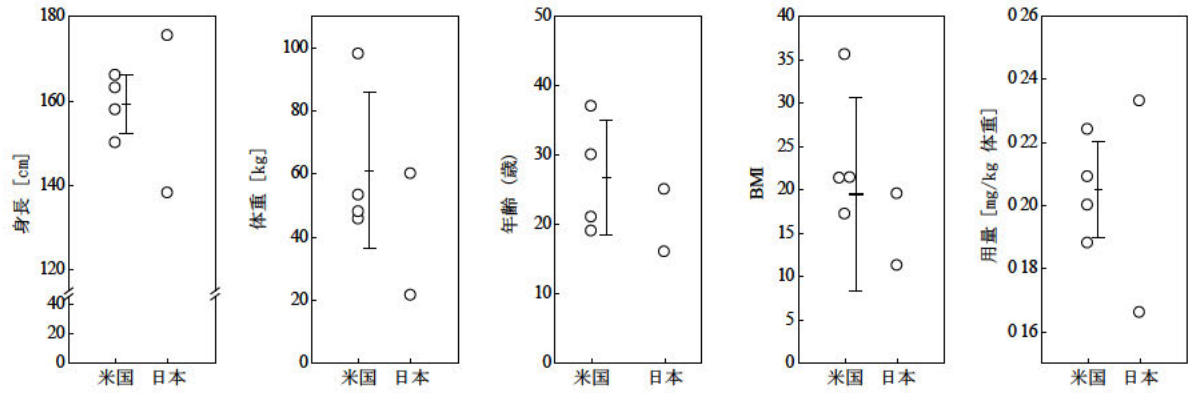


図 2.7.2-7　STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験の被験者背景分布

○：個別プロット、平均値±標準偏差

2.7.2.4.2　薬物動態の比較結果及び考察

（1）定常状態の ADA 活性値の推移の比較

STM-279-301 試験では、血漿中 ADA 活性のトラフ値から推察される定常状態への到達時間は、本剤を同一用量で 4～6 回連続投与した時であった。一方、STP-2279-002 試験では本剤の投与 7 回目（Week-T7）までには定常状態に達していた。これらの試験では ADAGEN® の前治療や本剤の用量調節期間があるため、正確な蓄積係数は求められず厳密な定常状態への到達時期は評価できない。ここでは、それぞれの試験で定常状態と判断された時点での血漿中 ADA 活性値を投与量 0.2 mg/kg 体重相当に用量補正して濃度推移を比較した。用量補正前後の血漿中 ADA 活性値の推移を図 2.7.2-8 に示した。投与量の補正の有無で被験者別の ADA 活性値の序列は変化したものの、全体の推移の範囲は大きく変わらず、若干広がった程度であり、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みられなかった。

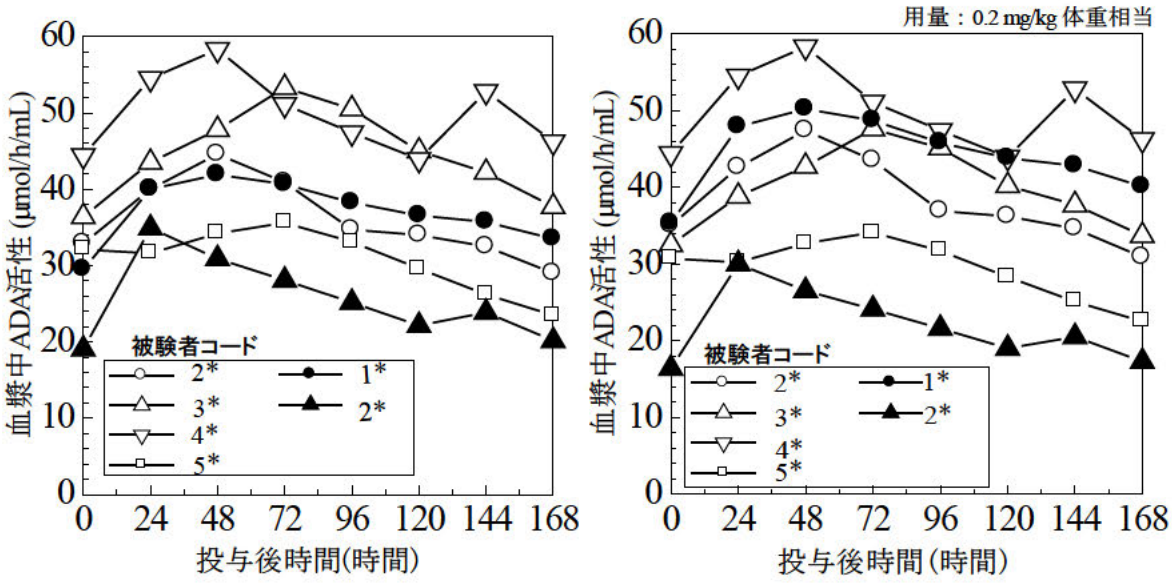


図 2.7.2-8　STM-279-301 試験と STP-2279-002 血漿中 ADA 活性値の推移

左：用量未補正、右：用量 0.2 mg/kg 体重相当に補正

●▲：STM-279-301 試験、○△▽□：STP-2279-002 試験

(2) 定常状態の薬物動態パラメータの比較

次に投与量を 0.2 mg/kg 体重に用量補正したときの薬物動態パラメータの一覧を表 2.7.2-9 に、比較図を図 2.7.2-9 に示す。6 例の定常状態の薬物動態パラメータはそれぞれ AUC_{τ}が 3766～8480 h·μmol/h/mL、C_{max} が 30.0～58.3 μmol/h/mL、C_{trough} が 17.3～46.2 μmol/h/mL、t_{max} が 27.3～72.0 時間、$t_{1/2}$ が 145～496 時間（6.0～20.7 日）であった。例数は非常に少ないが、ほぼ同じ範囲で分布しており、明確な民族差はないと推察された。

本結果では被験者識別コード 2* の曝露は低値を示し、要因として年齢、体重、BMI などが考えられたものの、ほぼ個体差によるばらつきの範囲内であったため、全体の例数が少ないことからも要因を特定することはできなかった。

本剤や ADAGEN®の循環血中の推移と物性から薬物動態は、次のように推測される。水溶性の高分子製剤（分子量＞5000）はリンパ管への選択性を有することが文献より知られており、ゆっくりと循環血に移行した後は血管内に分布すると考えられる [1)]。リンパ液の流速は 1～1.6 mL/kg·h と緩やかであるため、薬物が循環血中で C_{max} に達するには約 1 日～3 日を要したと推察された。循環血に移行した後の薬物は本剤の分子量から血管外に染み出すことは考えにくく、ラット静脈内投与では、その分布容積からほぼ血管内に分布することが示唆されている [2.6.4.3.1.1 項]。実際に STM-279-301 試験の 2 例の分布容積は 0.12 L/kg 及び 0.16 L /kg と小さく、STP-2279-002 試験の血漿中 ADA 活性値の推移のばらつきの範囲を考慮しても限定的と考えられ、循環血中へ移行後、本剤の他組織への分布はほとんどないと考えられた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-9　STM-279-301 試験と STP-2279-002 の薬物動態パラメーター一覧

被験者番号	試験	用量補正した薬物動態パラメータ				
		AUC_τ (h·μmol/h/mL)	C_{max} (μmol/h/mL)	C_{trough} (μmol/h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
2*	米国	6554	47.5	30.9	47.7	219
3*	米国	6822	47.7	33.7	71.9	177
4*	米国	8480	58.3	46.2	48.2	496
5*	米国	5039	34.1	22.5	72	145
1*	日本	7602	50.2	40.1	48	360
2*	日本	3766	30.0	17.3	27.3	227
米国小計	平均値	6724	46.9	33.3	60.0	259
	標準偏差	1410	9.9	9.81	13.9	161
	変動係数（%）	21.0	21.1	29.5	23.1	62.0
	最小値	5039	34.1	22.5	47.7	145
	中央値	6688	47.6	32.3	60.1	198
	最大値	8480	58.3	46.2	72.0	496
日本小計	平均値	5684	40.1	28.7	37.7	293
	標準偏差	2712	14.3	16.14	14.6	94
	変動係数（%）	—	—	—	—	—
	最小値	3766	30.0	17.3	27.3	227
	中央値	5684	40.1	28.7	37.7	293
	最大値	7602	50.2	40.1	48.0	360
総合	平均値	6377	44.6	31.8	52.5	271
	標準偏差	1718	10.6	10.75	17.0	133
	変動係数（%）	26.9	23.7	33.82	32.5	49
	最小値	3766	30.0	17.3	27.3	145
	中央値	6688	47.6	32.3	48.1	223
	最大値	8480	58.3	46.2	72.0	496

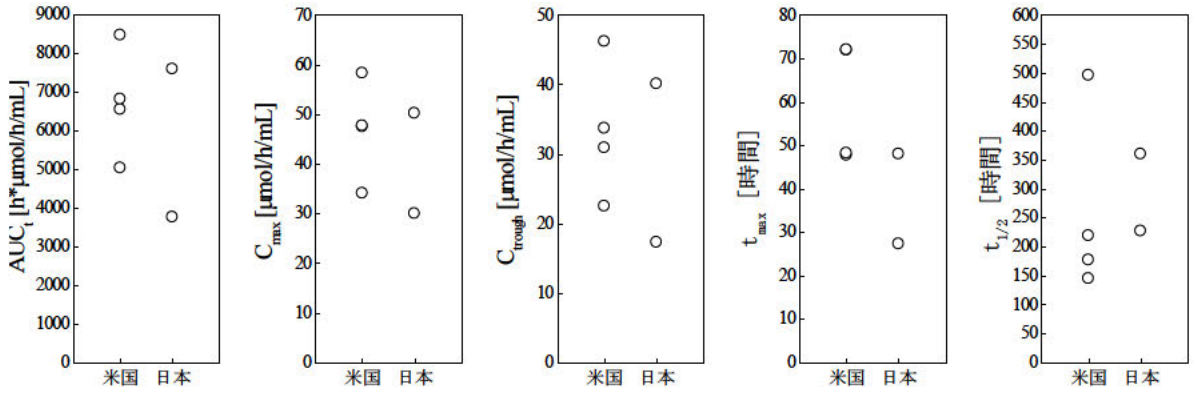


図 2.7.2-9　STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験の薬物動態パラメータの比較（用量 0.2 mg/kg 体重相当）
○：個別プロット

2.7.2.4.3　結論

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、血漿中 EZN-2279 の濃度推移及び薬物動態パラメータを比較した。本剤は投与後、約 2 日（1.1 日～3 日）で最高血漿中濃度を示し、その後の消失は半減期が 1～3 週間と緩やかであった。推移の特徴

から、本剤は投与部位から一度全身循環に移行した後は血管内に分布すると考えられ、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 つの臨床試験の薬物動態に明確な差は見られなかった。

2.7.2.5　特別な試験

2.7.2.5.1　免疫原性

本剤による免疫原性はSTM-279-301 試験及びSTP-2279-002 試験にて安全性評価の一部として実施した。

本邦の STM-279-301 試験では、抗 STM-279 抗体を測定した。4 例の被験者は、本剤投与後 21 週間又は中止時までいずれの時点も陰性の結果であった。そのため、他の測定項目（抗 STM-279 IgM 抗体、中和抗体及び抗 PEG 抗体）は実施していない。

米国の STP-2279-002 試験では、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。

詳細は 2.7.4 項及び 5.3.5.2.2 項 表 16.2.15.1 に記載した。

2.7.2.6　参考文献

1）　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.　4.3-13