レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2　有害事象 12
2.7.4.2.1　有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.2　死亡 20
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 21
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.6　継続投与での安全性 22
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3　臨床検査値の評価 28
2.7.4.4　注目すべき有害事象　：免疫原性 31
2.7.4.5　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 31
2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.7.4.6.1　内因性要因 31
2.7.4.6.2　外因性要因 32
2.7.4.6.3　薬物相互作用 32
2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用 33
2.7.4.6.5　過量投与 33
2.7.4.6.6　薬物乱用 33
2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象 33
2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 33
2.7.4.7　市販後データ 33
2.7.4.8　安全性に関する結論 33
2.7.4.9　付録 34

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
dAXP	Deoxyadenosine nucleotide	デオキシアデノシンヌクレオチド
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japan	ICH 国際医薬用語集日本語版
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
rADA	Recombinant adenosine deaminase	遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ類縁体
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
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
SOC	System organ class	器官別大分類
SS	Succinimidyl succinate	スクシンイミジルスクシナート
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。

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

STM-279（米国の治験成分記号：EZN-2279。以下、「本剤」）は、ポリエチレングリコール（PEG）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）の筋注用製剤で、アデノシンデアミナーゼ（Adenosine deaminase：ADA）欠損症のための ADA 酵素補充療法剤である。ADA 欠損症は希少疾病であるため、本剤の安全性に関しては、本邦の ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（治験実施計画書番号：STM-279-301）、及び米国の ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（治験実施計画書番号：STP-2279-002）の 2 つの臨床試験の評価結果に基づいて検討した。本剤の国内外の第 III 相試験は、いずれも多施設共同、非盲検、非対照試験デザインとした［表 2.7.4.1-1］。

ADA 欠損症患者を対象とした STM-279-301 試験の安全性解析対象は、製造販売承認申請時点で 4 例であった。製造販売承認申請時点のデータカットオフは 2016 年 10 月 20 日であり、STM-279-301 試験の評価期である本剤投与開始後　21週までのデータを安全性評価期間とした。3　例は評価期（Day　148）の全 21 回の投与を完了した。また、1 例（被験者識別コード：4*　）は治験薬投与開始 107 日目に投与を中止した。

ADA欠損症患者を対象とした　STP-2279-002　試験の安全性解析対象は、Biologics　License Application　時点で 6　例であった。最初に登録した 1　例（被験者番号：1*　　）の患者は、[redacted]を含む旧製剤を 2 回投与し、重症な注射部位疼痛が発現したため中止した。STP-2279-002 試験のデータカットオフは 2017 年 4 月 27 日であり、[redacted] を含有しない新製剤を投与している第 1　コホートの 3　例については 106　週以上投与したデータを、また、第 2コホートの 2 例については評価フェーズ中のデータを安全性評価期間とした。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.1-1　安全性の解析対象とした臨床試験

実施地域	試験の種類 治験実施計画書番号	対象集団	試験デザイン	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 相試験 STM-279-301	ADA 欠損症患者	非盲検、非対照	STM-279 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	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 相試験 STP-2279-002	ADAGEN® 投与を受けている ADA 欠損症患者	非盲検、非対照 One way Crossover b)	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： 導入ﾌｪｰｽﾞ後、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における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。
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®

（1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

安全性評価は、医師が自覚症状・他覚所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、12 誘導心電図及びバイタルサインを観察して検討した。

投与開始時から投与開始後 21 週までに、被験者に認められたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値及びバイタルサインの測定値の異常変動を有害事象とした。また、治験薬を投与する前に認められた事象については、投与前と比べて投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。

投与開始時から観察期間終了時までに発生した有害事象は、有害事象名、発現日、最も重症な時期の重症度（軽度、中等度、高度）、重篤度、治験薬の措置、有害事象に対する処置、転帰日又は転帰確認日、経過・観察、治験薬との因果関係、治験薬との因果関係の判定根拠（因果関係が否定できない場合のみ）を調査した。

STM-279-301 試験では、治験薬との因果関係は「因果関係が否定できる」あるいは「因果関係が否定できない」の 2 段階評価とし、因果関係が否定できない事象を「副作用」とした。

また、免疫原性として、抗薬物抗体、中和抗体及び抗 PEG 抗体を検討した。

重症度は、表 2.7.4.1-2 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。同一の症例において、同一の PT の事象が複数のカテゴリーにまたがって複数回発現した場合には、重症度別集計では最も程度の重いカ

テゴリーで発現例数を 1 例ずつ集計した。また、同一症例において、同一の MedDRA 器官別大分類（SOC）の事象が複数回発現した場合も上記と同様に集計した。

表 2.7.4.1-2　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 2.7.4.1-3 を参考に判定した。

表 2.7.4.1-3　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）

米国では、ADA 欠損症患者に対し天然ウシ由来 ADA を成分とする ADAGEN®（pegadamase bovine）が承認され販売されている。STP-2279-002 試験では、ADAGEN®を投与している免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象に ADAGEN®投与の導入フェーズ、EZN-2279 の投与開始後 21 週までの評価フェーズ及び維持フェーズの有害事象を評価した。有害事象は、因果関係を問わず、被験者に認められた望ましくない意図しない徴候、臨床検査値異常、症状又は疾患と定義した。治験薬初回投与日から治験薬最終投与の 30 日後までに発現した事象を有害事象とした。有害事象名、発現日時、転帰日時、治験薬との因果関係、重症度（Mild、Moderate、Severe）、重篤度、有害事象に対する処置、経過（回復、追跡中、継続中、死亡）を調査した。米国では、重症度は表 2.7.4.1-4 にて判定した。治験薬との因果関係は表 2.7.4.1-5 の 5 段階評価とし、Possible・Probable・Definite を「副作用」とした。

STP-2279-002 試験では有害事象、重篤な有害事象、身体検査、及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、一般状態（16 歳以上は Karnofsky Performance Scale [KPS]、年少の患者は Lansky scale）、身長・体重によって本剤の安全性及び忍容性を評価した。また、EZN-2279 及び ADAGEN®の免疫原性として、抗薬物抗体、中和抗体及び抗 PEG 抗体について評価した。

表 2.7.4.1-4　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

表 2.7.4.1-5　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

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J（Version 19.1）により下層語（LLT）への読み替えを行い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

（1）全般的な曝露状況

STP-2279-002 試験及び STM-279-301 試験は、本剤を 1 回以上筋注投与した被験者を安全性解析の対象とした。被験者別の曝露状況を表 2.7.4.9-1、表 2.7.4.9-2 に示す。

1）本邦の第 III 相試験（STM-279-301 試験）

STM-279-301 試験では 2016 年 10 月 20 日のデータカットオフ時点で、3 例が評価期の本剤投与 21 回を完了し、1 例が中止した。

用法は、STM-279 を週 1 回筋肉内注射とした。用量は、0.067～0.2 mg/kg 体重とし、規定時に 0.033 mg/kg 体重の用量を増減した。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した。

用量調節期は、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 回目の用量を決定した。

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®

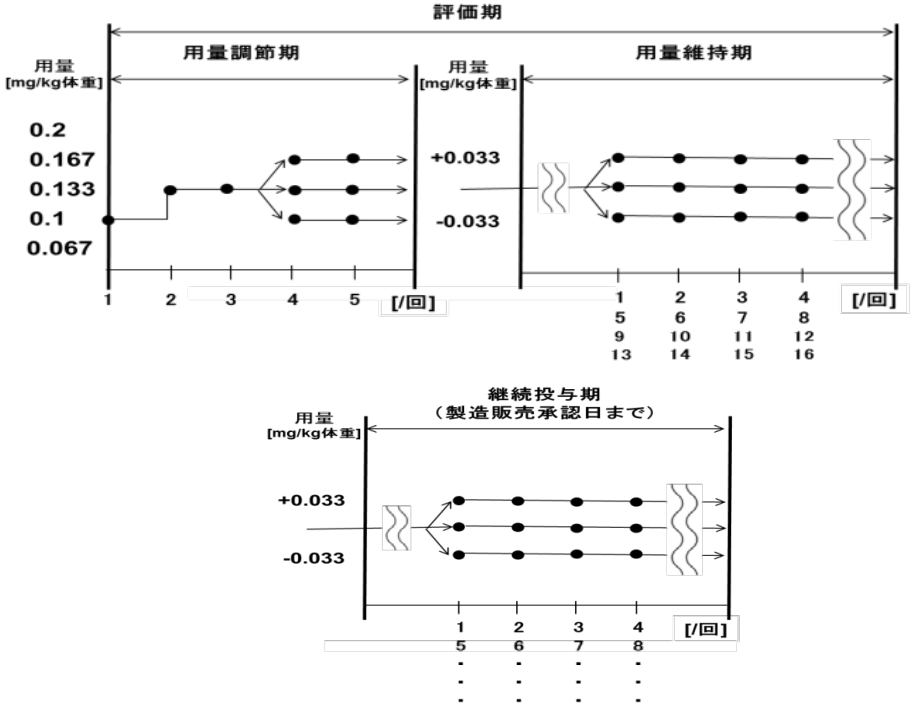


図 2.7.4.1-1　STM-279-301 試験の試験デザイン

3 例は評価期の 21 回投与を完了し、継続投与期で投与している。評価期を完了した 3 例の評価期最終日（Day148）の投与量はそれぞれ 0.167、0.233、0.267 mg/kg 体重/回、週 1 回であった。投与開始 107 日目で死亡した乳児は登録時から極めて状態が悪かったため、治験責任医師の判断で週に 2 回、0.2 mg/kg 体重/回を投与した。

2）米国の第 III 相試験（STP-2279-002 試験）

STP-2279-002 試験では、2017 年 4 月 27 日のデータカットオフ時点で、6 例に EZN-2279 を投与した。

試験組入れ前に ADAGEN®が投与された患者に、導入フェーズでは総用量として同量の ADAGEN®を少なくとも 3 週間、7 日ごとに筋肉内注射した。赤血球中 Deoxyadenosine nucleotide（dAXP）≤0.02 µmol/mL 及び血漿中 ADA 活性トラフ値が≥15 µmol/h/mL に維持され安定した被験者は、評価フェーズに移行した。

評価フェーズでは、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した。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、

その等価用量を 21 週間投与した。ただし、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することとした。

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



図 2.7.4.1-2　STP-2279-002 試験の試験デザイン

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、重篤な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、本剤に含有していた[redacted]と推定されたため、それ以降の全被験者は[redacted]を含有しない製剤処方に変更した。

独立データモニタリング委員会（DSMC）は、第 1 コホート 3 例が EZN-2279 を 9 週間投与した後、安全性、薬物動態、及び赤血球 dAXP の中間データを評価し、治験の継続を提言した。その後、第 1 コホートの 3 例は評価フェーズを完了し、維持フェーズで計 106 週以上投与している。評価フェーズを完了した 3 例の EZN-2279 投与量はそれぞれ 10、10.2 及び 19.6 mg（0.188、0.224、0.2 mg/kg 体重/回）であった。

第 2 コホートの 2 例は、評価フェーズで本剤 10、13.3 mg（0.209、0.285 mg/kg 体重/回）を投与していた。

（2）中止

試験別の中止例を表 2.7.4.9-3 に示した。

STM-279-301 試験では、4 例中 1 例が治験薬投与開始 107 日後に中止した。中止理由は、呼吸不全による死亡である。

STP-2279-002 試験では、6 例中 1 例が EZN-2279 投与 2 回後に中止した。中止理由は、[redacted]を含有する旧製剤投与による重度の注射部位疼痛の発現である。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.9-4 に要約した。STM-279 を投与した STM-279-301 試験の被験者 4 例の背景は表 2.7.4.1-6 に、EZN-2279 を投与した STP-2279-002 試験の被験者 6 例の背景は表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（STM-279-301 試験）

被験者識別コード	性別/年齢	身長(cm)/体重(kg)	人種	民族	ADA 欠損症診断日	ADA 欠損症に対する前治療	同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®	
							使用の有無	直近の用量
1*	性/歳	/		Not Hispanic or Latino		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	No	--
2*	性/歳	/		Not Hispanic or Latino		造血幹細胞遺伝子治療	Yes	32 U/kg 体重
3*	性/ヵ月齢	/		Not Hispanic or Latino		無	Yes	28 U/kg 体重
4*	性/ヵ月齢	/		Not Hispanic or Latino		無	No	--

引用：5.3.5.2.1　（表 16.2.4-1、表 16.2.4-4、表 16.2.4-7、表 16.2.4-8）

表 2.7.4.1-7　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（STP-2279-002 試験）

被験者番号	性別/年齢(歳)	身長(cm)/体重(kg)	人種	民族	ADA 欠損症診断日	ADAGEN®を最初に投与した日	ADAGEN®の導入フェーズ時の用法・用量
1*	性/	/		Not Hispanic or Latino			3 weekly doses of 750U
2*	性/	/	b)	Hispanic or Latino			4 weekly doses of 1500 U
3*	性/	/		Hispanic or Latino			10 weekly doses of 1350 U followed by 3 weekly doses of 1575 U
4*	性/	/		Not Hispanic or Latino			2 weekly doses of 750 U followed by 3 weekly doses of 1470 U and 4 weekly doses of 2940 U
5* a)	性/	/		Hispanic or Latino			5 weekly doses of 1500 U
5* a)	性/	/		Hispanic or Latino			9 weekly doses of 1500 U
6*	性/	/		Not Hispanic or Latino			5 weekly doses of 2000 U

a）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。

b）被験者の申告。

引用：5.3.5.2.2　（表 5、表 7、表 16.2.1.1、表 16.2.5.1、表 16.2.6.1、表 16.2.13.1）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(1) 年齢・体重

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験は、年齢や体重の制限を設定しなかった。

STM-279-301 試験では、年齢はそれぞれ[redacted]歳、[redacted]歳、[redacted]ヵ月齢、[redacted]ヵ月齢であり、4 例中 2例が乳児であった。体重はそれぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]kg であった。なお、[redacted]ヵ月齢の乳児（被験者識別コード：4* ）は、呼吸不全により死亡したため治験薬投与開始 107 日目に中止した。

STP-2279-002 試験では、年齢はそれぞれ[redacted]歳、[redacted]歳 、[redacted]歳、[redacted]歳、[redacted]歳、[redacted]歳であった。体重はそれぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]kgであった。なお、[redacted]歳の幼児（被験者番号：1* ）は[redacted] を含有する旧製剤を投与し、注射部位疼痛の発現により投与開始 2 週後に中止した。

(2) 性別

STM-279-301 試験では男性 2 例、女性 2 例であった。

STP-2279-002 試験では男性 4 例、女性 2 例であった。

(3) 罹病期間（ADA 欠損症日から算出）

STM-279-301 試験では、成人の罹病期間は[redacted]年、[redacted]年、乳児の罹病期間は[redacted]日、[redacted]日であった。

STP-2279-002 試験では、罹病期間は[redacted]年、[redacted]年、[redacted] 年、[redacted]年、[redacted]年、[redacted]年であった。6 例とも難聴、失明、感染、嚥下障害及び発達遅延等の ADA 欠損症関連の疾患を含む病歴があった。

(4) 前治療

STM-279-301 試験では、ADA 欠損症に対する前治療として 1 例は末梢血 T 細胞標的の遺伝子治療、血液幹細胞標的遺伝子治療、また他の 1 例は造血幹細胞遺伝子治療を実施した。乳児 2 例は前治療としていずれも造血幹細胞移植や遺伝子治療を実施していなかった。また、2 例は同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けたが、他の 2 例は投与していなかった。

STP-2279-002 試験では、ADA 欠損症に対する前治療として第 2 コホートの 1 例（被験者番号：006-002）は遺伝子治療を実施した。また、6 例とも試験登録前に ADAGEN®を投与していた。

(5) 合併症

ADA 欠損症患者は重症複合免疫不全症（SCID）を有するため、STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、肝障害又は腎障害を有する患者を試験対象から除外しなかった。

STM-279-301 試験では、現病歴として 3 例（被験者識別コード：1* 、2*、4* ）に脂肪肝、肝機能障害、肝膿瘍及び肝類上皮血管内皮腫瘍、また乳児 1 例（被験者識別コード：4* ）に腎機能検査値異常が認められた［5.3.5.2.1 項 表 16.2.4-6］。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

STP-2279-002 試験では、合併症として成人 1 例に慢性 C 型肝炎（被験者番号：4*　）が認められた［5.3.5.2.2 項表 16.2.8.1］。

(6) 併用薬

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、薬物相互作用の可能性のある ADA の基質であるビダラビン、ADA 阻害剤であるペントスタチン（2' -deoxycoformycin）は併用禁止とした。また、STM-279-301 試験の評価期終了時まで ADAGEN®、造血幹細胞移植、遺伝子治療、他の治験薬使用又は実施を併用制限とした。

ADA 欠損症の治療のため、STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験ともにいずれの症例も抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗痙攣薬、吸入副腎皮質ステロイド薬、ビタミン類並びにヒト免疫グロブリンなど多数の併用薬剤を投与していた［5.3.5.2.1 項表 16.2.4-2］、［5.3.5.2.2 項表 16.2.26.1.1、表 16.2.26.1.2］。

(7) 投与開始前の血漿中 ADA 活性

STM-279-301 試験では、本剤投与開始前検査時の血漿中 ADA 活性は成人 2 例で測定し、いずれも検出限界以下（<9.0 μmol/h/mL）であった［5.3.5.2.1 項 表 11.4-4］。

STP-2279-002 試験では、いずれの被験者（6 例）も ADAGEN®を投与しており、EZN-2279 投与開始前検査時の血漿中 ADA 活性は 10.2～41.49 μmol/h/mL であった［5.3.5.2.2 項表 16.2.17.1］。

(8) 投与開始前の赤血球中 dAXP

STM-279-301 試験では、赤血球中 dAXP 値を選択基準に設定しなかった。投与開始前検査時の赤血球中 dAXP は、成人 2 例で測定した。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けた被験者では投与開始前の赤血球中 dAXP 値<0.002 μmol/mL であった。同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けていなかった被験者では投与開始前の赤血球中 dAXP 値が 0.125 μmol/mL と高かった［5.3.5.2.1 項 表 11.4-1］。

STP-2279-002 試験の ADA 欠損症患者（6 例）は ADAGEN®を投与しており、赤血球中 dAXP 値が≤0.02 μmol/mL になった後に、本剤に切り替えた。6 例ともに EZN-2279 投与開始前検査時の赤血球中 dAXP 値は <0.002 μmol/mL であった［5.3.5.2.2 項 表 16.2.16.1］。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本邦の ADA 欠損症患者（4 例）を対象とした STM-279-301 試験及び米国の ADA 欠損症患者（6 例）を対象とした STP-2279-002 試験における本剤投与後に発現した有害事象の要約を試験別に表 2.7.4.2-1 に示した。

STP-2279-002 試験における導入フェーズの ADAGEN®投与時の有害事象は表 2.7.4.9-13 に示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-1　本剤投与後に発現した有害事象の要約－試験別

項目		STM-279-301 N=4 n	%	k	STP-2279-002 N=6 n	%	k	合計 N=10 n	%	k
全有害事象		4	100.0	22	5	83.3	41	9	90.0	63
重篤度	重篤	2	50.0	6	3	50.0	5	5	50.0	11
	非重篤	2	50.0	16	2	33.3	36	4	40.0	52
症状の程度	軽度	0	0.0	7	1	16.7	30	1	10.0	37
	中等度	4	100.0	15	2	33.3	7	6	60.0	22
	高度/重度	0	0.0	0	2	33.3	4	2	20.0	4
治験薬との関連性	関連あり	0	0.0	0	2	33.3	9	2	20.0	9
	関連なし	4	100.0	22	3	50.0	32	7	70.0	54
投与中止に至った有害事象		0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
死亡に至った有害事象		1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100

STM-279-301 試験では、投与開始 21 週後までの有害事象は 4 例中 4 例（100%）に 22 件認められた。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。

評価期間中の死亡は 4 例中 1 例に認められ、死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。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。21 週間の評価期間中に重篤な有害事象は 4 例中 2 例に 6 件に認めたが、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。重篤な有害事象の内訳は、1 例に好中球減少症（2 件）及び上気道感染（1 件）、並びに死亡した 1 例に肺出血（2 件）及び呼吸不全（1 件）であった。症状の程度は、中等度 15 件、軽度 7 件であり、高度は認められなかった。

STP-2279-002 試験において、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［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。重篤な有害事象は報告されなかった。

EZN-2279 投与の評価フェーズ及び維持フェーズでは、6 例中 5 例に 41 件の有害事象が認められた。死亡例はなく、そのうち重篤な有害事象が 3 例 5 件に報告された。重篤な有害事象の内訳は 1 例に注射部位疼痛（2 件）、1 例に片頭痛、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。最初に登録した 1 例は、[redacted]を含有する旧製剤を 2 回投与し、重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。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] を含まない新製剤に変更し投与している。[redacted]を含まない新製剤を投与している被験者（5 例）には注射部位疼痛は報告されていない。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。重度の有害事象は 2 例 4 件に認められ、1 例に注射部位疼痛（1 件）、他の 1 例に腎結石症、口腔嚢胞及び口腔新生物（各 1 件）が発現した。

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

STM-279-301 試験では、4 例中 2 例以上発現した有害事象はなかった。System organ class（SOC）では、感染症および寄生虫症が 3 例、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 2 例、傷害、中毒および処置合併症が 2 例であった。

また、STP-2279-002 試験では、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。SOC では一般・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が 4 例、胃腸障害が 3 例であった。

表 2.7.4.2-2　本剤投与後に発現した有害事象－試験別（因果関係を問わない）

System organ class Preferred term	STM-279-301 N=4			STP-2279-002 N=6			合計 N=10		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k
合計	4	100.0	22	5	83.3	41	9	90.0	63
感染症および寄生虫症	3	75.0	4	2	33.3	4	5	50.0	8
結膜炎	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
消化管感染	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
インフルエンザ	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
外耳炎	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
中耳炎	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
肺炎	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
上気道感染	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
医療機器関連感染	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	25.0	1	1	16.7	1	2	20.0	2
真珠腫	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
口腔新生物	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
血液およびリンパ系障害	1	25.0	3	1	16.7	2	2	20.0	5
貧血	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
リンパ節症	0	0.0	0	1	16.7	2	1	10.0	2
好中球減少症	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
神経系障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
片頭痛	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	33.3	2	2	20.0	2
耳の障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
耳垢栓塞	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	50.0	5	4	66.7	10	6	60.0	15
咳嗽	0	0.0	0	3	50.0	3	3	30.0	3
鼻出血	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
間質性肺疾患	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
鼻浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
湿性咳嗽	0	0.0	0	1	16.7	4	1	10.0	4
肺出血	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
呼吸不全	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
上気道の炎症	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
口腔咽頭痛	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
胃腸障害	1	25.0	1	3	50.0	6	4	40.0	7
齲歯	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
下痢	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
吐血	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
血便排泄	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
口腔嚢胞	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
嘔吐	0	0.0	0	2	33.3	2	2	20.0	2

N：各試験の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.2-2　本剤投与後に発現した有害事象－試験別（因果関係を問わない）（続き）

System organ class Preferred term	STM-279-301 N=4			STP-2279-002 N=6			合計 N=10		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k
肝胆道系障害	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
肝機能異常	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
皮膚および皮下組織障害	1	25.0	2	1	16.7	2	2	20.0	4
接触皮膚炎	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
発疹	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
顔面腫脹	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
腎および尿路障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
腎結石症	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	25.0	1	3	50.0	11	4	40.0	12
無力症	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
疲労	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	16.7	2	1	10.0	2
注射部位不快感	0	0.0	0	1	16.7	7	1	10.0	7
カテーテル留置部位皮膚炎	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
臨床検査	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
尿中ブドウ糖陽性	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
尿中蛋白陽性	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
傷害、中毒および処置合併症	2	50.0	2	1	16.7	1	3	30.0	3
裂傷	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
気管出血	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
処置による疼痛	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験における本剤投与後に発現した因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

STM-279-301 試験では、因果関係が否定できない有害事象（副作用）は認められなかった。

STP-2279-002 試験では、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　本剤投与後に発現した有害事象－試験別（因果関係を否定できない）

System organ class Preferred term	STM-279-301 因果関係を否定できない N=4			STP-2279-002 因果関係を否定できない [a)] N=6			合計 因果関係を否定できない N=10		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k
合計	0	0	0	2	33.3	9	2	20.0	9
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	2	33.3	9	2	20.0	9
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	16.7	2	1	10.0	2
注射部位不快感	0	0.0	0	1	16.7	7	1	10.0	7

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
a)　因果関係が Possible・Probable・Definite と報告されたもの。
事象名：MedDRA J ver.19.1
引用：5.3.5.2.2（表 13）

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験における本剤投与後に発現した重症度別有害事象を表 2.7.4.2-4、表 2.7.4.2-5 に示した。

STM-279-301 試験では高度の有害事象は認められなかった。

STP-2279-002 試験では重度の有害事象として、1 例に注射部位疼痛（1 件）、他の 1 例に腎結石症、口腔嚢胞及び口腔新生物（各 1 件）が認められた。

表 2.7.4.2-4　本剤投与後に発現した重症度別有害事象－STM-279-301 試験（因果関係を問わない）

System organ class Preferred term	N = 4								
	軽度			中等度			高度		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k
合計	0	0.0	7	4	100.0	15	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	1	25.0	2	2	50.0	2	0	0.0	0
中耳炎	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肺炎	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道感染	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
医療機器関連感染	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
真珠腫	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	25.0	3	0	0.0	0
貧血	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
好中球減少症	0	0.0	0	1	25.0	2	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	2	50.0	4	0	0.0	0
間質性肺疾患	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
肺出血	0	0.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0
呼吸不全	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
胃腸障害	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
吐血	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	1	25.0	2	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	2	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
カテーテル留置部位皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
臨床検査	1	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0
気管出血	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0
処置による疼痛	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.2-5　EZN-2279 投与後に発現した重症度別有害事象－STP-2279-002 試験（因果関係を問わない）

System organ class Preferred term	N=6 軽度 n	 % 	 k	中等度 n	 %	 k	重度 n	 %	 k
合計	1	16.7	30	2	33.3	7	2	33.3	4
感染症および寄生虫症	1	16.7	3	1	16.7	1	0	0.0	0
結膜炎	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
消化管感染	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
インフルエンザ	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
外耳炎	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
口腔新生物	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
血液およびリンパ系障害	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ節症	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
片頭痛	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
耳および迷路障害	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
耳の障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳垢栓塞	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	33.3	6	2	33.3	4	0	0.0	0
咳嗽	2	33.3	2	1	16.7	1	0	0.0	0
鼻出血	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻浮腫	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
湿性咳嗽	0	0.0	1	1	16.7	3	0	0.0	0
口腔咽頭痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	2	33.3	5	0	0.0	0	1	16.7	1
齲歯	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
血便排泄	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔嚢胞	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
嘔吐	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
腎結石症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	33.3	9	0	0.0	1	1	16.7	1
無力症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	1
注射部位不快感	1	16.7	7	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
裂傷	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：試験の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

2.7.4.2.1.2　死亡

STM-279-301 試験において、死亡は 4 例中 1 例に認めた。死亡に至った有害事象は「呼吸不全」であった。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 試験において、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験における本剤投与後に発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 示した。また、重篤な有害事象の一覧表を 2.7.6 項に示した。

STM-279-301 試験では、1 例に入院又は入院期間の延長が必要となる事象である「好中球減少症」及び「上気道感染」が発現し、また、死亡した 1 例に「肺出血」が発現したが、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。好中球減少症は、治験参加前より確認されていた事象であり、また、原疾患に伴う事象であることから治験責任医師は治験薬を否定できると判断した。上気道感染は、ADA 欠損症の併発疾患である好中球減少症に伴う、易感染性があり偶発的な事象である急性上気道感染と考えられ、治験責任医師は治験薬を否定できると判断した。肺出血は、サイトメガロウイルス感染症による肺炎の増悪によると考えられ、治験責任医師は治験薬を否定できると判断した。

STP-2279-002 試験では、重篤な有害事象が 3 例 5 件に報告された。その内訳は、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。最初に登録した 1 例は、[redacted]を含有する旧製剤を 2 回投与し、重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。「注射部位疼痛」（2 件）は、治験責任医師は治験薬との因果関係がある判断したが、追加実施した動物実験の結果、EZN-2279 旧製剤に含まれる[redacted]が当該事象の原因と考えた。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。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。口腔嚢胞は後遺症を伴う消失となったが、他の重篤な有害事象は消失した。

表 2.7.4.2-6　本剤投与後に発現した重篤な有害事象の要約－試験別（因果関係を問わない）

System organ class Preferred term	STM-279-301 N=4 n	% %	k k	STP-2279-002 N=6 n	% %	k k	合計 N=10 n	% %	k k
合計	2	50.0	6	3	50.0	5	5	50.0	11
感染症および寄生虫症	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
上気道感染	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
口腔新生物 a)	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
血液およびリンパ系障害	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
好中球減少症	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
神経系障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
片頭痛	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	25.0	3	0	0.0	0	1	10.0	3
肺出血	1	25.0	2	0	0.0	0	1	10.0	2
呼吸不全	1	25.0	1	0	0.0	0	1	10.0	1
胃腸障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
口腔嚢胞 a)	0	0.0	0	1	16.7	1	1	10.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	1	16.7	2	1	10.0	2
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	16.7	2	1	10.0	2

a)　The SAE terms “oral neoplasm” and “mouth cyst” were updated to “tooth abscess” and “tooth extraction” after the data lock point for this interim analysis.
N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1.

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象に関しては、「中止に至った有害事象」（死亡を除く）と定義した。

STM-279-301 試験において、その他の重要な有害事象は認められなかった。

STP-2279-002 試験では、中止に至った有害事象として「注射部位疼痛」（1 例）が報告された。最初に登録した当該被験者は、[redacted]を含有する旧製剤を 2 回投与し、重症な注射部位疼痛の発現のため中止した。追加実施した動物実験の結果、旧製剤に含まれる[redacted]が当該事象の原因と考えた［表 2.7.4.9-3］。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析に関しては、表 2.7.4.2-2 器官別及び基本語別の有害事象の発現頻度から評価した。

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験において、感染症の有害事象が 5 例で報告されているが、治験薬との因果関係は否定され、特に有害事象の発現頻度が高い器官又は症候群はなかった。

2.7.4.2.1.6　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*　：[redacted]の[redacted]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 2016 年 10 月 25 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。

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。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-7 有害事象の発現例数、発現率及び発現件数 - STM-279-301 試験の評価期及び継続投与期

		N = 4		
SOC	PT	n	%	k
Total (any SOC)		4	100.0	70
感染症および寄生虫症		4	100.0	16
	蜂巣炎	1	25.0	1
	感染性皮膚炎	1	25.0	1
	麦粒腫	1	25.0	2
	膿痂疹	1	25.0	2
	鼻咽頭炎	1	25.0	1
	爪真菌症	1	25.0	1
	中耳炎	1	25.0	1
	肺炎	1	25.0	1
	上気道感染	2	50.0	2
	細菌性上気道感染	1	25.0	1
	ＲＳウイルス感染	1	25.0	1
	医療機器関連感染	1	25.0	1
	アスペルギルス感染	1	25.0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	25.0	1
	真珠腫	1	25.0	1
血液およびリンパ系障害		1	25.0	9
	貧血	1	25.0	1
	好中球減少症	1	25.0	8
代謝および栄養障害		2	50.0	4
	脱水	1	25.0	1
	低カリウム血症	2	50.0	3
神経系障害		1	25.0	2
	頭痛	1	25.0	2
耳および迷路障害		2	50.0	3
	感音性難聴	1	25.0	1
	耳出血	1	25.0	1
	耳管開放	1	25.0	1

n：発現例数, %：発現率, k：発現件数
発現率=(発現例数/観察例数)*100
MedDRA/J (Ver.19.1)

＊：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。

引用：5.3.5.2.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-7 有害事象の発現例数、発現率及び発現件数 - STM-279-301 試験の評価期及び継続投与期（続き）

		N = 4		
SOC	PT	n	%	k
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	50.0	7
	間質性肺疾患	1	25.0	1
	肺出血	1	25.0	2
	呼吸不全	1	25.0	1
	上気道の炎症	1	25.0	3
胃腸障害		4	100.0	5
	痔瘻	1	25.0	1
	齲歯	1	25.0	1
	胃腸障害	1	25.0	1
	吐血	1	25.0	1
	口内炎	1	25.0	1
肝胆道系障害		2	50.0	2
	肝機能異常	1	25.0	1
	脂肪肝	1	25.0	1
皮膚および皮下組織障害		2	50.0	4
	接触皮膚炎	2	50.0	4
筋骨格系および結合組織障害		2	50.0	4
	関節痛	1	25.0	1
	背部痛	1	25.0	1
	頚部痛	1	25.0	1
	骨粗鬆症	1	25.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態		2	50.0	2
	発熱	1	25.0	1
	カテーテル留置部位皮膚炎	1	25.0	1
臨床検査		2	50.0	3
	血中クレアチニン増加	1	25.0	1
	尿中ブドウ糖陽性	1	25.0	1
	尿中蛋白陽性	1	25.0	1
傷害、中毒および処置合併症		4	100.0	8
	熱疲労	1	25.0	1
	眼の擦過傷	1	25.0	2
	尾骨骨折	1	25.0	1
	挫傷	1	25.0	1
	気管出血	1	25.0	1
	処置による疼痛	1	25.0	2

n：発現例数, %：発現率, k：発現件数
発現率=(発現例数/観察例数)*100
MedDRA/J (Ver.19.1)

＊：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。

引用：5.3.5.2.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-8　重篤な有害事象の発現例数、発現率及び発現件数 - STM-279-301 試験の評価期及び継続投与期

		N = 4		
SOC	PT	n	%	k
Total (any SOC)		3	75.0	15
感染症および寄生虫症		2	50.0	3
	上気道感染	1	25.0	1
	ＲＳウイルス感染	1	25.0	1
	アスペルギルス感染	1	25.0	1
血液およびリンパ系障害		1	25.0	8
	好中球減少症	1	25.0	8
代謝および栄養障害		1	25.0	1
	脱水	1	25.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	25.0	3
	肺出血	1	25.0	2
	呼吸不全	1	25.0	1

n：発現例数, %：発現率, k：発現件数
発現率=(発現例数/観察例数)*100
MedDRA/J (Ver.19.1)

＊：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。

引用：5.3.5.2.1

(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。

表 2.7.4.2-9　EZN-2279 治療下で発現した有害事象（N=6）- STP-2279-002 試験の EZN-2279 投与開始時～2017 年 11 月 28 日時点まで

基本語	AE 分類別の発現例数（発現件数）					
	すべて	重度	関連あり [a]	関連なし [e]	投与中止に至る [b]	重篤
すべての有害事象	6 (70)	2 (5)	2 (23)	4 (47)	1 (1)	3 (5)
咳嗽	3 (3)	0	0	3 (3)	0	0
嘔吐	2 (2)	0	0	2 (2)	0	0
注射部位不快感	1 (21)	0	1 (21)	0	0	0
注射部位疼痛	1 (2)	1 (1)	1 (2)	0	1 (1)	1 (2)
リンパ節症	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
上腹部痛	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
関節痛	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
無力症	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
耳垢栓塞	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
結膜炎	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
痙攣	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0
齲歯	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
下痢	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
耳の障害	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
耳垂感染	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
鼻出血	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
疲労	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
皮膚真菌感染	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
歩行障害	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
消化管感染	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
血便排泄	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
ヘモフィルス感染 [c]	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
喀血	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
インフルエンザ	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
裂傷	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
片頭痛	1 (1)	0	0	1 (1)	0	1 (1)
鼻浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
悪心	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
腎結石症	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0
小結節	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
口腔カンジダ症 [c]	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
口腔咽頭痛	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-9　EZN-2279 治療下で発現した有害事象（N=6）- STP-2279-002 試験の EZN-2279 投与開始時～2017 年 11 月 28 日時点まで（続き）

基本語	AE 分類別の発現例数（発現件数）					
	すべて	重度	関連あり[a]	関連なし[a]	投与中止に至る[b]	重篤
外耳炎	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
湿性咳嗽	1 (4)	0	0	1 (4)	0	0
発疹	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
ストーマ部感染	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
顔面腫脹	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
歯膿瘍[d]	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
抜歯[d]	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
上気道感染	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0

a)Relationship reported as Possible, Probable, or Definite. Unrelated reported as Unrelated, or Unlikely.

b)Action taken reported as Drug Withdrawn. 被験者番号 1*　は、[redacted]を含有した EZN-2279 を 2 週投与後に治験を中止した。中止理由は、[redacted]を含有する旧製剤投与による重度の注射部位疼痛の発現である。

c)Reported as a documented infectious complication

d)The event terms “mouth cyst” and “oral neoplasm” were updated to “tooth abscess” and “tooth extraction” by the investigator

Source: 120-Day Safety Update Report

事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象（As-treated 集団）- STP-2279-002 試験の EZN-2279 投与開始時～2017 年 11 月 28 日時点まで

被験者番号	発現日/消失日	SOC/基本語/報告事象名	重症度	因果関係	処置	転帰	SAE 分類
1*	1/1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位疼痛/ 治験薬の注射に伴う疼痛	中等度	明らかにあり	投与に変更なし	回復	その他の医学的に重要な事象
	8/8	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位疼痛/ 治験薬の注射に伴う疼痛	重度	明らかにあり	投与中止	回復	その他の医学的に重要な事象
2*	592/593	神経系障害/ 片頭痛/ 前庭性片頭痛	中等度	おそらくなし	投与に変更なし	回復	入院又は入院期間の延長が必要
4*	667/673	感染症および寄生虫症/ 歯膿瘍[a]/ 歯根嚢胞	重度	関連なし	非薬物療法	回復	入院又は入院期間の延長が必要
	667/673	外科および内科処置/ 抜歯[a]/ 抜歯	重度	関連なし	非薬物療法	回復したが後遺症あり	入院又は入院期間の延長が必要

a) The SAE terms “oral neoplasm” and “mouth cyst” were updated to “tooth abscess” and “tooth extraction” by the investigator.

Source: 120-Day Safety Update Report

事象名：MedDRA J ver.19.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の記述は、2.7.6.1 項及び 2.7.6.2 項に示した。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験における本剤投与後に発現した臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2 に示した。

STM-279-301 試験では、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［2.7.6.1 項］。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ていない。その他の項目で本剤の投与前後で臨床検査値の異常変動確認基準からの変動が見られたが、治験責任医師はいずれも治験薬との因果関係は否定しており、本剤投与による臨床検査値の変動は安全性に影響を及ぼすものではないと考えた。

STP-2279-002 試験では、臨床検査値の推移に変動が見られたが、スクリーニング及び／又は ADAGEN® PK Day 1 の時点でも異常であったか、これらの値からわずかに変動したかのいずれかであり、治験責任医師は有害事象として報告しなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3-1　臨床検査値の異常変動確認基準からの変動－STM-279-301 試験

項目		N	異常変動あり*	異常変動なし
Hematology	Leukocytes	4	1	3
	Erythrocytes	4	2	2
	Hemoglobin	4	1	3
	Hematocrit	4	2	2
	Platelets	4	2	2
	Neutrophils/Leukocytes	4	1	3
	Lymphocytes/Leukocytes	4	4	0
	Monocytes/Leukocytes	4	1	3
	Eosinophils/Leukocytes	4	4	0
	Basophils/Leukocytes	3	1	2
Chemistry	Protein	4	2	2
	Albumin	4	2	2
	Bilirubin	4	3	1
	Aspartate Aminotransferase	4	4	0
	Alanine Aminotransferase	4	4	0
	Alkaline Phosphatase	4	4	0
	Lactate Dehydrogenase	4	3	1
	Gamma Glutamyl Transferase	4	2	2
	Urea Nitrogen	4	4	0
	Creatinine	4	1	3
	Calcium	4	2	2
	Chloride	4	1	3
	Phosphate	4	3	1
	Potassium	4	1	3
	Sodium	4	1	3
Urinalysis	Protein	4	2	2
	Glucose	4	0	4
	Urobilinogen	4	1	3
	Ketone Bodies	4	0	4
	Occult Blood	3	0	3

＊STM-279-301 試験にて設定した臨床検査値の異常変動基準に合致した被験者数

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の異常変動－STP-2279-002 試験

項目		N	異常変動あり*	異常変動なし
Hematology	Basophils	5	1	4
	Basophils/Leukocytes	3	1	2
	Eosinophils	5	3	2
	Eosinophils/Leukocytes	3	2	1
	Hematocrit	5	4	1
	Hemoglobin	5	4	1
	Leukocytes	5	4	1
	Lymphocytes	5	3	2
	Lymphocytes/Leukocytes	3	2	1
	Monocytes	5	2	3
	Monocytes/Leukocytes	3	2	1
	Neutrophils	5	3	2
	Neutrophils/Leukocytes	3	3	0
	Platelets	5	0	5
Chemistry	Alanine Aminotransferase	5	2	3
	Albumin	5	3	2
	Alkaline Phosphatase	5	4	1
	Aspartate Aminotransferase	5	2	3
	Bicarbonate	4	2	2
	Bilirubin	5	1	4
	Calcium	5	2	3
	Chloride	5	0	5
	Creatinine	5	2	3
	Glucose	5	3	2
	Magnesium	4	0	4
	Phosphate	4	1	3
	Potassium	5	3	2
	Protein	5	1	4
	Sodium	5	3	2
	Urea Nitrogen	5	2	3
Urinalysis	Bacteria	2	1	1
	Bilirubin	4	1	3
	Erythrocytes	3	3	0
	Glucose	4	0	4
	Ketones	4	1	3
	Leukocyte Esterase	4	2	2
	Leukocytes	3	2	1
	Nitrite	4	0	4
	Occult Blood	4	1	3
	Protein	4	3	1
	Specific Gravity	4	3	1
	Urobilinogen	4	0	4
	pH	4	0	4

＊治験責任医師が変動ありと判断した被験者数

2.7.4.4　　注目すべき有害事象　：免疫原性

本剤の安全性プロファイルとして、免疫原性を注目すべき有害事象として評価した。

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、他の項目（抗 STM-279 IgM、中和抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体）は測定していない。

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［5.3.5.2.2 項 表 16.2.15.1］。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、散発的であり安全性に影響は認められなかった。

2.7.4.5　　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

STM-279-301 試験でバイタルサイン（血圧、心拍数、体温）を測定した結果、拡張期血圧及び脈拍数の異常変動確認基準からの変動はあったが、治験責任医師は有害事象とは判断しなかった。また、いずれの被験者も標準 12 誘導心電図は正常であった。

STP-2279-002 試験では、第 1 コホートを完了した 3 例において、performance status scores 及びバイタルサインは本剤投与開始 99 週まで安定していた［5.3.5.2.2 項 表 16.2.14.1、表 16.2.32.1］。

以上の結果、本剤投与によるバイタルサイン及び標準 12 誘導心電図の変動は、安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

表 2.7.4.5-1　バイタルサインの異常変動確認基準からの変動　－STM-279-301 試験

項目	N	異常変動あり＊	異常変動なし
収縮期血圧	4	0	4
拡張期血圧	4	2	2
心拍数	4	1	3
体温	4	0	4

＊STM-279-301 試験にて設定したバイタルサインの異常変動基準に合致した者

2.7.4.6　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1　　内因性要因

本邦の STM-279-301 試験及び米国の STP-2279-002 試験における人口統計学的因子に基づいた有害事象の要約を表 2.7.4.6-1 に示した。

ADA 欠損症患者に対する本剤の投与経験が限られているが、人種、性別、年齢及び体重において、有害事象の発現頻度が特に高い人口統計学的因子は認められなかった。

表 2.7.4.6-1　人口統計学的因子に基づいた本剤投与後の有害事象発現例数

項目		STM-279-301 N=4			STP-2279-002 N=6			合計 N=10		
		n	n*	k	n	n*	k	n	n*	k
人種	Mexican-American	0	0	0	1	1	15	1	1	15
	Hispanic	0	0	0	1	1	10	1	1	10
	White	0	0	0	3	2	12	3	2	12
	Black or African American	0	0	0	1	1	4	1	1	4
	Asian	4	4	22	0	0	0	4	4	22
性別	男	2	2	15	4	4	33	6	6	48
	女	2	2	7	2	1	8	4	3	15
年齢	15 歳未満	2	2	12	1	1	4	3	3	16
	15 歳以上	2	2	10	5	4	37	7	6	47
体重	50kg 未満	3	3	18	4	3	22	7	6	40
	50kg 以上	1	1	4	2	2	19	3	3	23
合併症の有無	なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	あり	4	4	22	6	5	41	10	9	63
併用薬剤の有無	なし	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	あり	4	4	22	6	5	41	10	9	63
本剤投与前の ADAGEN®の使用の有無 a)	なし	2	2	15	0	0	0	2	2	15
	あり	2	2	7	6	5	41	8	7	48

N：各試験の被験者数、n：各区分の被験者数、n*:各区分の発現例数、k：各区分の発現件数
a)　同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®の使用

2.7.4.6.2　外因性要因

本剤の安全性に及ぼす外因性要因の影響として、前治療である同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®の使用について検討した。STM-279-301 試験では、ADAGEN®の使用の有無により本剤に影響を示唆する報告はなかった。

2.7.4.6.3　薬物相互作用

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、薬物相互作用を示唆する報告はなかった。ADA 欠損症の治療のため、STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験ともにいずれの症例も抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗痙攣薬、吸入副腎皮質ステロイド薬、ビタミン類並びにヒト免疫グロブリンなど多数の併用薬剤を投与していた。STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では検討された被験者数が少ないことを考慮すると、ADA 欠損症治療のための併用薬剤による本剤の影響について現時点では明確にはなっていないが、特定の併用薬剤により本剤の安全性及び有効性に影響を受けたことが疑われる症例はいなかったため、注意喚起をする必要性はないと考える。

2.7.4.6.4　妊娠及び授乳時の使用

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、妊娠及び授乳中の患者は治験対象から除外した。

なお、ADAGEN®では妊婦 2 例に対する臨床使用経験があり、安全性上の問題は認められていない。また、本剤の非臨床試験の結果より、胚・胎児発生毒性への影響は認められていない。

2.7.4.6.5　過量投与

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、過量投与の報告はなかった。

なお、2017 年 11 月現在、STM-279-301 試験の最高用量は、1 例（被験者識別コード 4*　）で 0.2 mg/kg 体重/回の週 2 回、また、継続投与期の 1 例（被験者識別コード 2*）における最大 1 回用量 0.3 mg/kg 体重/回の週 1 回であった。

2.7.4.6.6　薬物乱用

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.6.7　離脱症状及び反跳現象

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、離脱症状及び反跳現象に関する報告はなかった。

2.7.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

STM-279-301 試験及び STP-2279-002 試験では、自動車運転及び機械操作能力への影響を与えると考えられる有害事象は発現しなかった。

2.7.4.7　市販後データ

本剤は市販されていない。

2.7.4.8　安全性に関する結論

本剤の国内外の第 III 相試験の結果、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。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.9　付録

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 ADA 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（STP-2279-002 試験）における結果を示す。

表 2.7.4.9-1　投与日別曝露量（被験者毎）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）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-2　投与日別曝露量（被験者毎）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
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） 1500 U （31.3 U/kg 体重）	5 c) 9 d)
		EZN-2279	10 mg （0.209 mg/kg 体重/回; 31.3 U/kg）	15 d)
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 （12.1 項、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*.

表 2.7.4.9-3　試験別の中止例数

試験	中止例数の合計			中止理由				有効性データがない例数
	合計	男性/女性	年齢 15 歳未満	有害事象	被験者の申し出	選択基準違反	その他	
STM-279-301（N=4）	1（被験者識別コード 4*）	1/0	1	0	0	0	1（死亡）	0
STP-2279-002（N=6）	1（被験者番号 1*）	1/0	1	1（注射部位疼痛）	0	0	0	0
全試験（N=10）	2	2/0	2	1	0	0	1	0

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-4　人口統計学的特性－安全性解析対象

項目		STM-279-301 N=4 n	STP-2279-002 N=6 n	合計 N=10 n
人種	Mexican-American	0	1	1
	Hispanic	0	1	1
	White	0	3	3
	Black or African American	0	1	1
	Asian	4	0	4
性別	男	2	4	6
	女	2	2	4
年齢（歳）	平均	10.3	21.8	17.2
	標準偏差	12.4	10.3	12.1
	中央値	8.0	20.0	17.5
	最小	0	8	0
	最大	25	37	37
	15 歳未満	2	1	3
	15 歳以上	2	5	7
体重(kg)	平均	22.73	50.88	39.62
	標準偏差	26.06	26.21	28.63
	中央値	13.25	46.15	44.50
	最小	4.4	17.6	4.4
	最大	60.0	98.0	98.0
	50kg 未満	3	4	7
	50kg 以上	1	2	3
合併症の有無	なし	0	0	0
	あり	4	6	10
併用薬剤の有無	なし	0	0	0
	あり	4	6	10
本剤投与前の ADAGEN®の使用の有無 a)	なし	2	0	2
	あり	2	6	8

N：各群の症例数、n：該当例数
a） 同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®の使用の有無

表 2.7.4.9-5　器官別及び基本語別の有害事象の発現率－試験別、重症度別

System organ class Preferred term	STM-279-301 N=4 軽度			中等度			高度			STP-2279-002 N=6 軽度			中等度			重度		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k
合計	0	0.0	7	4	100.0	15	0	0.0	0	1	16.7	30	2	33.3	7	2	33.3	4
感染症および寄生虫症	1	25.0	2	2	50.0	2	0	0.0	0	1	16.7	3	1	16.7	1	0	0.0	0
結膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
消化管感染	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
インフルエンザ	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
中耳炎	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肺炎	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道感染	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
医療機器関連感染	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
真珠腫	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔新生物	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	25.0	3	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
貧血	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
リンパ節症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
好中球減少症	0	0.0	0	1	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
神経系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
片頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0

N：各試験の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.9-5　器官別及び基本語別の有害事象の発現率－試験別、重症度別（続き）

System organ class Preferred term	STM-279-301 N=4 軽度			中等度			高度			STP-2279-002 N=6 軽度			中等度			重度		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k
耳および迷路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
耳の障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
耳垢栓塞	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	2	50.0	4	0	0.0	0	2	33.3	6	2	33.3	4	0	0.0	0
咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	33.3	2	1	16.7	1	0	0.0	0
鼻出血	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
間質性肺疾患	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
鼻浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
湿性咳嗽	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	3	0	0.0	0
肺出血	0	0.0	1	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
呼吸不全	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
上気道の炎症	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
胃腸障害	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	33.3	5	0	0.0	0	1	16.7	1
齲歯	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
下痢	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
吐血	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血便排泄	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
口腔嚢胞	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	1	25.0	2	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0	0	0.0	0
接触皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
発疹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0

N：各試験の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.9-5　器官別及び基本語別の有害事象の発現率－試験別、重症度別（続き）

System organ class Preferred term	STM-279-301 N=4									STP-2279-002 N=6								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			重度		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
腎結石症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	2	33.3	9	0	0.0	1	1	16.7	1
無力症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	1
注射部位不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	7	0	0.0	0	0	0.0	0
カテーテル留置部位皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	1	25.0	2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中ブドウ糖陽性	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	2	50.0	2	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
裂傷	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
気管出血	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
処置による疼痛	0	0.0	0	1	25.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

N：各試験の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.9-6　器官別及び基本語別の有害事象の発現率－試験別、重症度別

（因果関係が否定できない）

	STM-279-301 N=4									STP-2279-002 N=6								
	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			重度		
System organ class Preferred term	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k	n	%	k
合計	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	7	0	0.0	1	1	16.7	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	7	0	0.0	1	1	16.7	1
注射部位疼痛	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	1
注射部位不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	16.7	7	0	0.0	0	0	0.0	0

N：各試験の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100

事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.9-7　重篤な有害事象－STM-279-301 試験

被験者識別コード	年齢 性別	System Organ Class Preferred Term Reported name	発現日 (Study day) 消失日 (Study day) 発現期間 (days)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	有害事象の処置	転帰
2*	[redacted]歳 [redacted]性	血液およびリンパ系障害 好中球減少症 好中球減少症の悪化	[redacted] (15) [redacted] (20) 6	因果関係が否定できる	中等度	重篤	投与継続	あり	軽快
		感染症および寄生虫症 上気道感染 急性上気道感染	[redacted] (45) [redacted] (50) 6	因果関係が否定できる	中等度	重篤	投与継続	あり	回復
		血液およびリンパ系障害 好中球減少症 好中球減少症の悪化	[redacted] (126) [redacted] (134) 9	因果関係が否定できる	中等度	重篤	投与継続	あり	回復
4*	[redacted] [redacted]齢 [redacted]性	呼吸器、胸郭および縦隔障害 肺出血 肺出血	[redacted] (44) [redacted] (49) 6	因果関係が否定できる	中等度	重篤	投与継続	あり	回復
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 肺出血 肺出血	[redacted] (97) [redacted] (107) 11	因果関係が否定できる	軽度	重篤	投与継続	いいえ -	不明
		呼吸器、胸郭および縦隔障害 呼吸不全 呼吸不全の悪化	[redacted] (103) [redacted] (107) 5	因果関係が否定できる	中等度	重篤	投与継続	あり	死亡

事象名：MedDRA J ver.19.1
引用：5.3.5.2.1　（表 12.3-2）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-8　重篤な有害事象－STP-2279-002 試験

被験者番号	発現日/消失日 a)	SOC/ Preferred Term/ Verbatim	重症度	因果関係	措置	転帰	SAE 分類
1*	1/ 1	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位疼痛/ PAIN WITH STUDY MEDICATION INJECTION	中等度	Definite	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved	Other Medically Important Seri
	8/ 8	一般・全身障害および投与部位の状態/ 注射部位疼痛/ PAIN WITH STUDY MEDICATION INJECTION	重度	Definite	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved	Other Medically Important Seri
2*	592/ 593	神経系障害/ 片頭痛/ VESTIBULAR MIGRAINE	中等度	Unlikely	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved	Requires or Prolongs Hospitalization
4*	667/ 673	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 口腔新生物/ HARD PALATE MASS R/T AE b)	重度	Unrelated	Non-Drug Therapy	Recovered/ Resolved	Requires or Prolongs Hospitalization
	667/ 673	胃腸障害/ 口腔嚢胞/ LARGE PERIAPICAL CYST RT MAXILLARY CUSPID TOOTH, DENTAL CARIES b)	重度	Unrelated	Non-Drug Therapy	Recovered/ Resolved With Sequelae	Requires or Prolongs Hospitalization

a）発現日/消失日は本剤投与開始時点を起点として示した。
b）「口腔新生物」及び「口腔嚢胞」の重篤な有害事象の用語は、データロックポイント後に「歯膿瘍」及び「抜歯」に更新された。
事象名：MedDRA J ver.19.1
引用：5.3.5.2.2 （表 14、表 16.2.22.1）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-9　死亡例に関する症例一覧－STM-279-301 試験

被験者	年齢 性別 人種	投与量 （mg/kg 体重）	有害事象	発現日 消失日 発現期間	因果関係	重症度	重篤度	治験薬の措置	有害事象の処置	転帰
4*	[redacted]ヵ月 [redacted]性 [redacted] 人	0.4 （0.2 mg/kg 体重×週 2 回）	呼吸不全	[redacted] （103 日目） [redacted] （107 日目） 5	なし	中等度	重篤	投与継続	あり	死亡

引用：5.3.5.2.1 （表 12.3-1）

表 2.7.4.9-10　年齢別有害事象－STM-279-301 試験

		15 歳未満			15 歳以上		
		N＝2			N＝2		
SOC	PT	n	%	k	n	%	k
合計		2	100.0	12	2	100.0	10
感染症および寄生虫症		1	50.0	1	2	100.0	3
	中耳炎	0	0.0	0	1	50.0	1
	肺炎	0	0.0	0	1	50.0	1
	上気道感染	0	0.0	0	1	50.0	1
	医療機器関連感染	1	50.0	1	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	0.0	0	1	50.0	1
	真珠腫	0	0.0	0	1	50.0	1
血液およびリンパ系障害		0	0.0	0	1	50.0	3
	貧血	0	0.0	0	1	50.0	1
	好中球減少症	0	0.0	0	1	50.0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	50.0	4	1	50.0	1
	間質性肺疾患	1	50.0	1	0	0.0	0
	肺出血	1	50.0	2	0	0.0	0
	呼吸不全	1	50.0	1	0	0.0	0
	上気道の炎症	0	0.0	0	1	50.0	1
胃腸障害		1	50.0	1	0	0.0	0
	吐血	1	50.0	1	0	0.0	0
肝胆道系障害		0	0.0	0	1	50.0	1
	肝機能異常	0	0.0	0	1	50.0	1
皮膚および皮下組織障害		1	50.0	2	0	0.0	0
	接触皮膚炎	1	50.0	2	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	50.0	1	0	0.0	0
	カテーテル留置部位皮膚炎	1	50.0	1	0	0.0	0

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%)＝n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-11　投与時期別有害事象－STM-279-301 試験

		評価期					
		用量調節期			用量維持期		
		N = 4			N = 4		
SOC	PT	n	%	k	n	%	k
合計		2	50.0	5	4	100.0	17
感染症および寄生虫症		0	0.0	0	3	75.0	4
	中耳炎	0	0.0	0	1	25.0	1
	肺炎	0	0.0	0	1	25.0	1
	上気道感染	0	0.0	0	1	25.0	1
	医療機器関連感染	0	0.0	0	1	25.0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	0.0	0	1	25.0	1
	真珠腫	0	0.0	0	1	25.0	1
血液およびリンパ系障害		1	25.0	2	1	25.0	1
	貧血	1	25.0	1	0	0.0	0
	好中球減少症	1	25.0	1	1	25.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	0	2	50.0	5
	間質性肺疾患	0	0.0	0	1	25.0	1
	肺出血	0	0.0	0	1	25.0	2
	呼吸不全	0	0.0	0	1	25.0	1
	上気道の炎症	0	0.0	0	1	25.0	1
胃腸障害		0	0.0	0	1	25.0	1
	吐血	0	0.0	0	1	25.0	1
肝胆道系障害		0	0.0	0	1	25.0	1
	肝機能異常	0	0.0	0	1	25.0	1
皮膚および皮下組織障害		1	25.0	2	0	0.0	0
	接触皮膚炎	1	25.0	2	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		0	0.0	0	1	25.0	1
	カテーテル留置部位皮膚炎	0	0.0	0	1	25.0	1

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100
事象名：MedDRA J ver.19.1

表 2.7.4.9-12　投与時期別有害事象－STP-2279-002 試験

System organ class Preferred term	ADAGEN® 導入フェーズ N=6 a)			EZN-2279 評価フェーズ N=6			 維持フェーズ N=3		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k
合計	5	83.3	9	4	66.7	17	3	100.0	24
感染症および寄生虫症	2	33.3	2	2	33.3	2	1	33.3	2
結膜炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
胃腸炎	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
消化管感染	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
インフルエンザ	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
外耳炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
単径部膿瘍	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
口腔新生物	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
血液およびリンパ系障害	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	2
リンパ節症	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	2
神経系障害	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1
浮動性めまい	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
片頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
耳および迷路障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	33.3	1
耳の障害	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
耳垢栓塞	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	2	33.3	4	3	100.0	6
咳嗽	0	0.0	0	2	33.3	2	1	33.3	1
鼻出血	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
鼻浮腫	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
湿性咳嗽	0	0.0	0	1	16.7	1	1	33.3	3
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100

a）本剤を投与しなかった被験者番号 5*　の消化不良、上気道感染は、集計に含まなかった。被験者番号5*の気道感染は、感染合併症として報告されたため有害事象の集計に含まなかった。

事象名：MedDRA J ver.19.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-12　投与時期別有害事象－STP-2279-002 試験（続き）

System organ class Preferred term	ADAGEN® 導入フェーズ N=6 a)			EZN-2279 評価フェーズ N=6			 維持フェーズ N=3		
	n	%	k	n	%	k	n	%	k
胃腸障害	1	16.7	1	0	0.0	0	3	100.0	6
齲歯	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
下痢	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
血便排泄	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
口腔嚢胞	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
嘔吐	1	16.7	1	0	0.0	0	2	66.7	2
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	1	16.7	1	1	33.3	1
発疹	0	0.0	0	1	16.7	1	0	0.0	0
顔面腫脹	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
筋骨格系および結合組織障害	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
背部痛	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
腎結石症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	2	33.3	9	1	33.3	2
無力症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
疲労	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1
注射部位疼痛	0	0.0	0	1	16.7	2	0	0.0	0
注射部位不快感	0	0.0	0	1	16.7	7	0	0.0	0
臨床検査	2	33.3	2	0	0.0	0	0	0.0	0
尿中結晶陽性	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
全血球数異常	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	16.7	1	0	0.0	0	1	33.3	1
背部損傷	1	16.7	1	0	0.0	0	0	0.0	0
裂傷	0	0.0	0	0	0.0	0	1	33.3	1

N：各群の症例数、n：発現例数、k：発現件数、%：有害事象発現率(%) = n/N×100

a）本剤を投与しなかった被験者番号 5*　の消化不良、上気道感染は、集計に含まなかった。被験者番号 5* の気道感染は、感染合併症として報告されたため有害事象の集計に含まなかった。

事象名：MedDRA J ver.19.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.9-13　導入フェーズ ADAGEN®投与時の有害事象－STP-2279-002 試験

Patient ID	発現日/消失日 a)	SOC/ Preferred Term/ Verbatim	重症度	因果関係	措置	転帰	SAE Criteria
1*	1/8	臨床検査/全血球数異常/ABNORMAL CBC RESULTS	Mild	Possible	Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved	Not Serious
2*	-5/8	傷害、中毒および処置合併症/背部損傷/BACK PAIN DUE TO INJURY	Mild	Unrelated	Medication	Recovered/Resolved	Not Serious
3*	-90/-83	感染症および寄生虫症/鼠径部膿瘍/ABCESS, RIGHT GROIN (SCROTAL MASS)	Moderate	Unrelated	Non-Drug Therapy	Recovered/Resolved	Not Serious
	-64/-64	神経系障害/浮動性めまい/LIGHT HEADED	Mild	Unrelated	Dose Changed	Not Recovered/Resolved	Not Serious
	-64/-64	胃腸障害/嘔吐/VOMIT	Mild	Unrelated	Dose Changed	Not Recovered/Resolved	Not Serious
	1/29	血液およびリンパ系障害/リンパ節症/SWOLLEN CERVICAL LYMPH NODE BILATERAL - NON TENDER	Moderate	Unrelated	Dose Changed	Not Recovered/Resolved	Not Serious
5*	b.	胃腸障害/消化不良/HEART BURN	Mild	Unrelated	Medication	Recovered/Resolved	Not Serious
	b	Infections and infestations/上気道感染 c) /UPPER RESPIRATORY INFECTION	Moderate	Unrelated	Medication	Recovered/Resolved	Not Serious
5*	-60/-52	Infections and infestations/気道感染 c) /RESPIRATORY INFECTION	Mild	Unrelated	Medication	Recovered/Resolved	Not Serious
	-38/Ongoing	筋骨格系および結合組織障害/背部痛/INTERMITTENT UPPER BACK PAIN	Mild	Unrelated	Dose Changed	Not Not Resolved Recovered/Not	Not Serious
6*	-8/1	臨床検査/尿中結晶陽性/CALCIUM OXALATE CRYSTALS	Mild	Unlikely	Dose Changed	Not Recovered/Resolved	Not Serious
	-2/-1	感染症および寄生虫症/胃腸炎/GASTROENTERITIS	Mild	Unlikely	Dose Changed	Not Recovered/Resolved	Not Serious

事象名：MedDRA J ver.19.1
a)発現日/消失日は EZN-2279 投与開始時点を起点として示した。
b)被験者番号 5* は選択基準に合致しなかったため本剤を投与せず、導入フェーズで中止し、5*として再登録された。
c)感染症合併症として報告された。
引用：5.3.5.2.2 （表 16.2.20.1.2、表 16.2.24.1）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

帝人ファーマ株式会社

2.7.5　参考文献

2.7.1 項の参考文献

著者・表題・文献	CTD 資料番号
1）Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. Front Immunol. 2012; 3: 265.	5.4-29
2）Apasov SG, Blackburn MR, Kellems RE, Smith PT, Sitkovsky MV. Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signaling. J Clin Invest. 2001; 108(1): 131-41.	5.4-30
3）Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. Blood. 2009; 114: 3524-3532.	5.4-9
4）平成 9 年 10 月 28 日 医薬審第 338 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」	5.4-31
5）平成 25 年 7 月 11 日 薬食審査発 0711 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について	5.4-32
6）平成 26 年 4 月 1 日 薬食審査発 0401 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」について	5.4-33
7）平成 25 年 12 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」	5.4-34
8）Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48: 1267-1281.	5.4-35
9）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: 589-96.	5.4-12

2.7.2 項の参考文献

著者・表題・文献	CTD 資料番号
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

2.7.3 項の参考文献

著者・表題・文献	CTD 資料番号
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