レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　臨床的有効性の背景 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1　本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験） 17
2.7.3.2.2　米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験） 25
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 31
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 34
2.7.3.6　有効性の結論 34
2.7.3.7　参考文献 35
2.7.3.8　付録 36

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
ATP	Adenosine TriPhosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	AUC from time zero to time t	最終定量時点までの AUC
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
C_t	Last measurable concentration	最終測定濃度
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
[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
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
NK	Natural killer lymphocyte	NK 細胞
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 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
$t_{1/2}$	Time of elimination half-life calculated as ln(2)/Kel	消失半減期
t_{max}	Time of the maximum drug concentration (obtained without interpolation)	最高血中濃度到達時間
U	Unit	酵素活性の単位 ：毎分 1 μmol の基質を変化することができる酵素量

略号一覧表（製剤・有効成分）

略号	英名	日本語・定義
ADAGEN®	SS-PEG-ADA,PEG-ADA, PEGylated ADA	一般名：pegademase bovine 米国で承認されている（日本では未承認）のADA 欠損症治療薬
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。

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　臨床的有効性の背景

2.7.3.1.1.1　ADA 酵素補充製剤に期待される臨床的有用性

アデノシンデアミナーゼ（Adenosine deaminase：ADA）欠損症は、代謝酵素である ADA が先天的に欠損しているため、多くの患者で致死的な重症複合免疫不全症（Severe combined immunodeficiency：SCID）を発症する[5),12)]。ADA 欠損症患者では 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が引き起こされる[8),10)]。ADA 欠損症患者に ADA 酵素補充製剤を投与することで、血漿中 ADA 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 ADA 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る。

2.7.3.1.1.2　開発の経緯

ウシ腸から抽出した ADA にポリエチレングリコール（PEG）を修飾させ製剤化した ADA 酵素補充製剤の「ADAGEN®」（一般名：Pegademase bovine、PEG-ADA）[2)] は、米国 Food and Drug Administration（FDA）に 1984 年に Orphan Drug として指定された。小児の SCID を伴う ADA 欠損症患者（6 例）を対象とした「ADAGEN®」の臨床試験（Protocol No.：ADA-301）が米国で 1986 年～1987 年（その後も治療継続）に実施され、その有効性及び安全性が認められた[3)]。「ADAGEN®」は ADA-301 試験（1 試験）の結果より、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[1),2),3)]。海外のガイドラインにおいて、ADA 欠損症患者に対しては ADA 酵素補充製剤の投与が推奨されている[12)]。なお、欧州では Compassionate Use にて投与されている。

その後、Leadiant Biosciences,Inc.（以下、「Leadiant 社」）は、遺伝子組換え体である治験成分記号「EZN-2279」の ADA 酵素補充製剤の開発に着手した。EZN-2279 は、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 ADA 類縁体（PEG-rADA）の筋注用製剤である。Leadiant 社が米国で EZN-2279 を開発し、20[redacted]年[redacted]月に FDA に Investigational New Drug（IND）申請して、2014 年 1 月から ADAGEN®投与を受けていた免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（目標症例数 6 例）を対象に EZN-2279 週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）を実施している。2015 年 3 月 19 日に Leadiant 社は、FDA より ADA deficiency in patients with severe combined immunodeficiency に対する EZN-2279 の Orphan drug designation を取得した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に Leadiant 社は FDA と協議し[redacted]ことを合意した。STP-2279-002 試験のデータカットオフ（2017 年 4 月 27 日）時点で、6 例が EZN-2279 を投与し、そのうち 1 例が有害事象発現のため中止したが、5 例は投与を継続していた。EZN-2279 の評価フェーズを完了したのは、第 1 コホートの 3 例であった。2017 年 10 月 24 日に 6 例の中間解析結果に基づき、Leadiant 社は FDA に対し EZN-2279 の Biologics License Application 申請をし、2018 年

10 月 5 日に「成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症（ADA-SCID）」の適応で承認（Full Approval）を取得した。

本邦では ADAGEN®は未承認であり、ADA 酵素補充療法の治療の機会は非常に限られるため、米国で既承認の 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、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®は医療上の必要性が高いと判断された。その後、日本先天代謝異常学会及び帝人ファーマ株式会社は、現在、米国で新たに遺伝子組換え大腸菌由来ウシ ADA（PEG-rADA）製剤が開発されており、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、及び将来的には ADAGEN®から PEG-rADA への供給製剤の切り替えが予測されるため、本邦では ADAGEN®に代わって米国開発中の PEG-rADA を早期に開発することが望ましいと考えた。20[redacted]年[redacted]月に日本先天代謝異常学会は PEG-rADA の開発要望書を追加提出した。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。

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「レブコビ®筋注 2.4 mg」（治験成分記号：STM-279。以下、「本剤」）の導入契約を締結した。2016 年 3 月から帝人ファーマ株式会社は ADA 欠損症を効能・効果の目標として本邦で本剤の第 III 相試験（STM-279-301 試験）に着手した。2018 年 3 月現在、本邦で 4 例の被験者に本剤が投与された。21 週間の評価期間を完了した 3 例及び中止した 1 例の中間解析結果に基づき製造販売承認申請する。

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。

2.7.3.1.1.3　臨床的有効性試験の概観

本申請の臨床データパッケージの有効性は、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）、及び米国の免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の 2 試験の成績に基づいて評価した。試験デザインの概略を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価対象試験一覧

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	有効性解析対象 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：4 例 ［評価期完了 3 例、 中止 1 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
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：6 例 ［評価ﾌｪｰｽﾞ完了 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、 免疫機能 等

a）製造販売承認申請時点における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 で安全性、薬物動態及び有効性を評価する。その評価後、第 2 コホートの 3 例を登録する。

（1）試験目的

1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

日本人の ADA 欠損症患者を対象とした STM-279-301 試験は、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした。

2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

米国人の ADAGEN®投与を受けていた免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象とした STP-2279-002 試験は、EZN-2279 の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした。主要評価は、ADAGEN®を投与した後、EZN-2279 に切り替え、EZN-2279 投与開始 15、17、19、21 週後の全赤血球中 dAXP トラフ値低下により解毒代謝が達成した被験者割合を評価することを目的とした。解毒代謝の達成は赤血球中 dAXP 0.02 μmol/mL 以下と定義した。

（2）試験デザイン

1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

重篤な ADA 欠損症患者に対し倫理的にプラセボ対照試験の実施は困難であると考え、非盲検非対照とし、被験者の無作為化は実施しなかった。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。また、評価期（用量調節期と用量維持期）における投与開始 21 週後の投与前後を比較評価し、その後は継続投与期として製造販売承認日まで本剤を継続投与する試験デザインとした。

製造販売承認申請時点では、データカットオフ（2016 年 10 月 20 日）までの評価期のデータにて評価した。

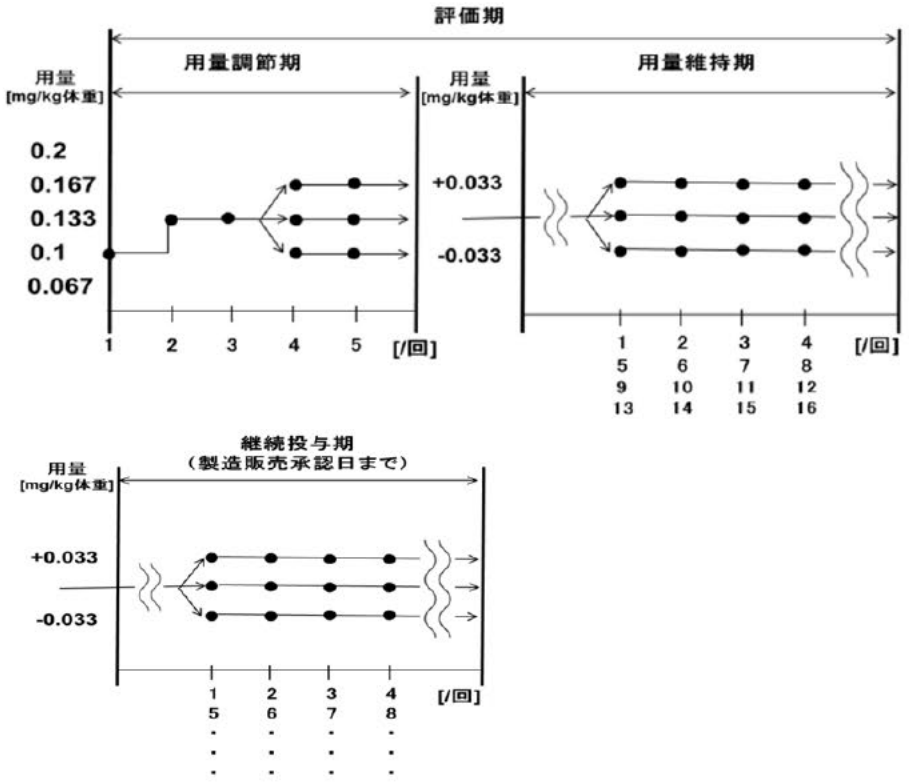


図 2.7.3.1-1　STM-279-301 試験の試験デザイン

2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

米国では ADA 欠損症に対する ADAGEN®の有効性及び安全性の情報が蓄積されていることを踏まえ、導入フェーズとして ADAGEN®を 3 週間以上投与した後、薬剤を切替え、評価フェーズとして等価の EZN-2279 を 21 週間投与する一方向クロスオーバーデザインとした。その後、維持フェーズとして EZN-2279 を継続投与し観察する 3 期から成る非盲検非対照の試験デザインとした。



図 2.7.3.1-2　STP-2279-002 試験の試験デザイン

（3）各試験における対象患者

各試験における主な選択基準表及び除外基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

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。

- 診断基準

  STM-279-301 試験では、ADA 欠損症と診断された被験者を選択した。本邦では、ADA 欠損症は指定難病の「原発性免疫不全症候群」に分類される。ADA 欠損症の診断基準を表 2.7.3.1-3 に示す。

- 患者の重症度

  ADA 欠損症と診断され、酵素補充療法を必要とした患者を対象としたため、重症度は設定しなかった。ADAGEN®の投与を受けている患者あるいは ADAGEN®の投与を受けていない患者、ADA 活性及び dAXP 値が安定している患者あるいは安定していない患者のいずれも登録可能とした。

- 患者の年齢

  ADAGEN®の投与実績を参考に、発症直後からすべての年齢の患者が投与可能となるよう年齢制限は設定せず、成人及び小児の ADA 欠損症患者に対する本剤投時の評価を行った。

- 除外基準

  血小板減少症では筋肉注射を行うと、筋肉内に血腫を形成し疼痛をきたす恐れがあるため、血小板減少患者は除外した。

- 目標被験者数

  ADA 欠損症は極めて稀な疾患であるため、実行可能性を考慮して 2 例（2 例の組入れ後、製造販売承認日まで新たな被験者の組入れを可とした）と設定した。統計学的な算出は行っていない。

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、ADA 欠損症に関する検査値が安定している血漿中 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。

- 診断基準

  海外では、ADA 欠損症は「Primary combined antibody and cellular immunodfoencies の Severe combined immunodeficiency」に分類されている [12)]。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し、新生児よりリンパ球数が著減（< 500/mm^3）であり、T、B、NK 細胞数は著減である。国際的な診断基準の定義はないが、遺伝子検査、ADA 活性値及び臨床所見に基づ

き診断している点は国内外共通である。

- 選択基準

ADAGEN®による治療中で、臨床症状が安定している患者を対象とし、遺伝子治療を受けた、又は造血幹細胞移植を受けたが ADAGEN®治療を必要とする患者は適格とした。

- ADAGEN®投与

ADAGEN®を導入フェーズで投与し、EZN-2279 投与前の血漿中 ADA 活性トラフ値（≥15 μmol/h/mL）及び全赤血球中 dAXP トラフ値（≤0.02 μmol/mL）が安定している患者が EZN-2279 投与に移行した。

- 目標被験者数

ADA 欠損症は出生児 20 万～100 万人に 1 人と推定される[7),9)] 極めて稀な疾患であるため、世界の全 ADA 欠損症患者人口の 5%以上及び米国の全患者人口の 10%から 6 例と設定した。

表 2.7.3.1-2　各試験における主な選択基準表及び除外基準

試験区分	本邦の第 III 相試験	米国の第 III 相試験
試験番号	STM-279-301	STP-2279-002
主な選択基準 診断基準	（1）ADA 欠損症と診断された患者 過去に遺伝子診断により ADA 欠損症と診断された患者、又は治験責任医師が臨床症状及び ADA 活性により ADA 欠損症と診断した患者。 （2）治験責任医師が酵素補充療法を必要と判断した患者	・免疫不全症を伴う ADA 欠損症と診断された患者 ・ADAGEN®による治療中で、臨床症状が安定している患者。過去に遺伝子治療を受けた、又は造血幹細胞移植を受けたが ADAGEN®治療を必要とする患者は適格である。ADAGEN®の投与量が治験開始前に少なくとも 6 ヵ月間、安定している者。
重症度	（設定なし）	ADAGEN®導入フェーズ中に下記のいずれも満たす者： a. ADAGEN®の導入フェーズ中、血漿中 ADA 活性トラフ値 ≥15 μmol/h/mL b. 血中のトラフサンプルにおいて、赤血球中 dAXP ≤0.02 μmol/mL
主な除外基準 除外疾患	・重度の血小板減少症（血小板数が 50 x 10^9/L 未満）の患者	・重度の血小板減少症（血小板数 <50 × 10^9/L）
スクリーニング	・妊娠又は授乳中の患者 ・妊娠可能な女性のうち、同意取得時から継続投与期の終了時までの間、コンドームを用いた適切な避妊の合意が得られない患者	・免疫抑制剤治療を必要としている自己免疫疾患患者 ・スクリーニング期間中、中和抗- ADAGEN®抗体を認めた患者 ・現在、免疫不全を伴う ADA 欠損症のための他の治療プロトコールを実施している患者 ・治験開始 30 日以内に、治験薬を投与する他の治験に参加している者 ・本治験期間中に遺伝子治療が予定されている者 ・妊娠している女性 ・授乳中の女性 ・FDA が承認した避妊方法を行っていない妊娠の可能性のある女性 等

表 2.7.3.1-3　本邦における ADA 欠損症の診断基準

［http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089892.pdf］

本邦における ADA 欠損症の診断基準
1. 通常生後数ヶ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。 2. 男児、女児いずれにも発症する。 3. 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 4. PHA 幼若化反応が正常の 10%未満 5. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からの 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。 6. 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。 7. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などの ADA 活性が低下 8. 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。

（4）用法・用量

各試験における主な用法・用量を表 2.7.3.1-4 に示す。

1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

ADA 欠損症に対する ADAGEN®の有効性及び安全性は、既に海外で報告されているため、本邦では ADAGEN®の用法・用量を踏まえて設定した［表 2.7.3.1-4］。本邦では、ADAGEN®による治療の有無に関わらず、患者が適切な投与量を投与できるよう用量調節期を設定した。用量調節期は、ADAGEN®の米国での常用量（30 U/kg 体重）に相当する STM-279 0.2 mg/kg 体重に到達できる期間として設定した。

また、STM-279 の用量は、赤血球中 dAXP 及び血清中 ADA 活性値を指標として赤血球中 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、又は ADA 欠損症患者の臨床症状も勘案して用量調節を可能とした。

dAXP の用量調節基準は、ADAGEN®の添付文書より ADAGEN®の治療による基準値として赤血球中 dATP 0.005~0.015 μmol/mL の規定があることから、STP-2279-002 試験で設定された基準値に準じて赤血球中 dAXP 0.02 μmol/mL 以下を設定した。また、米国での測定である赤血球中 dAXP 結果が入手できない場合を想定し、本邦での測定である血中 dAXP の測定結果を使用することを許容した。

ADA 活性の用量調節基準は、ADAGEN®の添付文書に ADAGEN®の治療による基準値として血漿中 ADA 活性 15～35 μmol/h/mL の規定があることを参考とした。STP-2279-002 試験で設定された血漿中 ADA 活性の基準値 15 μmol/h/mL（American International Biotechnology LLC 測定）が、本邦で測定できる血清中 ADA 活性 1100 U/L（株式会社ビー・エム・エル測定）に相当することを確認し、血清中 ADA 活性 1100 U/L 以上と設定した。なお、用量調節期において、被験者の合併症又は ADA 欠損症に関連する臨床症状（肺、肝臓、腎臓、脳への感染症など）の病期、重篤性などを慎重に検討した上で、赤血球中 dAXP をより短期間で低下させることが重要であり、用量が十分でないと治験責任医師が判断した場合、用量を変更することを許容した。重篤な状態にある被験者に対しては、用量調節期の用量は、0.4 mg/kg 体重/週を最大とした。用

量が 0.2 mg/kg 体重/週を超える場合、連日投与を避け間隔を空け週 2 回に分けて投与を行った。

＜用量調節期の用量変更基準＞

i）赤血球中 dAXP*が 0.02 μmol/mL を超える

ii）血清中 ADA 活性が 1100 U/L 未満

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

iv）安全性への懸念

用量維持期は、ADAGEN®の米国での投与量を参考に、赤血球中 dAXP 及び血清中 ADA 活性値を指標として、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、又は ADA 欠損症患者の臨床症状も勘案して用量調節を可能とし、0.233 mg/kg 体重以上の用量での調節を許容した。継続投与期も有効性及び安全性を考慮し、0.233 mg/kg 体重以上の用量での調節を許容した。

＜用量維持期の用量変更基準＞

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

ii）直近 2 回の血清中 ADA 活性が 1100 U/L 未満

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

iv）安全性への懸念

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

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）

登録後、導入フェーズで ADAGEN®を週 1 回筋肉内注射して赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性値が安定した後、EZN-2279 を投与した。ADAGEN®の維持用量で赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 μmol/mL 以下及び血漿中 ADA 活性トラフ値 15 μmol/h/mL 以上に維持の基準に適合した場合に、EZN-2279 投与に移行した。導入フェーズの ADAGEN®の投与量から EZN-2279 の投与量を換算し、ADAGEN®と等価の EZN-2279 を週 1 回筋肉内注射した。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。

表 2.7.3.1-4　各試験における用法・用量

試験区分	本邦の第 III 相試験	米国の第 III 相試験
試験番号	STM-279-301	STP-2279-002
用法・用量	STM-279 を週 1 回筋肉内注射する。 用量は、0.067～0.2 mg/kg 体重とし、規定時に 0.033 mg/kg 体重の用量の増減を行う。なお、投与液量が多く、1 回での投与が難しい場合は、週 2 回に分けて投与することを許容する。 （1）評価期：用量調節期と用量維持期で構成される。 1）用量調節期：STM-279 を週 1 回、計 5 回投与する。 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患者は、1 回目の投与は 0.1 mg/kg 体重、2 及び 3 回目は 0.133 mg/kg 体重を投与する。 同意取得時以前 4 週間以内に ADAGEN®による治療を受けた患者は、直近の ADAGEN®投与量に基づき下記の換算式を用い 1～3 回目の用量を決定する。 換算式：STM-279 用量(mg/kg 体重) = ADAGEN® 用量（U/kg 体重）×1 mg STM-279/ 150 U ADAGEN® 4 及び 5 回目は「用量調節期の用量変更」に従って用量を決定する。 用量調節期の用量変更： 治験責任医師は、用量調節期の 3 回目又は 5 回目の投与後、以下の項目を確認する。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する。 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 2）用量維持期：STM-279 を週 1 回、計 16 回投与する。 維持用量（0.067～0.2 mg/kg 体重）で投与する。 用量維持期の用量変更 治験責任医師は、用量維持期の 4 回目、8 回目又は 12 回目の投与後、以下の項目を確認する。i）から iv）のいずれかに該当する場合、5 回目、9 回目又は 13 回目の用量変更の必要性を判断する。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 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。	1）導入フェーズ： ADAGEN®を少なくとも 3 週間 7 日ごとに筋肉内注射する。赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性値により投与量を調節する。維持用量で赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 µmol/mL 以下及び血漿中 ADA 活性トラフ値 15 µmol/h/mL 以上を 2 週間維持できた場合、EZN-2279 を投与する。 2）評価フェーズ： EZN-2279 単一用量を少なくとも 21 週間 7 日ごとに筋肉内注射する。切り替え時は導入フェーズの ADAGEN®の投与量から EZN-2279 投与量を換算し、その用量を 21 週間投与する。 ENZ-2279 dose（mg/kg 体重）＝ ADAGEN® dose （U/kg 体重） ×1 mg EZN-2279/ 150 U ADAGEN® 3）維持フェーズ： 評価フェーズ完了後、EZN-2279 投与開始後 22 週より維持フェーズに参加することができる。EZN-2279 単一用量を承認時まで投与する。最初の患者はおよそ 3 年間、最後の患者は 2 年間治療を受ける予定である。

表 2.7.3.1 4　各試験における用法・用量（続き）

試験区分	本邦の第 III 相試験	米国の第 III 相試験
試験番号	STM-279-301	STP-2279-002
用法・用量	（2）継続投与期：評価期を終了後、製造販売承認日まで STM-279 を週 1 回継続投与する。 治験責任医師は、評価期に得られた情報に基づき、維持用量（0.067～0.2 mg/kg 体重）を判断する。原則として 4 回の投与を行った時点で有効性及び安全性を考慮し、用量変更の必要性を判断する。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。 *：赤血球中 dAXP 測定結果が入手できない場合、血中 dAXP の結果を使用することを許容する。	

（5）併用禁止・併用制限

治験薬の有効性への評価に影響を及ぼす可能性があるため、また、本治験薬と併用に関する安全性が確立していないと考えられるため、表 2.7.3.1-5 の併用薬剤を禁止し、併用薬及び併用療法を制限した。

STM-279-301 試験では、ビダラビンは ADA の基質であり、また、ペントスタチンは ADA の阻害剤であるため、本治験薬に影響を与えるため設定した。

表 2.7.3.1-5　各試験における併用禁止薬剤及び併用禁止療法

試験区分	本邦の第 III 相試験	米国の第 III 相試験
試験番号	STM-279-301	STP-2279-002
併用禁止・併用制限	（1）併用禁止薬 下記の薬剤は、同意取得時から継続投与期の終了時まで使用を禁止する。 1）ビダラビン、2）ペントスタチン （2）併用制限薬、併用制限療法 下記の薬剤及び療法は、同意取得時から評価期終了時まで使用又は実施を禁止する。 1）ADAGEN®、2）造血幹細胞移植、 3）遺伝子治療、4）他の治験薬	Vidarabine、2' -deoxycoformycin、また、ADA 欠損症に対する直接的な治療は禁止する。

（6）有効性評価項目

1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験とを比較考察できるように、有効性評価項目を設定した。STM-279-301 試験は、赤血球中 deoxyadenosine nucleotide（dAXP）、血中 dAXP、血漿中 ADA 活性値、血清中 ADA 活性値、免疫機能等を評価項目に採用し、有効性を総合的に評価するため主要評価項目は設定しなかった。

赤血球中 dAXP は、ADA 欠損症の様々な障害を引き起こしている原因が、ADA の基質であるデオキシアデノシンがリン酸化した dAXP であり、有効性の評価で重要なマーカーと考えられるため設定した。さらに、STM-279 の用量を判断するために設定した。本邦の株式会社新日本科学で測定する血中 dAXP は、同じ時点で米国にて測定する赤血球中 dAXP と測定結果を比較するために設定した。

血漿中 ADA 活性は、STM-279 の薬物動態、ADA 酵素が補充されていることの確認、及び同じ時点で本邦にて測定する血清中 ADA 活性の結果と比較するために設定した。本邦の株式会社ビー・エム・エルで測定する血清中 ADA 活性は、STM-279 の用量を判断するために設定した。

2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

STP-2279-002 試験は、ADA 患者における赤血球中 dAXP を主要評価項目に採用した。ADA 欠損症患者における ADA 酵素補充療法は解毒代謝の達成を目的としており、重要な目標の 1 つは dAXP トラフ値が 0.02 µmol/mL 以下を保つことである。

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に示した。

表 2.7.3.1-6　各試験の有効性評価項目

試験区分	本邦の第 III 相試験	米国の第 III 相試験
試験番号	STM-279-301	STP-2279-002
有効性評価項目	（1）赤血球中 deoxyadenosine nucleotide（dAXP）のトラフ値 （2）血中 dAXP のトラフ値 （3）血漿中 ADA 活性のトラフ値 （4）血清中 ADA 活性のトラフ値 （5）免疫機能： ・リンパ球数 ・リンパ球サブセット： ・CD3+ (Mature T cells) - Percent and Absolute ・ CD3+ CD8+ (Suppressor T Cells) - Percent and Absolute ・CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Percent and Absolute ・ CD (16+56)+ (Natural Killer Cells) - Percent and Absolute ・CD19+ (B Cells) - Percent and Absolute ・Absolute Lymphocytes (CD45+) ・%CD4 (Helper Cells) / %CD8 (Suppressor T Cells) ・免疫グロブリン量：IgG、IgA、IgM （6）臨床所見：身長、体重	（1）主要評価項目： EZN-2279 投与開始 T-15、T-17、T-19、及び T-21 週の全赤血球中 dAXP トラフ値より、解毒代謝が達成した被験者割合。解毒代謝の達成は全赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 µmol/mL 以下と定義する。 （2）副次評価項目： 1）血漿中 ADA 活性トラフ：EZN-2279 投与開始 T-15、T-17、T-19、及び T-21 週に評価する。適切な ADA 活性トラフ値は、≥15 µmol/h/mL と定義する。 2） 維持フェーズにおける赤血球中 dAXP トラフ値及び血漿中 ADA 活性トラフ値：EZN-2279 の維持フェーズで得られたサンプルを評価する。 3） 維持フェーズにおける免疫機能の評価： •リンパ球絶対数 • fluorescence-activated cell sorter (FACS)による B、T、及び NK リンパ球サブセット CD3+ (Mature T cells) - Percent and Absolute CD3+ CD8+ (Suppressor T Cells) - Percent and Absolute CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Percent and Absolute CD (16+56)+ (Natural Killer Cells) - Percent and Absolute CD19+ (B Cells) - Percent and Absolute リンパ球絶対数(CD45+) %CD4 (Helper Cells) / %CD8 (Suppressor T Cells) • 免疫グロブリン濃度 (IgA, IgG, IgM) 4） 臨床症状： • 感染：臨床徴候又は微生物学的検査陽性と定義する。 • 入院：入院の発生と入院期間について、EZN-2279 評価フェーズと治験開始前 6 ヵ月を比較する。 • 成長：EZN-2279 維持フェーズの終了時までの対年齢身長比、及び対年齢体重比 Z-scores を評価する。 ・生存：EZN-2279 評価フェーズの終了時、EZN-2279 維持フェーズの終了時に評価する。

（7）観察期間

1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

評価期は、本剤投与開始日から投与開始 21 週後に設定した。評価時期は、STP-2279-002 試験と合わせ投与開始 21 週後とした。

継続投与期は、本邦では ADA 欠損症治療薬がないため、製造販売承認日まで実施することとした。

2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

導入フェーズとして、ADAGEN®投与期を 3 週以上に設定した。ADAGEN®の導入フェーズ中に、血漿中 ADA 活性トラフ値 ≥15 μmol/h/mL、全赤血球中 dAXP トラフ値 ≤0.02 μmol/mL に適合した被験者を EZN-2279 投与の評価フェーズに移行した。

評価フェーズは、EZN-2279 投与開始日から投与開始 21 週後に設定した。

維持フェーズは、その後、第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで設定した。

（8）解析対象集団

STM-279 あるいは EZN-2279 を投与した被験者を有効性の解析対象集団とした。

各試験の有効性評価対象被験者数を表 2.7.3.1-1 示した。

（9）解析方法

各試験の解析方法を表 2.7.3.1-7 に示した。

表 2.7.3.1-7　各試験における主要な解析方法

試験区分	本邦の第 III 相試験	米国の第 III 相試験
試験番号	STM-279-301	STP-2279-002
主要な解析方法	解析対象例数が 2 例までの場合は、有効性評価、安全性評価、及び薬物動態評価の各結果については一覧表で示し、更に必要に応じて推移図も作成する。 解析対象例数が 3 例以上の場合はそれらに加え、集団としての解析を行う。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う。有害事象及び副作用については、発現例数及び発現件数の集計、並びに発現率の算出を行う。また、薬物動態に関しては、必要な薬物動態パラメータの算出も行う。 なお、申請時は、被験者 2 例の評価期のデータを示す予定である。	被験者のベースラインをコントロールとして評価する。 有効性の解析： • 主要評価項目は全赤血球中 dAXP トラフ値により、解毒代謝が達成した被験者割合である。解毒代謝は dAXP トラフ値が 0.02 μmol/mL 以下達成及び維持と定義する。 • 副次的評価は、データをリストし、図表を作成し、記述統計量を算出する：血漿中 ADA activity トラフ値≥15 μmol/h/mL の被験者割合。リンパ球数、B、T、及び NK リンパ球サブセット、免疫グロブリン濃度、感染発現、入院の発生及び入院期間、成長、生存。 薬物動態の解析： PK パラメータ（C_{max}、C_{trough}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、kel、$t_{½}$）及び血漿レベルの時間的推移を被験者毎に算出する。平均、標準偏差、変動係数、中央値、最大、最小の記述統計量を算出する。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本剤の有効性に関して実施した試験の一覧は表 2.7.3.1-1 及び付録表 2.7.3.8-1 に示す。結果を含む一覧は付録表 2.7.3.8-2 に示す。

2.7.3.2.1　本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

［5.3.5.2.1 項］

STM-279-301 試験は、ADA 欠損症患者を対象に本剤を週 1 回筋肉内注射した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、非盲検非対照の投与前後比較の試験デザインである。評価期の投与開始 21 週後（2016 年 10 月 20 日）にデータカットオフした。

（1）被験者の内訳

評価期における被験者の内訳を表 2.7.3.2-1 に示す。同意を取得し本試験に登録した被験者は 4 例であった。4 例中 3 例は評価期の全 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。治験薬の投与を受けた 4 例を有効性と安全性を解析対象とした。

表 2.7.3.2-1　評価期における被験者の内訳（STM-279-301 試験）

試験番号	STM-279-301 試験
試験デザイン	非盲検・非対照
登録	4 例
治験薬投与	4 例
完了（投与開始 21 週）	3 例
中止 [1)]	1 例
有効性解析対象	4 例

1）その他、上記以外の理由により、治験の継続が不能又は不適であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合

（2）人口統計学的特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-2 に示す。

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

表 2.7.3.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（STM-279-301 試験）

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

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 16.2.4-7、表 16.2.4-8）

（3）本剤の投与量

本剤の投与開始 21 週後までの投与量を表 2.7.3.2-3 に示す。成人被験者 2 例の投与開始 21 週後の本剤投与量は 0.167 から 0.267 mg/kg 体重、週 1 回投与であった。乳児被験者 1 例の投与開始 21 週後の本剤投与量は 0.233 mg/kg 体重、週 1 回投与であった。中止した乳児被験者 1 例は極めて状態が悪かったため 0.2 mg/kg 体重/回、週 2 回を投与し、107 日目に中止した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-3　評価期における本剤の投与量（STM-279-301 試験）

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）

（4）有効性評価項目

1）dAXP

投与開始21週後までの赤血球中dAXP トラフ値を表2.7.3.2-4、図2.7.3.2-1に示す。なお、赤血球中 dAXP の測定場所について、被験者識別コード 1* は[redacted]（以下：「[redacted]」）にて測定した。被験者識別コード 2* はスクリーニングから用量調節期 3 回目まで[redacted]（以下：「[redacted]」）にて測定し、その後は[redacted]にて測定した。

赤血球中 dAXP濃度は 2 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®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。

投与開始21週後までの血中dAXP トラフ値を表 2.7.3.2-5、図 2.7.3.2-2 に示す。なお、

*新薬承認情報提供時に置き換え

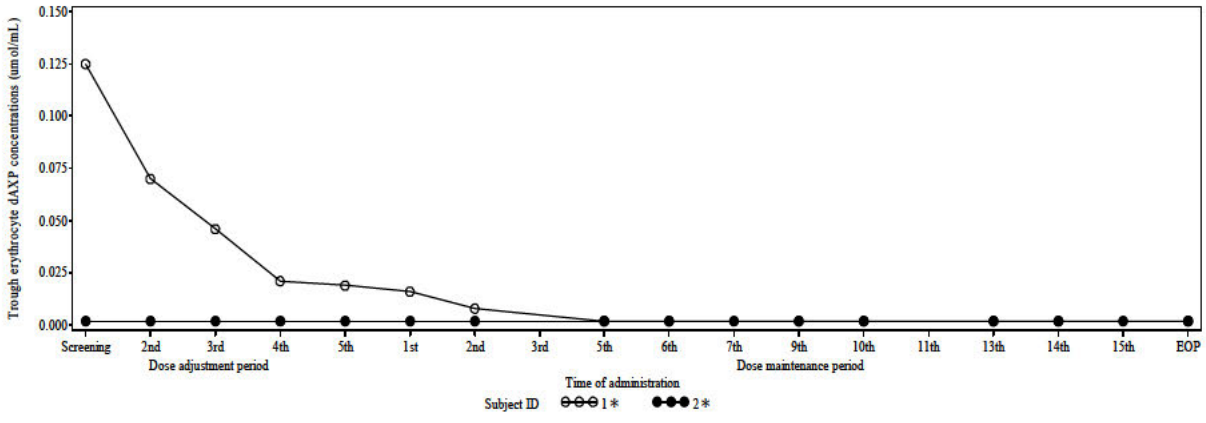
血中 dAXP は株式会社新日本科学にて測定した。

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 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。

表 2.7.3.2-4　投与開始 21 週後までの赤血球中 dAXP トラフ値（STM-279-301 試験）

赤血球中 dAXP トラフ値	被験者識別コード 1*	被験者識別コード 2*
測定時期	実測値（μmol/mL）	実測値（μmol/mL）
スクリーニング時	0.125	<0.002
用量調節期：		
2 回目（Day8）	0.070	<0.002
3 回目（Day15）	0.046	<0.002
4 回目（Day22）	0.021	<0.002
5 回目（Day29）	0.019	<0.002
用量維持期：		
1 回目（Day36）	0.016	<0.002
2 回目（Day43）	0.008	<0.002
5 回目（Day64）	<0.002	<0.002
6 回目（Day71）	<0.002	<0.002
7 回目（Day78）	—	<0.002
9 回目（Day92）	<0.002	<0.002
10 回目（Day99）	<0.002	<0.002
13 回目（Day120）	<0.002	<0.002
14 回目（Day127）	<0.002	<0.002
15 回目（Day134）	—	<0.002
End of Phase（Day148）	<0.002	<0.002

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-1）



EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.3.2-1　赤血球中 dAXP のトラフ値の実測値推移（STM-279-301 試験）

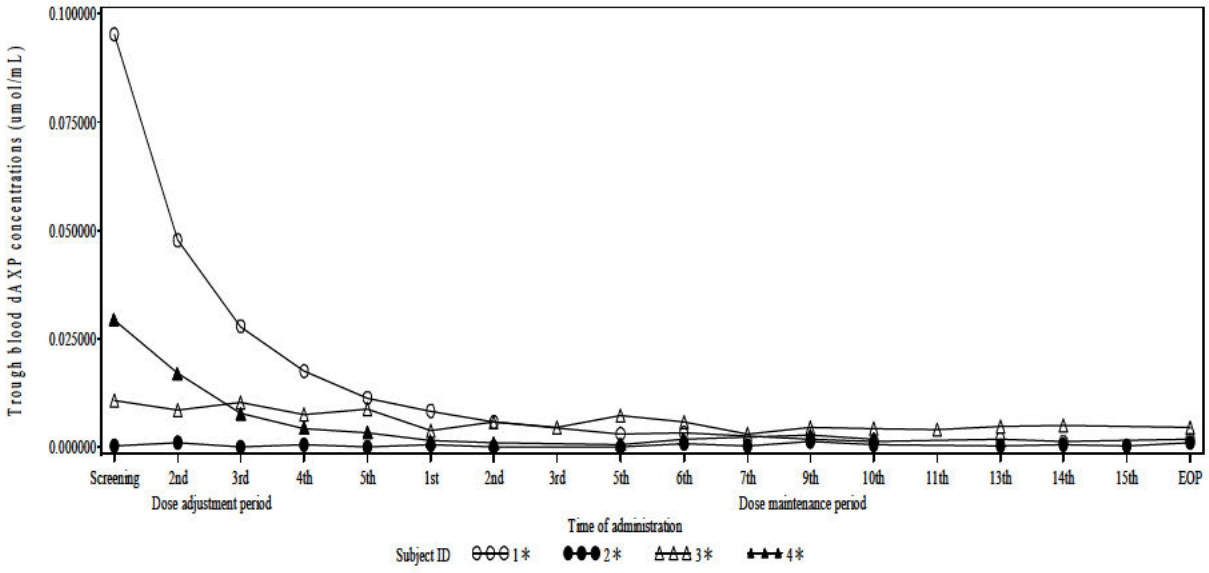
引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-1）

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-5　投与開始 21 週後までの血中 dAXP のトラフ値（STM-279-301 試験）

血中 dAXP トラフ値	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*
測定時期	実測値（μmol/mL）	実測値（μmol/mL）	実測値（μmol/mL）	実測値（μmol/mL）
スクリーニング時	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293
用量調節期：				
2 回目（Day8）	0.0477	0.00102	0.00861	0.017
3 回目（Day15）	0.0279	0	0.0102	0.00775
4 回目（Day22）	0.0176	0.000474	0.00745	0.00429
5 回目（Day29）	0.0114	0	0.0087	0.00329
用量維持期：				
1 回目（Day36）	0.00838	0.000635	0.00391	0.00147
2 回目（Day43）	0.00584	0	0.0057	0.00102
3 回目（Day50）	—	—	0.00463	—
5 回目（Day64）	0.00303	0	0.00726	0.000609
6 回目（Day71）	0.0032	0.000677	0.0058	0.0019
7 回目（Day78）	—	0.000323	0.00295	—
9 回目（Day92）	0.0018	0.00141	0.00447	0.00267
10 回目（Day99）	0.00135	0.000614	0.00432	0.00189 a)
11 回目（Day106）	—	—	0.0041	—
13 回目（Day120）	0.00189	0.000335	0.00478	—
14 回目（Day127）	0.00117	0.00064	0.00506	—
15 回目（Day134）	—	0.000328	—	—
End of Phase（Day148）	0.00167	0.00114	0.00449	—

-：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 11.4-2）



EOP:At the end of the evaluation phase

図 2.7.3.2-2　血中 dAXP のトラフ値の実測値推移（STM-279-301 試験）
引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-2）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2）ADA 活性

投与開始21週後までの血漿中ADA活性トラフ値を表 2.7.3.2-6、図 2.7.3.2-3 に示す。なお、血漿中 ADA 活性の測定場所について、被験者識別コード 1*　はスクリーニングから用量維持期 2 回目まで、被験者識別コード 2* は用量維持期 7 回目まで [redacted] にて測定し、その後は [redacted] にて測定した。

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。

投与開始 21 週後までの血清中 ADA トラフ値を表 2.7.3.2-7、図 2.7.3.2-4 に示す。

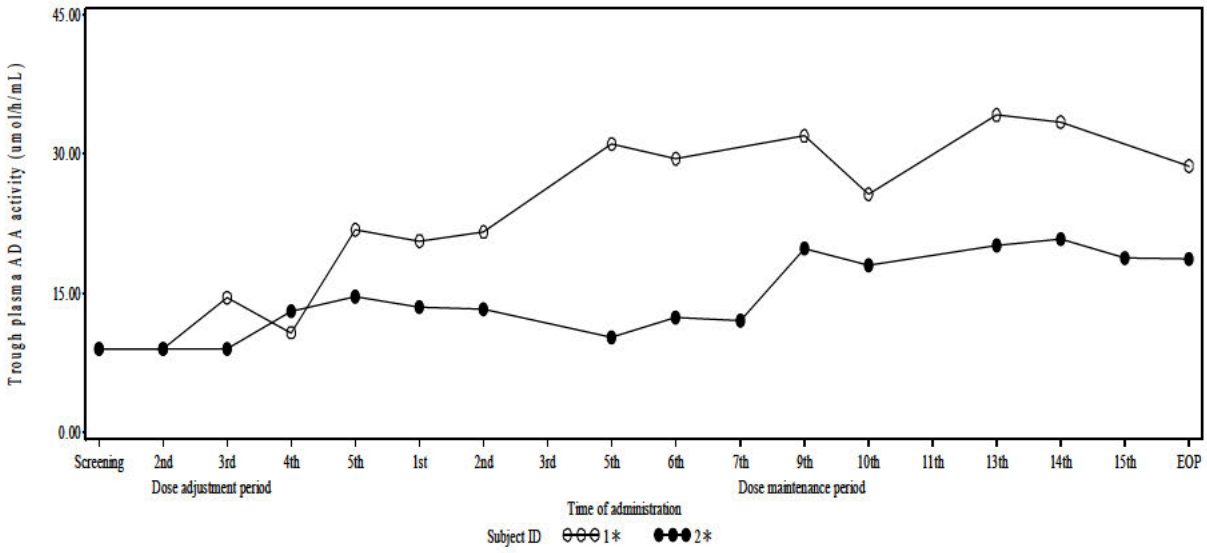
血清中 ADA 活性は [redacted] にて測定した。血清中 ADA 活性は、スクリーニング時に 3 例で測定した。測定した 3 例いずれも ADAGEN®治療による血漿中 ADA 活性の基準値 15 μmol/h/mL に相当する 1100 U/L 未満であった。治験薬投与開始後血清中 ADA 活性のトラフ値は、ADAGEN®投与 1 日後にスクリーニング検査を実施した 1 例を除き徐々に上昇した。その後、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®による治療を受けていなかった 2 例の被験者では、1 例は用量調節期投与 3 回目に、他の 1 例は用量調節期投与 5 回目にそれぞれ 1100 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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-6　投与開始 21 週後までの血漿中 ADA 活性のトラフ値（STM-279-301 試験）

血漿中 ADA 活性トラフ値	被験者識別コード 1*	被験者識別コード 2*
測定時期	実測値 (μmol/h/mL)	実測値 (μmol/h/mL)
スクリーニング時	<9.0	<9.0
用量調節期：		
2 回目（Day8）	<9.0	<9.0
3 回目（Day15）	14.51	<9.0
4 回目（Day22）	10.75	13.08
5 回目（Day29）	21.81	14.68
用量維持期：		
1 回目（Day36）	20.64	13.56
2 回目（Day43）	21.57	13.32
5 回目（Day64）	31.03	10.28
7 回目（Day78）	—	12.03
9 回目（Day92）	31.92	19.77
10 回目（Day99）	25.67	18.04
13 回目（Day120）	34.17	20.15
14 回目（Day127）	33.44	20.77
15 回目（Day134）	—	18.83
End of Phase（Day148）	28.73	18.66

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-4）



EOP:At the end of the evaluation phase

図 2.7.3.2-3　血漿中 ADA 活性のトラフ値の実測値推移（STM-279-301 試験）

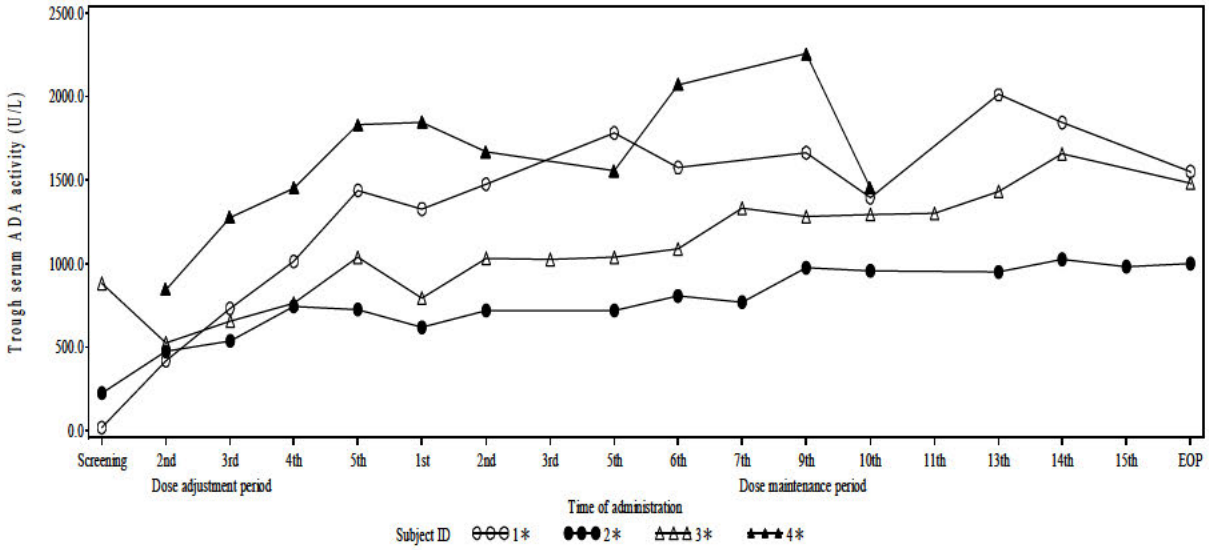
引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-3）

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-7　投与開始 21 週後までの血清中 ADA 活性のトラフ値（STM-279-301 試験）

血清中 ADA 活性	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*
測定時期	実測値 (U/L)	実測値 (U/L)	実測値 (U/L)	実測値 (U/L)
スクリーニング時	20.7	223.7	884.0	－
用量調節期：				
2 回目（Day8）	421.1	476.8	525.0	846.0
3 回目（Day15）	733.5	540.2	655.5	1277.3
4 回目（Day22）	1014.0	741.5	762.0	1451.9
5 回目（Day29）	1438.0	724.0	1036.0	1830.0
用量維持期：				
1 回目（Day36）	1327.7	622.5	796.0	1846.0
2 回目（Day43）	1475.0	717.5	1035.0	1666.7
3 回目（Day50）	－	－	1028.0	－
5 回目（Day64）	1782.0	717.0	1036.5	1554.8
6 回目（Day71）	1573.5	808.5	1086.8	2072.0
7 回目（Day78）	－	771.5	1334.0	－
9 回目（Day92）	1663.8	975.0	1281.2	2254.0
10 回目（Day99）	1396.6	954.4	1296.4	1451.2 a)
11 回目（Day106）	－	－	1302.4	－
13 回目（Day120）	2010.0	949.3	1433.2	－
14 回目（Day127）	1846.0	1027.0	1659.0	－
15 回目（Day134）	－	979.4	－	
End of Phase（Day148）	1550.6	998.7	1482.0	－

-：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 11.4-5）



EOP:At the end of the evaluation phase

図 2.7.3.2-4 血清中 ADA 活性のトラフ値の実測値推移（STM-279-301 試験）
引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-4）

*新薬承認情報提供時に置き換え

3）免疫機能

投与開始 21 週後までの免疫機能に関して、Absolute Lymphocytes（CD45+）及び CD19+（B Cells）Absolute は、スクリーニング時に最も測定値が大きかった 1 例では評価期中ほとんど変化なく推移した。他の 3 例は治験薬投与開始後に増加する傾向を示した。CD3+ CD4+（Helper Cells）Absolute は治験薬投与開始後に維持又は増加を示した。

2.7.3.2.2　米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

［5.3.5.2.2 項］

STP-2279-002 試験は、免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者を対象に ADAGEN®を投与した後、EZN-2279 に切り替え、赤血球中 dAXP レベルによる解毒代謝の達成及び維持、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした。STP-2279-002 試験は、多施設共同、非盲検、非対照の試験デザインである。中間解析時点では、被験者数が少ないため記述統計量を算出せず、集計表を提示しなかった。個々の患者のプロファイル及び一覧表から EZN-2279 投与前後における有効性を評価した。

（1）被験者の内訳

ADA 欠損症患者を対象とした STP-2279-002 試験の被験者内訳を表 2.7.3.2-8 に示した。

製造販売申請時は 2017 年 4 月 27 日にデータカットオフし、7 例が登録した。第 2 コホートの 1 例（被験者番号：6*　）は治験薬の ADAGEN®投与前に同意を撤回し中止した。6 例が EZN-2279 を投与したが、最初に登録した 1例（被験者番号：1*　）の患者は、[redacted]を含む EZN-2279を 2回投与し、重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。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]を除いた製剤処方に変更した。当該被験者を除き、[redacted]を含まない新製剤を投与している。第 2 コホートの 1 例（被験者番号：5*　）は ADA 活性値に関する選択基準に合致しなかったため、再度、登録した（被験者番号：5*　）。

第 1 コホートとして EDTA を含有しない製剤を投与している 3 例は、評価フェーズの全 21 回の投与を完了し、106 週以上の EZN-2279 投与を継続していた。第 2 コホートに登録した 2 例は、評価フェーズで EZN-2279 を投与中であった。

EZN-2279 を 1 回以上投与した被験者を As-Treated 集団とした。一覧表は第 1 コホート 4 例及び第 2 コホート 2 例の計 6 例のデータを対象とした。米国 Biologics License Application 時点では、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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-8　被験者の内訳（STP-2279-002 試験）（2017 年 4 月 27 日データカットオフ）

試験番号	STP-2279-002 試験
試験デザイン	非盲検・非対照
登録	7 例
As-Treated 集団（EZN-2279 投与） 評価フェーズ（投与 21 週間）完了 評価フェーズ投与中 [redacted]を含む旧製剤投与後中止	6 例 3 例 2 例 1 例
完了者集団の有効性解析対象 a)	3 例

a）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

（2）人口統計学的特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-9 に示した。

第 1 コホートの評価フェーズ（投与 21 週間）を完了した 3 例の年齢は[redacted]及び[redacted]歳であった。いずれの被験者も EZN-2279 投与開始前の赤血球中 dAXP は≤0.02 μmol/mL であった。

最初に登録した[redacted]歳の被験者（被験者番号：1*　　）は、[redacted]を含む旧製剤を 2 回投与し、重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。

第 2 コホートの[redacted]及び[redacted]歳の被験者 2 例は、評価フェーズにて EZN-2279 を投与中である。

EZN-2279 を投与した被験者は、男性が 4 例及び女性が 2 例であった。ADAGEN®の導入フェーズでの用量は 7.7～43.9 U/kg 体重/週であった。3 例が白人、1 例が黒人、2 例がそれ以外でそれぞれメキシコ系米国人及びヒスパニックであった。5 例が呼吸器系及び 4 例が免疫系の既往症・合併症を有していた。

表 2.7.3.2-9　被験者の内訳（STP-2279-002 試験）

被験者番号	性別/年齢（歳）/人種	被験者対象 a)	コホート	ADAGEN® 曝露期間 (weeks)	EZN-2279 曝露期間 (weeks)	被験者の状態	中止日/治験期間/中止理由
1*	[redacted]性[redacted]	A	第 1 コホート	2.1	1.1	中止	2014-04-21/43/有害事象
2*	[redacted]性[redacted]	A/P/C	第 1 コホート	3.1	115.4	継続中	--
3*	[redacted]性[redacted]	A/P/C	第 1 コホート	12.0	106.4	継続中	--
4*	[redacted]性[redacted]	A/P/C	第 1 コホート	8.0	110.4	継続中	--
5* b)	[redacted]性[redacted]	A	第 2 コホート	4.1	--	中止	2016-03-08/-[screen failure]
5* b)	[redacted]性[redacted]	A/P	第 2 コホート	8.1	15.4	継続中	--
6*	[redacted]性[redacted]	A	第 2 コホート	4.0	8.1	継続中	--

引用: 5.3.5.2.2 （表 16.2.1.1、表 16.2.2.1）　-- = not applicable

a)A=As-treated; P=PK; C=Completer

b)5*　は選択基準に合致しなかったため導入フェーズで中止し、ADAGEN®の投与量が治験開始前に少なくとも 6 ヵ月間安定した後、5*　として再登録された。

注：第 2 コホートの 7*　は治験薬の ADAGEN®投与前に同意を撤回し中止したため、除外した。

（3）曝露量

2017年4月27日データカットオフ時点のADAGEN®とEZN-2279の投与量を表 2.7.3.2-10に示す。

第1コホートの3例にはEZN-2279を0.188、0.2、0.224 mg/kg体重/回、週1回、21週間以上投与している。中止した1例には[redacted]を含む旧製剤を0.292 mg/kg体重/回を週1回、2回投与した。

第2コホートの2例には、EZN-2279を0.209、0.285 mg/kg体重/回、週1回、評価フェーズにて継続投与中である。

表 2.7.3.2-10　ADAGEN®とEZN-2279の投与量（STP-2279-002試験）

被験者番号	コホート	ADAGEN®とEZN-2279の投与量 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

（4）主要有効性評価項目

第1コホート3例におけるEZN-2279投与開始21週後までの赤血球中dAXPトラフ値を表 2.7.3.2-11に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

赤血球中 dAXP トラフ値は、3 例とも ADAGEN®投与の導入フェーズ中に 0.02 µmol/mL 以下に達成し、評価フェーズに移行した。

EZN-2279 投与開始 15 週後から 21 週後の赤血球中 dAXP トラフ値について、0.02 µmol/mL 以下を維持した。しかし、3 例のうち 1 例は EZN-2279 投与開始 17 週後のみ赤血球中 dAXP トラフ値が 0.047 µmol/mL であった。

表 2.7.3.2-11　EZN-2279 投与開始 21 週後までの赤血球中 dAXP トラフ値（STP-2279-002 試験）
（第 1 コホートの被験者別）

赤血球中 dAXP トラフ値	被験者番号 2*	被験者番号 3*	被験者番号 4*
測定時期	実測値（µmol/mL）	実測値（µmol/mL）	実測値（µmol/mL）
スクリーニング時	<0.002	0.020	0.014
ADAGEN®最終投与時	<0.002	<0.002	<0.002
評価フェーズ：			
T-1（Day1）	<0.002	<0.002	<0.002
T-3（Day15）	<0.002	<0.002	<0.002
T-5（Day29）	<0.002	<0.002	<0.002
T-7（Day43）	<0.002	<0.002	<0.002
T-8（Day50）	<0.002	<0.002	<0.002
T-9（Day57）	<0.002	<0.002	<0.002
T-10（Day64）	<0.002	<0.002	<0.002
T-11（Day71）	<0.002	<0.002	<0.002
T-13（Day85）	<0.002	<0.002	0.032
T-15（Day99）	<0.002	<0.002	<0.002
T-17（Day113）	0.047	<0.002	<0.002
T-19（Day127）	<0.002	<0.002	<0.002
T-21（Day141）	<0.002	<0.002	<0.002

引用: 5.3.5.2.2　（表 16.2.16.1）

（5）副次有効性評価項目

1）血漿中 ADA 活性のトラフ値

第 1 コホートの EZN-2279 投与開始 21 週後までの血漿中 ADA 活性トラフ値を表 2.7.3.2-12 に示す。

血漿中 ADA 活性トラフ値は、2 例はスクリーニング時に検出限界以下であったが、ADAGEN®投与の導入フェーズ中に増加し、評価フェーズに移行した。

血漿中 ADA 活性トラフ値は EZN-2279 の評価フェーズ中に増加し、3 例とも EZN-2279 投与開始 3 週後から 21 週後まで血漿中 ADA 活性のトラフ値は≥15 µmol/h/mL を維持した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2-12　EZN-2279 投与開始 21 週後までの血漿中 ADA 活性のトラフ値（STP-2279-002 試験）　（第 1 コホートの被験者別）

血漿中 ADA 活性トラフ値	被験者番号 2*	被験者番号 3*	被験者番号 4*
測定時期	実測値 (μmol/h/mL)	実測値 (μmol/h/ mL)	実測値 (μmol/h/mL)
スクリーニング時	17.3	<1.8	<1.8
評価フェーズ：			
T-1（Day1）	10.9	10.2	17.4
T-3（Day15）	30.2	21.2	28.2
T-5（Day29）	25.9	28.4	30.1
T-7（Day43）	33.9	35.7	40.3
T-8（Day50）	29.2	33.8	48.7
T-9（Day57）	32.9	36.4	44.4
T-10（Day64）	29.0	37.7	46.2
T-11（Day71）	33.9	37.7	42.0
T-13（Day85）	35.6	36.6	46.6
T-15（Day99）	35.5	33.1	43.3
T-17（Day113）	32.3	27.6	29.9
T-19（Day127）	34.1	32.0	26.1
T-21（Day141）	28.2	31.4	28.9

引用: 5.3.5.2.2　（表 16.2.17.1）

2）免疫機能

第 1 コホートを完了した 3 例について、総リンパ球数、B、T 及び NK リンパ球サブセット数を測定した。

スクリーニング時に 3 例ともリンパ球数の減少が認められたが、ADAGEN®導入フェーズ PK Day 1 に比べ EZN-2279 の最初の投与週から維持期の EZN-2279 投与開始 86～99 週後までリンパ球数の増加傾向が認められた。

被験者番号　2*　では、EZN-2279投与中のリンパ球数及びサブセット数は ADAGEN® PK Day 1時より増加し、EZN-2279 投与開始 60～73週後に最大約 3 倍まで増加した。しかし、B　細胞及びT細胞数は、試験期間を通じて基準値より低値にとどまった。

被験者番号 3*　では、EZN-2279 投与中及び維持フェーズのリンパ球数及びすべてのサブセット数は、ADAGEN® PK Day1時より増加し、EZN-2279 投与開始73～99週後に最大約 2～3 倍に増加した。ADAGEN® PK Day1の時点で CD19 を除くすべての値が基準値を下回っていたが、EZN-2279 投与開始後に正常化した。

被験者番号4*　　では、リンパ球数及びすべてのサブセット数は、ADAGEN® PK Day 1投与時より維持フェーズ中に最大約 1.5～3倍に増加した。ADAGEN® PK Day 1 時に CD19 及び CD4 のみが基準値を下回っていた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は ADA 欠損症患者に対し、本邦で STM-279-301 試験及び米国で STP-2279-002 試験の 2 試験を実施した。下記に有効性に関連する両試験の結果の比較を示す。

（1）各試験における対象集団、投与量

両試験に ADA 欠損症と診断された成人及び小児の患者が登録した。

STM-279-301 試験では、4 例が登録され、4 例に本剤を投与した。1 例が死亡し治験を中止したが、3 例が評価期の 21 週間を完了した。男性 2 例及び女性 2 例であった。[redacted]歳、[redacted]歳、[redacted]ヵ月齢及び[redacted]ヵ月齢の[redacted]人であった。登録前に遺伝子治療を 4 例中 2 例が受けていた。STM-279-301 試験では、3 例に 0.1～0.267 mg/kg 体重を週 1 回、21 週間投与した。中止した 1 例には 0.2 mg/kg 体重を週 2 回、15 週間投与した。本剤投与にあたり ADAGEN®の前投与、赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性値の選択基準は設定しなかった。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 例であった。

STP-2279-002 試験では、7 例が登録され、6 例に ADAGEN®及び EZN-2279 を投与した。最初に登録した 1 例は[redacted]を含む旧製剤を投与し重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。第 1 コホートの 3 例が評価フェーズを完了し、EZN-2279（0.188、0.2、0.224 mg/kg 体重）を 21 週間投与した。第 2 コホートの 2 例は評価フェーズ中で、EZN-2279（0.209、0.285 mg/kg 体重）を投与していた。男性 4 例及び女性 2 例であった。[redacted]歳の小児 1 例及び 16～37 歳の成人 5 例であった。白人 3 例、黒人 1 例、その他（Hispanic、Mexican-American）2 例であった。STP-2279-002 試験では ADAGEN®を少なくとも 3 週間 7 日ごとに筋肉内注射し、維持用量で赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 µmol/mL 以下維持できた場合、ADAGEN®と等価の EZN-2279 に切り替えて週 1 回投与した。

（2）赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性について

STM-279-301 試験では 2 例及び STP-2279-002 試験では 3 例の ADA 欠損症患者に対して、本剤投与開始 21 週間後に測定した赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性の結果を表 2.7.3.3-1 に示す。

STM-279-301 試験 2 例及び STP-2279-002 試験 3 例において、本剤は投与開始 21 週後の赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 µmol/mL 以下を維持し、一貫した結果が示された。

また、本剤投与前に比べ投与開始 21 週後の血漿中 ADA 活性トラフ値は上昇し、一貫した結果が示された。

いずれの試験も患者数が限られ、背景及び用量は異なっているが、試験間に差がある可能性は低いと考える。

表 2.7.3.3-1　国内外試験における被験者ごとの赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性結果

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*	[redacted]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*	[redacted]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*	[redacted]歳	評価期： 0.188　×21 回	<0.002	<0.002	10.9	28.2
		3*	[redacted]歳	評価期： 0.224　×21 回	<0.002	<0.002	10.2	31.4
		4*	[redacted]歳	評価期： 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グ時。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 EZN-2279 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）

（3）年齢

STM-279-301 試験では、乳児の ADA 欠損症患者（1 例）に本剤を 21 週間投与した結果、血清中 ADA 活性トラフ値が上昇し、血中 dAXP が低下して、代謝異常の改善が認められた。乳児の患者数は限られているが、成人と血清中 ADA 活性トラフ値及び血中 dAXP の改善に差はないと考える［表 2.7.3.2-7、表 2.7.3.2-5］。

（4）併用薬

本剤は生体内にある ADA 酵素と相似性があるため、薬物相互作用は検討していない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の予定される効能・効果及び用法・用量を表 2.7.3.4-1 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.4-1　本剤の予定される効能・効果及び用法・用量

【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。

本邦の STM-279-301 試験の用法・用量は、既に同種同効薬である ADAGEN®の有効性が認められているため、ADAGEN®の承認用法・用量を参考に設定した［表 2.7.3.1-4］。

ADAGEN®の用法・用量は、「通常、維持用量としてポリエチレングリコール修飾ウシ由来アデノシンデアミナーゼ類縁体 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。さらに、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/h/mL、及び正常 ATP（アデノシン三リン酸）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｡」である。現在、ADAGEN®の推奨用量は 30 U/kg 体重/週であるが、患者の重症度に応じて 60 U/kg 体重/週を週 2 回に分けて投与されている[4),8),9)]。

ADAGEN®の標準投与量 30 U/kg 体重は、以下の換算式より本剤 0.2 mg/kg 体重に相当する。

換算式：STM-279 用量(mg/kg 体重) =ADAGEN® 用量（U/kg 体重）×1 mg STM-279/150 U ADAGEN®

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/週、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/週の週 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、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

*新薬承認情報提供時に置き換え

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。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。STP-2279-002 試験の第 1 コホートを完了した ADA 欠損症患者 3 例では開始用量から評価フェーズ最終投与時用量はそれぞれ 0.188、0.2、0.224 mg/kg 体重/回であった。評価フェーズを完了した 3 例の結果から、赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性トラフ値など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、ADAGEN®よりも約 2 倍高い血漿中 ADA 活性値を示した。また、安全性上の問題はみられなかった。

これらの試験結果から、漸増投与を必要とする懸念は少なく、投与開始時より通常用量として 0.2 mg/kg 体重/回を投与し、より速やかに ADA 活性を増加させ dAXP 濃度を低下させることが適切であると考えた。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、STM-279-301 試験における本剤投与量は 0.167 mg/kg 体重（被験者識別コード 1*　、継続投与期 80　回）、0.3　mg/kg　体重（被験者識別コード 2*、継続投与期　80　回）、0.233 mg/kg 体重（被験者識別コード 3*　　は継続投与期 8 回投与後に転院し、3*　　として再登録して64　回投与）である。　いずれの被験者も有効性が維持され、治験薬との因果関係のある有害事象は発現していない［5.3.5.2.1項　2018年 10 月作成　安全性に関する報告書］。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（被験者番号6*　　）では 0.285　mg/kg　体重で投与しており、有効性が維持され、安全性上の問題はみられていない［1.13.3 項　2018 年 2月作成　120-Day Safety Update Report ］。この結果から、4 週ごとに　0.033　mg/kg体重を増減し、効果が不十分な場合、1回あたり 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。

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。ADAGEN®は 60 U/kg 体重/週を週 2 回に分けて投与されている投与実績を踏まえ[4),6)]、重症な免疫不全症を伴う場合、より速やかに ADA 活性を上昇させ、dAXP を低下させる必要性があることから、患者の重症度に応じて 1 回 0.2 mg/kg 体重を 1 週間に 2 回投与することが必要であると考える。

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 体重を　1 週間に　1 回筋肉内注射するに設定し、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 体重に設定した。　また、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 体重を 1 週間に 2 回筋肉内注射することができると設定した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本邦の STM-279-301 試験では、2018 年 3 月までに 3 例が本剤を 93 回以上投与している。また、米国の STP-2279-002 試験では、2017 年 11 月までに 3 例が EZN-2279 投与開始後 137 週以上を投与している。国内外の継続投与において、ADA 欠損症患者に対して dAXP 及び ADA 活性の効果が維持している。

STM-279-301 試験では、抗 STM-279 抗体はいずれの被験者も陰性を示した。STP-2279-002 試験では、抗薬物抗体（抗 ADAGEN® IgM 抗体、抗 EZN 2279 IgM 抗体）の陽性を示す被験者がいたが、散発的であり明確な傾向は認められなかった。これまで抗体に起因する特異的な副作用は認められていない。ただし、Hershfield 等の文献 [11)] では、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 法で検出されたと報告されている。

本剤に関連する抗体が患者体内で発現した場合には、急速な ADA のクリアランスの変動が生じる可能性がある。

2.7.3.6　有効性の結論

本邦の STM-279-301 試験と米国の STP-2279-002 試験の結果、被験者数が限られ統計学的評価は困難であったが、本剤は ADA 欠損症患者に対する有効な治療法であることが示された。

STM-279-301 試験において本剤 21 週間投与を完了した 3 例の被験者では、赤血球中 dAXP 及び血中 dAXP が減少し、免疫機能の改善傾向が示唆され、代謝異常の改善効果が示された。また、血漿中 ADA 活性又は血清中 ADA 活性トラフ値のレベルが高く維持された。本剤を乳児被験者 1 例に投与した結果、成人被験者 2 例と比較して有効性の差は認められなかった。

また、STP-2279-002 試験において EZN-2279 の 21 週間投与を完了した 3 例の被験者では、投与開始から 21 週後の赤血球中 dAXP トラフ値は、3 例とも 0.02 μmol/mL 以下に解毒代謝が達成された。また ADAGEN®投与時から血漿中 ADA 活性トラフ値が 15 μmol/h/mL 以上を示し、EZN-2279 評価フェーズではより高い血漿中 ADA 活性トラフ値を維持した。

以上、STM-279-301 試験と STP-2279-002 試験の有効性の結果は、一貫していた。したがって、本剤は代謝異常を改善し、ADA 欠損症に対し有効であると考える。

2.7.3.7　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）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

5）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

6）Donald B. Kohn1, H. Bobby Gaspar. How We Manage Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID) J Clin Immunol. 2017; 37:351–356. 5.4-8

7）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

8）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

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

10）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

11）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

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

2.7.3.8 付録

表 2.7.3.8-1 臨床的 有効性及び安全性試験の要約

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	試験施設数	試験開始 試験終了 総登録数 登録目標数	デザイン	試験の目的	用法･用量	男性/女性* 年齢の平均値 （範囲）	診断 選択基準	エンドポイント
第 III 相試験 （STM-279-301） 5.3.5.2.1	3 施設 日本	試験開始 4 試験終了（中止）1 総登録数 4 登録目標数 2	多施設共同 非盲検非対照	有効性、安全性	STM-279 を 1 週 1 回筋肉内注射。 評価期：21 週間。 開始用量：0.1 mg/kg 体重。 用量調節：0.067～0.2 mg/kg 体重とし、規定時に 0.033 mg/kg 体重の用量の増減を行う。 継続投与期：継続投与	2/2 10.3 歳 （0－25 歳）	ADA 欠損症	投与開始前から投与開始 21 週後の赤血球中 dAXP、血中 dAXP、血漿中 ADA 活性値、血清中 ADA 活性値、免疫機能等
第 III 相試験 （STP-2279-002） 5.3.5.2.2	5 施設 米国	試験開始（本剤） 6 試験終了（中止） 1 総登録数 7 登録目標数 6	多施設共同 非盲検非対照 One-way cross over	有効性、安全性及び薬物動態	導入フェーズ： 3 週間以上 ADAGEN® を 1 週 1 回筋肉内注射。 評価フェーズ：21 週間。 等価の EZN-2279 に切り替え 1 週 1 回筋肉内注射。 維持フェーズ：継続投与	4/2 21.8 歳 （8－37 歳）	ADAGEN® を投与している ADA 欠損症。 血漿中 ADA 活性トラフ値が ≥15 mmol/L/h。 赤血球中 dAXP ≤0.02 mmol/L。	主要評価項目： 投与開始 15、17、及び 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 副次評価項目： 血漿中 ADA 活性トラフ値が ≥15 mmol/L/h、免疫機能等

*本剤投与開始例

表 2.7.3.8-2 有効性試験の結果

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	被験者数	評価時期	血中 dAXP トラフ値 （平均値±SD） スクリーニングから 投与開始 21 週後の変化量	血清中 ADA 活性トラフ値 （平均値±SD） スクリーニングから 投与開始 21 週後の変化量
第 III 相試験 （STM-279-301） 5.3.5.2.1	4	21 週間	n=3* -0.033±0.053 umol/mL	n=3* 967.63±494.91 U/L

試験名 （治験実施計画書番号） 試験報告書添付場所	被験者数*	評価時期	赤血球中 dAXP トラフ値 EZN-2279 投与 T-1 時及び EZN-2279 投与 T-21 週時	血漿中 ADA 活性トラフ値 （平均値±SD） EZN-2279 投与 T-1 週時から EZN-2279 投与 T-21 週時の変化量
第 III 相試験 （STP-2279-002） 5.3.5.2.2	3	21 週間	n=3* いずれの被験者も T-1 時及び T-21 週時は <0.002 µmol/L であった	n=3* 16.67±4.88 µmol/h/mL

*投与 21 週間投与完了例