レブコビ筋注 2.4mg

製造販売承認申請

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.6　　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　　STM-279 のアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）：STM-279-301 試験 5
2.7.6.2　　免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験：STP-2279-002 試験 51

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
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine amino transferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST（GOT）	Aspartate amino transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血中濃度
C_{trough}	The trough concentration; Concentration minimum before repeat dosing	反復投与時のトラフ値
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
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
DSMC	Data and Safety Monitoring Committee	独立データ安全性モニタリング委員会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
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
SAE	Serious adverse event/experience	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
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
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミントランスフェラーゼ
WBC	White Blood Cell	白血球

略号一覧表（製剤・有効成分）

略号	英名	日本語・定義
ADAGEN®	SS-PEG-ADA,PEG-ADA, PEGylated ADA	一般名：pegademase bovine 米国で承認されている（日本では未承認）のADA 欠損症治療薬の販売名
EZN-2279	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker（SC-PEG-rADA）, PEG-rADA	STM-279 の米国の治験成分記号 一般名：elapegademase 販売名：REVCOVI®
STM-279	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker（SC-PEG-rADA）, PEG-rADA	日本での治験成分記号 一般名:エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え） 販売名：レブコビ®筋注 2.4mg
PEG-ADA	PEGylated bovine ADA with SS linker（SS-PEG-ADA）	ポリエチレングリコール修飾ウシアデノシンデアミナーゼ。 ADAGEN®の有効成分。
PEG-rADA	PEGylated recombinant bovine ADA with SC linker（SC-PEG-rADA）	ポリエチレングリコール修飾遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体。 STM-279 又は EZN-2279 の有効成分。

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示す。本剤は本邦で第 III 相試験（STM-279-301 試験）及び米国で第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の 2 試験を実施している。

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与方法投与期間	対象患者	被験者数*	試験状況、評価／参考資料	試験報告書添付場所
第 III 相試験	STM-279-301	有効性 安全性	非盲検、 非対照	STM-279 を 0.067～0.2 mg/kg 体重、週 1 回筋注	ADA 欠損症	4 例	継続中 評価資料	5.3.5.2.1
	STP-2279-002	有効性 安全性 薬物動態	非盲検、 非対照 One way Crossover [a)]	ADAGEN®を 3 週間以上、その後 EZN-2279 を週 1 回筋注	ADAGEN® 投与を受けている ADA 欠損症	6 例	継続中 評価資料	5.3.5.2.2

＊STM-279-301 試験のデータカットオフ：2016 年 10 月 20 日。
STP-2279-002 試験のデータカットオフ：2017 年 4 月 27 日。
a）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。

2.7.6.1　STM-279 のアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）：STM-279-301 試験

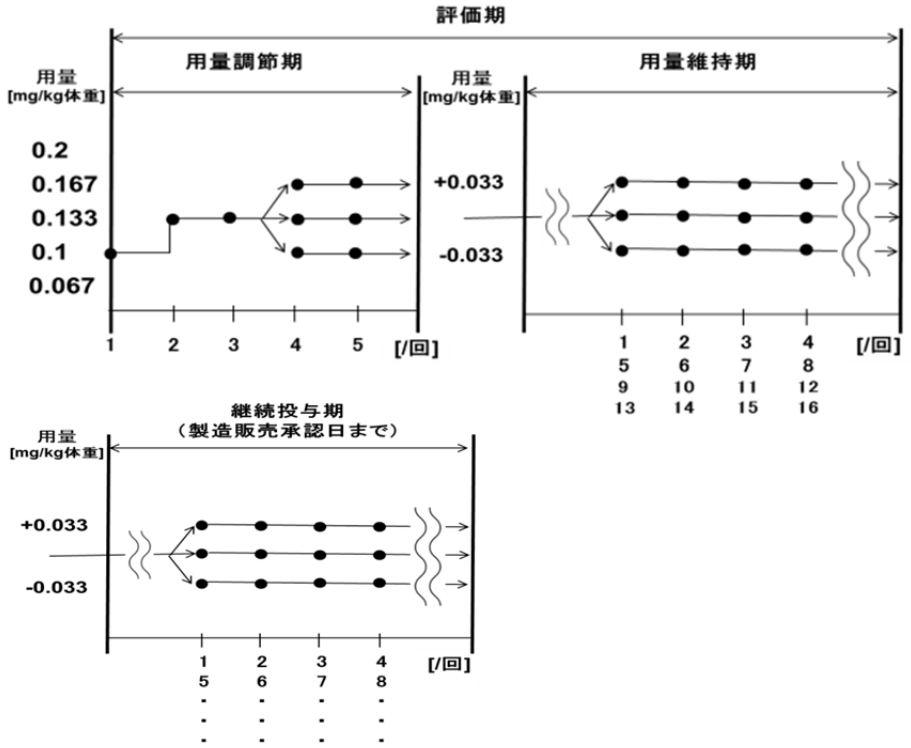
［添付資料：5.3.5.2.1］

2.7.6.1.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1　試験方法

項目	内　　容
治験の標題	STM-279 のアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照による臨床試験（第 III 相試験）
治験実施計画書番号	STM-279-301
開発のフェーズ	第 III 相
目的	アデノシンデアミナーゼ欠損症患者を対象に、STM-279 を週 1 回筋肉内注射した際の有効性及び安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照 評価期：用量調節期と用量維持期で構成される。 用量調節期：STM-279 を週 1 回、計 5 回投与する。 用量維持期：STM-279 を週 1 回、計 16 回投与する。 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。 下図に評価期（用量調節期と用量維持期）及び継続投与期のデザインを示す。

項目	内　　容
治験デザイン （続き）	 ADAGEN®による治療を受けていない患者は、0.1 mg/kg 体重から投与を開始する。一方、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用量調節期の 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®
診断及び主な組み入れ基準	対象：ADA 欠損症患者 選択基準：(1) 及び (2) を満たす患者を選択する。 （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 除外基準：以下の項目のいずれかに該当する患者は除外する。 （1）重度の血小板減少症（血小板数が 50 x 10^9/L 未満）の患者 （2）妊娠又は授乳中の患者 （3）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 （4）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者
被験者数	（1）目標症例数（計画時）: 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する。 （2）目標症例数の設定根拠 実行可能性を考慮して 2 例と設定した。統計学的な算出は行っていない。 （3）治験薬投与例数（解析時） 有効性解析対象集団：　4 例 薬物動態解析対象集団：　2 例

項目	内　　容
	安全性解析対象集団： 4 例
治験薬	被験薬：STM-279 含量：1 バイアル（1.5 mL）中に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として 2.4 mg（1.6 mg/mL）を含有する注射剤（液剤） 製造元：Exelead, Inc. ロット番号：STM001、STM002、STM003
投与量及び投与方法	1．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 体重で用量を増減する。 （1）評価期 1）用量調節期 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「2）用量調節期の用量変更」に従って用量を決定する。 2）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 3）用量維持期 維持用量（0.067～0.2 mg/kg 体重）で投与する。 4）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。 （2）継続投与期 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

項目	内　　容
投与量及び投与方法（続き）	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。 2．用法・用量の設定根拠： ADAGEN®の用法・用量を踏まえて用量を設定した。 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、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 STM-279 の用量調節を可能とした。なお、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、米国第 III 相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、赤血球中 dAXP 結果が入手できない場合を想定し、血中 dAXP の測定結果を使用することを許容した。一方、ADAGEN®の添付文書より ADAGEN®の治療による基準値として血漿中 ADA 活性 15~35 µmol/hr/mL の規定があることから、米国第 III 相試験で設定された血漿中 ADA 活性の基準値 15 µmol/hr/mL（[redacted]測定）が、血清中 ADA 活性 1100 U/L（[redacted]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。 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 STM-279 の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。
治験期間	評価期：用量調節期　5 週間 用量維持期　16 週間 継続投与期：評価期終了後、製造販売承認日まで
併用薬剤及び併用療法	（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
検査・観察項目	表 2.7.6.1.1-2　参照
検査・観察時期	表 2.7.6.1.1-2　参照
評価項目（方法）及び評価基準	主要評価項目：本治験では、主要評価項目は設定しない。下記の（1）～（3）を評価する。 （1）有効性評価： 1）赤血球中 deoxyadenosine nucleotide（dAXP）のトラフ値 2）血中 dAXP のトラフ値

項目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準（続き）	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： i）リンパ球数 ii）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) iii）免疫グロブリン量（IgG、IgA、IgM） 6）臨床所見：身長、体重 （2）安全性評価： 1）有害事象（自覚症状、他覚所見） 2）臨床検査値 i）血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比） ii）血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al‐P、LDH、γ‐GTP、BUN、クレアチニン、Ca、Cl、Mg、P、K、Na iii）尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、沈渣（赤血球数、白血球数、細菌、円柱）、潜血、比重、pH 3）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温） 4）標準 12 誘導心電図 5）免疫原性（抗薬物抗体、中和抗体及び抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体） （3）薬物動態評価： ・血漿中 ADA 活性 用量維持期の 5 回目から 16 回目のいずれかの投与時に 1 回実施（採血時期：投与前、投与後 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日） ただし、薬物動態評価時を含めて 5 回以上同一用量となる場合に実施する。 用量維持期の 12 回目までに薬物動態評価を実施せず、13 回目に用量を変更した場合、15 又は 16 回目の投与時に実施する。
統計及び解析方法	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。
結論	ADA 欠損症患者 4 例を試験に組み入れ、STM-279 を投与した。被験者 4 例

項目	内　　容
結論（続き）	の性別は男性 2 例及び女性 2 例、年齢は 15 歳未満 2 例（[redacted]ヵ月及び[redacted]ヵ月の乳児）及び 15 歳以上 2 例（[redacted]歳及び[redacted]歳）、同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®治療状況は ADAGEN®治療を受けていた被験者 2 例及び受けていなかった被験者 2 例であった。用量調節期は全 4 例が完了したが、用量維持期に 1 例が呼吸不全による死亡により治験の中止となり、他の 3 例は用量維持期（評価期）を完了した。有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は 4 例、薬物動態解析対象集団は 15 歳以上の 2 例であった。評価期を完了した 3 例には 0.1～0.267 mg/kg 体重を週 1 回投与し、中止した乳児 1 例は極めて状態が悪かったため 0.4 mg/kg 体重/週（0.2 mg/kg 体重を週 2 回）を投与した。 1.　有効性の結果 赤血球中 dAXP 濃度は 2 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けていなかった 1 例ではスクリーニング時で 0.02 µmol/mL を超えていた。当該被験者の赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与 5 回目に 0.02 µmol/mL 以下に達し、評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。一方、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けた 1 例では、スクリーニング時で赤血球中 dAXP 濃度は 0.02 µmol/mL 以下であり、トラフ値は評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。 血中 dAXP 濃度は 4 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けていなかった 2 例では、スクリーニング時でいずれも 0.02 µmol/mL 超（0.0952 及び 0.0293 µmol/mL）であった。1 例でトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与 4 回目に 0.02 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。 赤血球中 dAXP と血中 dAXP の両方を測定し、かつスクリーニング時点の dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL を超えていた被験者は 1 例のみであった。当該被験者の dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL の基準に達した時期はほぼ同じで同様な推移を示した。 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®治療の有無にかかわらず、いずれも定量下限の 9.0 µmol/h/mL 未満であった。血漿中 ADA 活性のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に上昇し、1 例では用量調節期投与 5 回目に、他の 1 例では用量維持期投与 9 回目に 15 µmol/h/mL 以上となり、いずれの例でも評価期終了時まで 15 µmol/h/mL 以上を維持した。 血清中 ADA 活性は、スクリーニング時に 3 例で測定した。測定した 3 例いずれも ADAGEN®治療による血漿中 ADA 活性の基準値 15 µmol/h/mL に相当する 1100 U/L 未満であった。治験薬投与開始後血清中 ADA 活性のトラフ値は 4 例で測定し、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。 血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性の両方を測定した被験者は 2 例であった。いずれの被験者も、血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性は類似した推移を示した。 赤血球中 dAXP のトラフ値及び血漿中 ADA 活性のトラフ値は、2 例中 2 例が ADAGEN®治療の目標値の範囲内に達した。また、血中 dAXP のトラフ値

項目	内　　容
結論（続き）	では 4 例すべてが、血清中 ADA 活性のトラフ値では 4 例中 3 例がそれぞれ ADAGEN®治療の目標値の範囲に相当するレベルに達した。 免疫機能に関しては、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することを示した。 臨床所見に関しては、治験薬投与開始後、乳児に限らず、また、同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®治療の有無にかかわらず、身長、体重とも維持又は増加する傾向であった。 以上、治験薬の有効性を評価した結果、ADA欠損症の様々な障害を起こしているdAXPを低減し、免疫機能の改善傾向を示唆し、ADA欠損症に対する効果を認めた。STM-279の効果を確認する際、本邦で測定可能な血中dAXP及び血清中 ADA活性の両方又はいずれか一方を測定することは有用であると考える。 2.　薬物動態の結果 薬物動態評価は頻回採血が可能な 15 歳以上の 2 例で実施した。STM-279 を1 週間に 1 回筋肉内に投与した時の血漿中 ADA 活性のトラフ値は同一用量を連続 4～6回投与した後におおむね定常状態を示したと推察した。また、血清中 ADA 活性を測定した 4 例のトラフ値の推移は同一用量を連続 2～6 週投与した後におおむね一定の活性値を示したと推察し、その中で薬物動態解析対象となった 2 例共に血清中 ADA 活性のトラフ値は血漿中 ADA 活性のトラフ値と同様の推移を示した。定常状態の薬物動態評価を用量維持期投与 6回目（用量 0.167 mg/kg 体重）に 1 例で、また、用量維持期投与 12 回目（用量 0.233 mg/kg 体重）に 1 例で実施した。薬物動態パラメータはそれぞれ C_{max}が 41.91 及び 34.91 µmol/h/mL、C_{trough} が 33.50 及び 20.15 µmol/h/mL、t_{max} が48.0 及び 27.3 時間、AUC_t が 6279.20 及び 4430.89 h•µmol/h/mL、k_{el} が 0.0019及び 0.0031 1/h、$t_{1/2}$ が 359.59 及び 226.61 時間（約 15 及び 9 日）であった。 3.　安全性の結果 治験薬の投与開始から評価期終了時までの 21 週間に有害事象は被験者全4例に 22 件認めた。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。 死亡は 4 例中 1 例（被験者識別コード：4*）に認めた。死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。持続する間質性肺炎など、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、更に易感染性の被験者の状態を考慮し、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。 重篤な有害事象は 2例に 6 件認めたが、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例に上気道感染 1 件及び好中球減少症 2 件、死亡した 1 例に肺出血 2 件及び呼吸不全 1 件であった。有害事象による投与中止例は認めなかった。重症度別では高度の有害事象を認めず、中等度が 4 例 15 件（1 例 2 件：好中球減少症及び接触皮膚炎、1 例 1 件：上気道感染、医療機器関連感染、貧血、間質性肺疾患、肺出血、呼吸不全、上気道の炎症、肝機能異常、カテーテル留置部位皮膚炎、気管出血及び処置による疼痛）、軽度が 3 例 7 件（1 例 1 件：中耳炎、肺炎、真珠腫、肺出血、吐血、尿中ブドウ糖陽性及び尿中蛋白陽性）であった。いずれの有害事象発現後にも治験薬投与の措置はなかった。有害事象の多くは原疾患に関連する事象（感染症、消化器症状、免疫機能や肝機能などの臨床検査値の異常）や合併症の悪化であった。 臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査では、治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断した有害事象はなかった。また、免疫原性では、抗薬物抗体（anti-STM-279 antibodies）が陽性と認めた被験者はいなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

項目	内　　容
結論（続き）	以上、有害事象は被験者全 4 例に 22 件認め、そのうち死亡の 1 例 1 件を含む 2 例 6 件が重篤な有害事象であったが、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。したがって、ADA 欠損症患者に STM-279 を週 1 回筋肉内注射する場合、0.267 mg/kg 体重/週までの用量範囲で安全性に問題はなく、忍容性は良好であると考える。 4.　結論 ADA 欠損症患者に STM-279 を週 1 回 21 週間、0.267 mg/kg 体重/週までの用量を筋肉内注射することにより、有効性では ADA 欠損症の様々な障害を起こしている dAXP を低減し、免疫機能の改善傾向を示唆し、ADA 欠損症に対する効果を認めた。2 例で実施した薬物動態では約 9 及び 15 日の半減期を示し、持続的に血中の ADA 活性を維持した。また、安全性では忍容性が良好であることを示した。以上より、ADA 欠損症の酵素補充療法として STM-279 は有望であると考える。
実施施設	合計　3 施設（日本）
治験期間	2016 年 2 月 16 日～製造販売承認日まで（継続中）
製造販売承認後の対応	製造販売承認日の翌日から上市まで製造販売後臨床試験に切替えて実施する（予定）
治験総括報告書作成日	2017 年 11 月 2 日

表 2.7.6.1.1-2　観察・検査・評価項目、スケジュール

＜観察・検査・評価項目及び実施時期：評価期＞

	同意取得	スクリーニング	評価期										中止時
			用量調節期*					用量維持期*					
			治験薬投与1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	1・5・9・13回目	2・6・10・14回目	3・7・11・15回目	4・8・12・16回目	評価期終了時	
文書同意	○												
患者背景		○											
妊娠検査 1)		○											
登録		○											
診察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬投与 2)			○	○	○	○	○	○	○	○	○		
用量調節				○		○3)		○3)					
赤血球中 dAXP4)		○		○	○	○	○	○	○	○5)		○	△
血中 dAXP（国内）4)		○		○	○	○	○	○	○	○5)		○	△
血漿中 ADA 活性 4)		○		○	○	○	○	○	○	○5)		○	△
血清中 ADA 活性（国内）4)		○		○	○	○	○	○	○	○5)		○	△
免疫機能 4)		○			○			○				○	△
身長、体重		○						○6)				○	△
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ		○		○	○	○		○				○	△
臨床検査 4)		○			○			○				○	△
心電図		○			○			○				○	△
免疫原性 4)		○			○			○				○	△
薬物動態 7)								←	—	—	—	→	
有害事象			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

△：可能な限り実施する。
1）妊娠可能な女性のみ実施する。
2）すべての検査終了後に STM-279 を投与する。
3）治験責任医師は、用量変更の必要性を判断する。
4）乳幼児が被験者の場合、治験責任医師は治験調整医師と協議の上、可能な限り実施する。
5）用量維持期の 1、5、9、13 回目に用量を変更した場合、実施する。
6）用量維持期の治験薬投与 1 回目のみ実施する。ただし、乳幼児が被験者の場合、用量維持期の治験薬投与 1 回目の身長、体重の測定に加えて用量維持期の 5、9、13 回目に体重を測定する。
7）用量維持期の 5 回目から 16 回目のいずれかの投与時に 1 回実施する。ただし、薬物動態評価時を含めて 5 回以上同一用量となる場合に実施する。用量維持期の 12 回目までに薬物動態評価を実施せず、13 回目に用量を変更した場合、15 又は 16 回目の投与時に実施する。
*：週 2 回に投与を分けた場合、投与回数は週 1 回投与を前提として記載しているため、週 1 回で行う投与回数に換算すること。すなわち、「週 1 回で投与した回数に週 2 回で投与した回数を 2 で除して加え、小数点以下を切り上げた値」回目とする。

表 2.7.6.1.1-2　観察・検査・評価項目、スケジュール（続き）

＜観察・検査・評価項目及び実施時期：継続投与期＞

	継続投与期*					中止時
	治験薬投与1回目	x [1)] 回目	y [2)] 回目	z [3)] 回目	継続投与期の終了時（製造販売承認日）	
診察		○	○	○	○	○
治験薬投与 [4)]	○	○	○	○		
用量調節 [5)]	○		○	○		
赤血球中 dAXP [6)]				△	△	△
血中 dAXP（国内） [6)]				○	○	△
血漿中 ADA 活性 [6)]				△	△	△
血清中 ADA 活性（国内） [6)]				○	○	△
免疫機能 [6)]				○	○	△
身長、体重			○ [7)]	○	○	△
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ				○	○	△
臨床検査 [6)]				○	○	△
心電図				○	○	△
免疫原性 [6)]				○	○	△
有害事象	←					→

△：可能な限り実施する。
1）投与回数 x は 4n + 1 で表現される場合以外（2、3、4、6、7、8、10 回目など）
2）投与回数 y は 4n + 1 で表現される場合でかつ 16n + 1 で表現される場合以外（5、9、13、21 回目など）
3）投与回数 z は 16n + 1 で表現される場合（17、33 回目など）
4）すべての検査終了後に STM-279 を投与する。
5）治験責任医師は、有効性及び安全性を確認し、用量を決定する。
6）乳幼児が被験者の場合、治験責任医師は治験調整医師と協議の上、可能な限り実施する。
7）乳幼児が被験者の場合のみ、体重を測定する。
*：週 2 回に投与を分けた場合、投与回数は週 1 回投与を前提として記載しているため、週 1 回で行う投与回数に換算すること。すなわち、「週 1 回で投与した回数に週 2 回で投与した回数を 2 で除して加え、小数点以下を切り上げた値」回目とする。

2.7.6.1.2　被験者の内訳

データカットオフ（2016 年 10 月 20 日）までの評価期のデータで評価した。

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-1 に、中止被験者の集計結果を表 2.7.6.1.2-2 に示す。治験参加候補者本人又は代諾者から文書による同意を得た 4 例を試験に組み入れた。いずれの被験者も適格と判断したが、うち 1 例は極めて悪い状態で組み入れた被験者であった。用量調節期は全 4 例が完了したが、用量維持期に有害事象である呼吸不全により 1 例が死亡に至り治験の中止となり、他の 3 例が用量維持期（評価期）を完了した。

表 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳（STM-279-301 試験）

		N	%
Subjects received investigational drug		4	100.0
Evaluation phase	Completed	3	75.0
	Withdrawals	1	25.0
Dose adjustment period	Completed	4	100.0
	Withdrawals	0	0.0
Dose maintenance period	Completed	3	75.0
	Withdrawals	1	25.0
Efficacy Analysis Set		4	100.0
Pharmacokinetic Analysis Set		2	50.0
Safety Analysis Set		4	100.0

引用：5.3.5.2.1 （表 10.1-1）

表 2.7.6.1.2-2　中止症例及び中止理由の集計（STM-279-301 試験）

Analysis Set: Safety Analysis Set

Number of subjects		Evaluation phase 4	
		N	%
Completion status	Completion	3	75.0
	Discontinuation	1	25.0
Reason for discontinuation	1. In the opinion of investigators or subinvestigators, study continuation is not appropriate for the subject due to onset of adverse events or exacerbation of complications/underlying disease.	0	0.0
	2. The subject or his/her legally acceptable representative requests the study discontinuation.	0	0.0
	3. In the opinion of investigators or subinvestigators, study continuation is not appropriate for the subject due to failure of compliance with the provisions of the protocol and the study site.	0	0.0
	4. In the opinion of investigators or subinvestigators, study continuation is impossible or inappropriate for any other reasons.	1	100.0

引用：5.3.5.2.1 （表 10.1-2）

＜解析対象例数＞

有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した被験者を表 2.7.6.1.2-3 に示す。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団には全 4 例を採用したが、薬物動態解析対象集団の定義である「登録された被験者のうち、投与後の薬物動態評価が存在する被験者の集団」に乳児被験者 2 例が該当せず、薬物動態解析対象集団から不採用となり、薬物動態解析対象集団には 2 例を採用した。

表 2.7.6.1.2-3　有効性・安全性評価及び薬物動態評価における症例の取扱い（STM-279-301 試験）

Subject ID	Sex	Age (years)	Analysis Set		
			Efficacy	Pharmacokinetic	Safety
1*	[redacted]	[redacted]	Yes	Yes	Yes
2*			Yes	Yes	Yes
3*			Yes	No	Yes
4*			Yes	No	Yes

引用：5.3.5.2.1 （表 10.1-3）

2.7.6.1.3　被験者背景

4 例の被験者背景、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

成人 2 例（[redacted]歳、[redacted]歳）及び乳児 2 例（生後[redacted]ヵ月、[redacted]ヵ月）が登録した。3 例は評価期の全 21 回の評価期投与を完了し、1 例は用量維持期に呼吸不全による死亡により治験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（STM-279-301 試験）

Analysis set		Efficacy	Pharmacokinetic	Safety
Number of subjects		4	2	4
Sex	Male	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
	Female	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
Age	N	4	2	4
(years)	Mean	10.3	20.5	10.3
	SD	12.4	6.4	12.4
	Min	0	16	0
	Median	8.0	20.5	8.0
	Max	25	25	25
Age group	< 15 years old	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
	>= 15 years old	2 (50.0)	2 (100.0)	2 (50.0)
Height	N	4	2	4
(cm)	Mean	107.25	156.75	107.25
	SD	59.15	26.38	59.15
	Min	57.0	138.1	57.0
	Median	98.30	156.75	98.30
	Max	175.4	175.4	175.4
Body weight	N	4	2	4
(kg)	Mean	22.73	40.70	22.73
	SD	26.06	27.29	26.06
	Min	4.4	21.4	4.4
	Median	13.25	40.70	13.25
	Max	60.0	60.0	60.0
BMI	N	4	2	4
(kg/m^2)	Mean	14.82	15.36	14.82
	SD	3.63	5.86	3.63
	Min	11.2	11.2	11.2
	Median	14.28	15.36	14.28
	Max	19.5	19.5	19.5
Medical history	Yes	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	No	3 (75.0)	2 (100.0)	3 (75.0)
Complication	Yes	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment with ADAGEN®	Yes	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)
within 60 days	No	2 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)

引用：5.3.5.2.1 （表 11.2-1）

治験薬投与の遵守状況を表 2.7.6.1.3-2 に示す。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団の治験薬投与の遵守状況は同一で、治験を中止した 1 例（16 週投与）以外はいずれも評価期の 21 回（用量調節期 5 回、用量維持期 16 回）の投与を完了し、被験薬の体重あたりの投与総量［以下、中央値（最小値 – 最大値)］及び平均用量はそれぞれ 4.6145（3.372 – 6.200）mg/kg 体重及び 0.2197（0.161 – 0.388）mg/kg 体重であった。薬物動態解析対象集団の治験薬投与の遵守状況は全 2 例が 21 回の投与を完了した。

表 2.7.6.1.3-2　治験薬投与の遵守状況（STM-279-301 試験）

			Total dose		Average dose		Dosing period
			(mg)	(mg/kg BW)	(mg)	(mg/kg BW)	(weeks)
Evaluation phase	Efficacy Analysis Set	N	4	4	4	4	4
		Mean	90.6160	4.7003	4.4365	0.2469	19.8
		SD	81.4672	1.1627	3.7702	0.0979	2.5
		Min	24.448	3.372	1.164	0.161	16
		Median	69.0320	4.6145	3.5302	0.2197	21.0
		Max	199.952	6.200	9.522	0.388	21
	Safety Analysis Set	N	4	4	4	4	4
		Mean	90.6160	4.7003	4.4365	0.2469	19.8
		SD	81.4672	1.1627	3.7702	0.0979	2.5
		Min	24.448	3.372	1.164	0.161	16
		Median	69.0320	4.6145	3.5302	0.2197	21.0
		Max	199.952	6.200	9.522	0.388	21

引用：5.3.5.2.1 （表 11.3-1）

2.7.6.1.4　有効性

（1）赤血球中 dAXP のトラフ値

頻回採血が可能な被験者 2 例ごとの各測定時点の赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値を表 2.7.6.1.4-1 に、その推移を図 2.7.6.1.4-1 に示す。

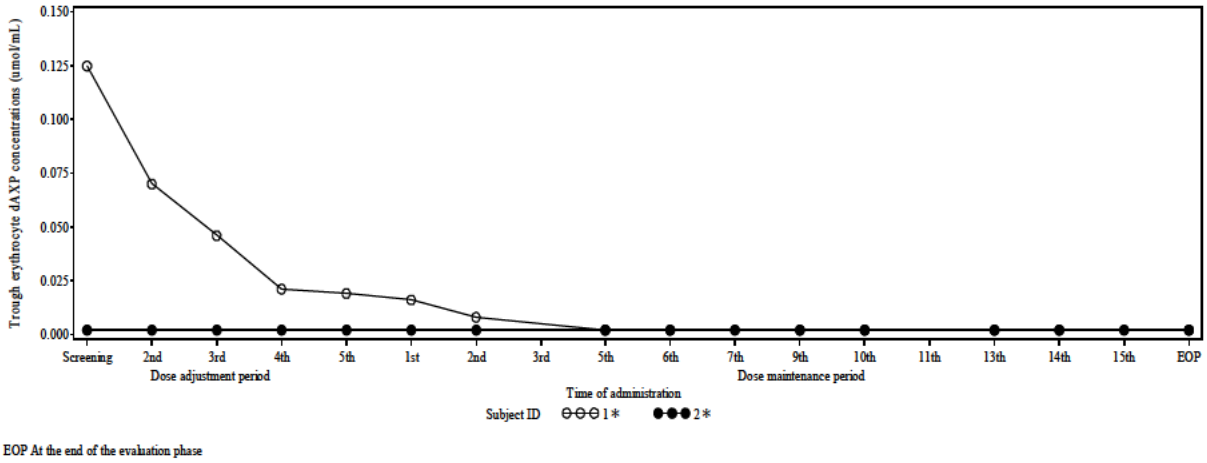
赤血球中 dAXP 濃度は 2 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けていなかった 1 例ではスクリーニング時で 0.02 µmol/mL を超えていた。当該被験者の赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与 5 回目に 0.02 µmol/mL 以下に達し、評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。一方、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けた 1 例では、スクリーニング時で赤血球中 dAXP 濃度は 0.02 µmol/mL 以下であり、トラフ値は評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。

表 2.7.6.1.4-1　赤血球中 dAXP のトラフ値（STM-279-301 試験）

Subject ID	Time point		Blood collection date	Value	Change from screening
1*	Screening		2016/04/04	0.125	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/04/18	0.070	-0.055
		3rd Administration	2016/04/25	0.046	-0.079
		4th Administration	2016/05/02	0.021	-0.104
		5th Administration	2016/05/09	0.019	-0.106
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16	0.016	-0.109
		2nd Administration	2016/05/23	0.008	-0.117
		5th Administration	2016/06/13	<0.002	-0.123
		6th Administration	2016/06/20	<0.002	-0.123
		9th Administration	2016/07/11	<0.002	-0.123
		10th Administration	2016/07/21	<0.002	-0.123
		13th Administration	2016/08/08	<0.002	-0.123
		14th Administration	2016/08/15	<0.002	-0.123
		End of the phase	2016/09/05	<0.002	-0.123
2*	Screening		2016/03/02	<0.002	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/03/16	<0.002	0
		3rd Administration	2016/03/23	<0.002	0
		4th Administration	2016/03/30	<0.002	0
		5th Administration	2016/04/06	<0.002	0
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13	<0.002	0
		2nd Administration	2016/04/20	<0.002	0
		5th Administration	2016/05/11	<0.002	0
		6th Administration	2016/05/18	<0.002	0
		7th Administration	2016/05/25	<0.002	0
		9th Administration	2016/06/08	<0.002	0
		10th Administration	2016/06/15	<0.002	0
		13th Administration	2016/07/06	<0.002	0
		14th Administration	2016/07/12	<0.002	0
		15th Administration	2016/07/20	<0.002	0
		End of the phase	2016/08/03	<0.002	0

Unit: umol/mL

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-1）



EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.6.1.4-1　赤血球中 dAXP のトラフ値（被験者別）（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

（2）血中 dAXP のトラフ値

被験者 4 例ごとの各測定時点の血中 dAXP 濃度のトラフ値を表 2.7.6.1.4-2 に、その推移を図 2.7.6.1.4-2 に示す。

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 2.7.6.1.4-2　血中 dAXP のトラフ値（STM-279-301 試験）

Subject ID	Time point		Blood collection date	Value*	Value**	Change from screening**
1*	Screening		2016/04/04	95.2	0.0952	-
	Evaluation phase					
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/04/18	47.7	0.0477	-0.0475
		3rd Administration	2016/04/25	27.9	0.0279	-0.0673
		4th Administration	2016/05/02	17.6	0.0176	-0.0776
		5th Administration	2016/05/09	11.4	0.0114	-0.0838
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16	8.38	0.00838	-0.08682
		2nd Administration	2016/05/23	5.84	0.00584	-0.08936
		5th Administration	2016/06/13	3.03	0.00303	-0.09217
		6th Administration	2016/06/20	3.20	0.0032	-0.092
		9th Administration	2016/07/11	1.80	0.0018	-0.0934
		10th Administration	2016/07/21	1.35	0.00135	-0.09385
		13th Administration	2016/08/08	1.89	0.00189	-0.09331
		14th Administration	2016/08/15	1.17	0.00117	-0.09403
		End of the phase	2016/09/05	1.67	0.00167	-0.09353
2*	Screening		2016/03/02	0.407	0.000407	-
	Evaluation phase					
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/03/16	1.02	0.00102	0.000613
		3rd Administration	2016/03/23	0.00	0	-0.000407
		4th Administration	2016/03/30	0.474	0.000474	0.000067
		5th Administration	2016/04/06	0.00	0	-0.000407
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13	0.635	0.000635	0.000228
		2nd Administration	2016/04/20	0.00	0	-0.000407
		5th Administration	2016/05/11	0.00	0	-0.000407
		6th Administration	2016/05/18	0.677	0.000677	0.00027
		7th Administration	2016/05/25	0.323	0.000323	-0.000084
		9th Administration	2016/06/08	1.41	0.00141	0.001003
		10th Administration	2016/06/15	0.614	0.000614	0.000207
		13th Administration	2016/07/06	0.335	0.000335	-0.000072
		14th Administration	2016/07/12	0.640	0.00064	0.000233
		15th Administration	2016/07/20	0.328	0.000328	-0.000079
		End of the phase	2016/08/03	1.14	0.00114	0.000733
3*	Screening		2016/04/01	10.7	0.0107	-
	Evaluation phase					
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/04/13	8.61	0.00861	-0.00209
		3rd Administration	2016/04/20	10.2	0.0102	-0.0005
		4th Administration	2016/04/26	7.45	0.00745	-0.00325
		5th Administration	2016/05/02	8.70	0.0087	-0.002
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/11	3.91	0.00391	-0.00679
		2nd Administration	2016/05/18	5.70	0.0057	-0.005
		3rd Administration	2016/05/25	4.63	0.00463	-0.00607
		5th Administration	2016/06/08	7.26	0.00726	-0.00344
		6th Administration	2016/06/15	5.80	0.0058	-0.0049
		7th Administration	2016/06/22	2.95	0.00295	-0.00775
		9th Administration	2016/07/06	4.47	0.00447	-0.00623
		10th Administration	2016/07/13	4.32	0.00432	-0.00638
		11th Administration	2016/07/20	4.10	0.0041	-0.0066
		13th Administration	2016/08/03	4.78	0.00478	-0.00592
		14th Administration	2016/08/09	5.06	0.00506	-0.00564
		End of the phase	2016/08/31	4.49	0.00449	-0.00621

*: Unit: nmol/mL

**: Unit: umol/mL

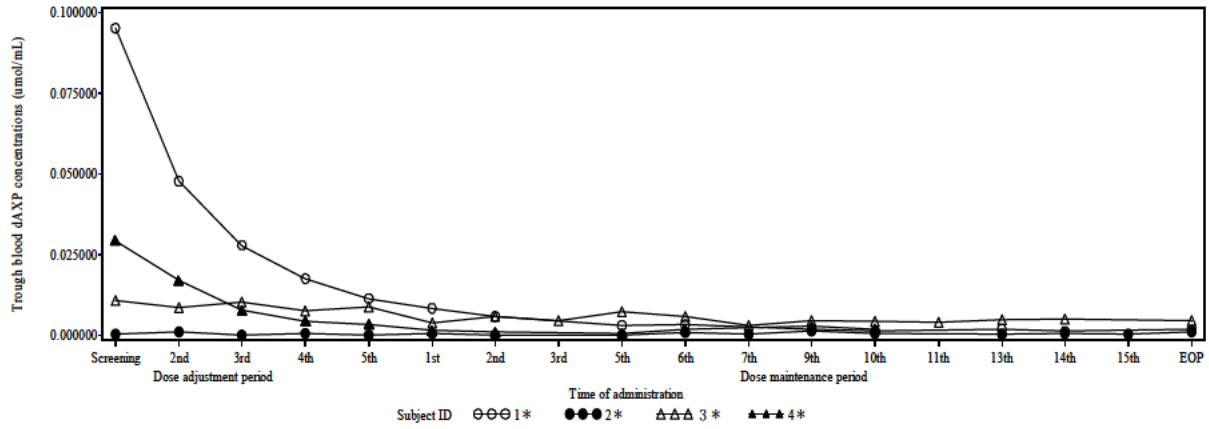
引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-2）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.4-2　血中 dAXP のトラフ値（STM-279-301 試験）（続き）

Subject ID	Time point		Blood collection date	Value*	Value**	Change from screening**
4*	Screening		2016/07/06	29.3	0.0293	-
	Evaluation phase					
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/07/12	17.0	0.017	-0.0123
		3rd Administration	2016/07/19	7.75	0.00775	-0.02155
		4th Administration	2016/07/26	4.29	0.00429	-0.02501
		5th Administration	2016/08/02	3.29	0.00329	-0.02601
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/08/09	1.47	0.00147	-0.02783
		2nd Administration	2016/08/16	1.02	0.00102	-0.02828
		5th Administration	2016/09/06	0.609	0.000609	-0.028691
		6th Administration	2016/09/13	1.90	0.0019	-0.0274
		9th Administration	2016/10/04	2.67	0.00267	-0.02663
		10th Administration	2016/10/11	1.89	0.00189	-0.02741

*: Unit: nmol/mL
**: Unit: umol/mL
引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-2）



EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.6.1.4-2　血中 dAXP のトラフ値（被験者別）（STM-279-301 試験）
引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-2）

（3）赤血球中 dAXP と血中 dAXP の比較

赤血球中 dAXP と血中 dAXP の両方を測定し、かつスクリーニング時点の dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL を超えていた被験者は 1 例のみであった。当該被験者の dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL の基準に達した時期はほぼ同じで同様な推移を示した。

（4）血漿中 ADA 活性のトラフ値

頻回採血が可能な被験者 2 例ごとの各測定時点の血漿中 ADA 活性のトラフ値を表 2.7.6.1.4-3 に、その推移を図 2.7.6.1.4-3 に示す。

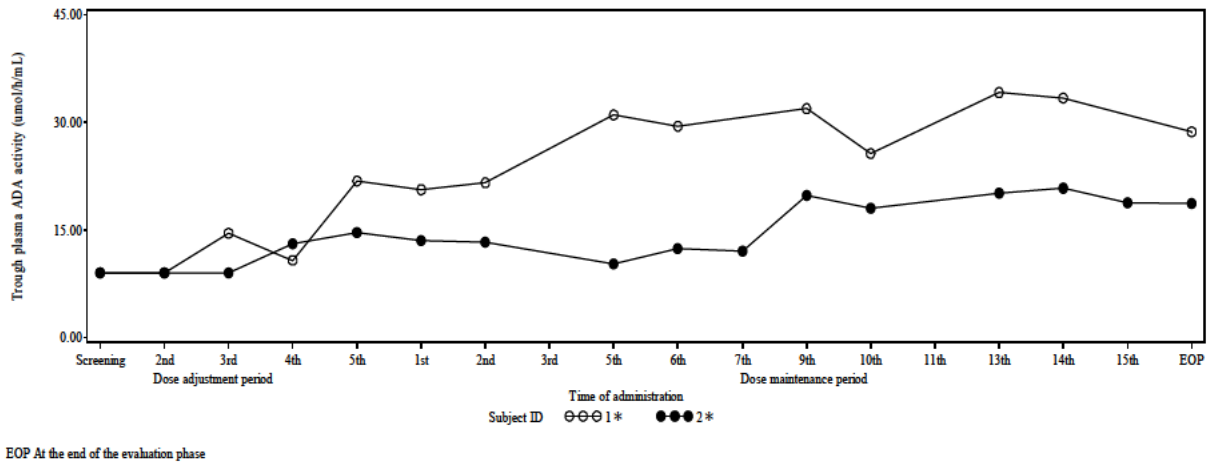
血漿中 ADA 活性は、測定した 2 例のスクリーニング時で、同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®治療の有無にかかわらず、いずれも定量下限の 9.0 µmol/h/mL 未満であった。血漿中 ADA 活性のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に上昇し、1 例では用量調節期投与 5 回目に、他の 1 例では用量維持期投与 9 回目に 15 µmol/h/mL 以上となり、いずれの例でも評価期終了時まで 15 µmol/h/mL 以上を維持した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.4-3　血漿中 ADA 活性のトラフ値（STM-279-301 試験）

Subject ID	Time point		Blood collection date and time	Value	Change from screening
1*	Screening		2016/04/04 10:50	<9.0	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/04/18 10:00	<9.0	0
		3rd Administration	2016/04/25 10:00	14.51	5.51
		4th Administration	2016/05/02 09:48	10.75	1.75
		5th Administration	2016/05/09 09:55	21.81	12.81
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16 10:00	20.64	11.64
		2nd Administration	2016/05/23 09:50	21.57	12.57
		5th Administration	2016/06/13 10:20	31.03	22.03
		6th Administration	2016/06/20 10:55	29.51	20.51
		9th Administration	2016/07/11 09:55	31.92	22.92
		10th Administration	2016/07/21 09:50	25.67	16.67
		13th Administration	2016/08/08 09:45	34.17	25.17
		14th Administration	2016/08/15 09:45	33.44	24.44
		End of the phase	2016/09/05 09:55	28.73	19.73
2*	Screening		2016/03/02 12:40	<9.0	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/03/16 15:35	<9.0	0
		3rd Administration	2016/03/23 09:50	<9.0	0
		4th Administration	2016/03/30 13:45	13.08	4.08
		5th Administration	2016/04/06 13:25	14.68	5.68
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13 15:50	13.56	4.56
		2nd Administration	2016/04/20 15:35	13.32	4.32
		5th Administration	2016/05/11 15:40	10.28	1.28
		6th Administration	2016/05/18 15:40	12.38	3.38
		7th Administration	2016/05/25 15:15	12.03	3.03
		9th Administration	2016/06/08 13:13	19.77	10.77
		10th Administration	2016/06/15 15:20	18.04	9.04
		13th Administration	2016/07/06 15:23	20.15	11.15
		14th Administration	2016/07/12 12:10	20.77	11.77
		15th Administration	2016/07/20 14:10	18.83	9.83
		End of the phase	2016/08/03 14:10	18.66	9.66

Unit: umol/h/mL
引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-4）



EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.6.1.4-3　血漿中 ADA 活性のトラフ値（被験者別）（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

（5）血清中 ADA 活性のトラフ値

被験者 4 例ごとの各測定時点の血清中 ADA 活性のトラフ値を表 2.7.6.1.4-4 に、その推移を図 2.7.6.1.4-4 に示す。

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 4 例で測定し、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。

表 2.7.6.1.4-4　血清中 ADA 活性のトラフ値（STM-279-301 試験）

Subject ID	Time point		Blood collection date and time	Value	Change from screening
1*	Screening		2016/04/04 10:50	20.7	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/04/18 10:00	421.1	400.4
		3rd Administration	2016/04/25 10:00	733.5	712.8
		4th Administration	2016/05/02 09:48	1014.0	993.3
		5th Administration	2016/05/09 09:55	1438.0	1417.3
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16 10:00	1327.7	1307
		2nd Administration	2016/05/23 09:50	1475.0	1454.3
		5th Administration	2016/06/13 10:20	1782.0	1761.3
		6th Administration	2016/06/20 10:55	1573.5	1552.8
		9th Administration	2016/07/11 09:55	1663.8	1643.1
		10th Administration	2016/07/21 09:50	1396.6	1375.9
		13th Administration	2016/08/08 09:45	2010.0	1989.3
		14th Administration	2016/08/15 09:45	1846.0	1825.3
		End of the phase	2016/09/05 09:55	1550.6	1529.9
2*	Screening		2016/03/02 12:40	223.7	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/03/16 15:35	476.8	253.1
		3rd Administration	2016/03/23 09:50	540.2	316.5
		4th Administration	2016/03/30 13:45	741.5	517.8
		5th Administration	2016/04/06 13:25	724.0	500.3
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13 15:50	622.5	398.8
		2nd Administration	2016/04/20 15:35	717.5	493.8
		5th Administration	2016/05/11 15:40	717.0	493.3
		6th Administration	2016/05/18 15:40	808.5	584.8
		7th Administration	2016/05/25 15:15	771.5	547.8
		9th Administration	2016/06/08 13:13	975.0	751.3
		10th Administration	2016/06/15 15:20	954.4	730.7
		13th Administration	2016/07/06 15:23	949.3	725.6
		14th Administration	2016/07/12 12:10	1027.0	803.3
		15th Administration	2016/07/20 14:10	979.4	755.7
		End of the phase	2016/08/03 14:10	998.7	775

Unit: U/L
引用：5.3.5.2.1 （表 11.4-5）

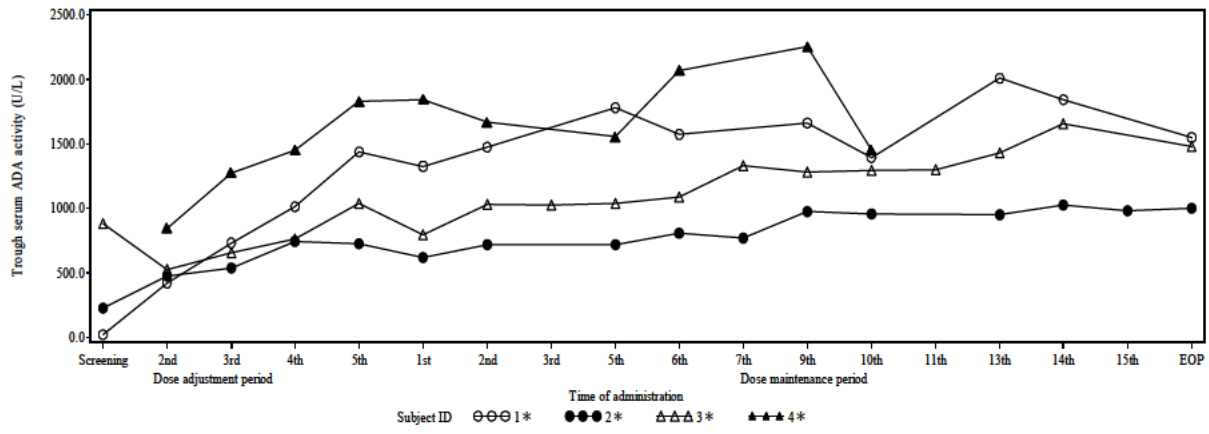
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.4-4　血清中 ADA 活性のトラフ値（STM-279-301 試験）（続き）

Subject ID	Time point		Blood collection date and time	Value	Change from screening
3*	Screening		2016/04/01 12:20	884.0	-
	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/04/13 14:10	525.0	-359
		3rd Administration	2016/04/20 10:00	655.5	-228.5
		4th Administration	2016/04/26 10:25	762.0	-122
		5th Administration	2016/05/02 10:00	1036.0	152
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/11 13:30	796.0	-88
		2nd Administration	2016/05/18 13:25	1035.0	151
		3rd Administration	2016/05/25 13:10	1028.0	144
		5th Administration	2016/06/08 10:30	1036.5	152.5
		6th Administration	2016/06/15 13:25	1086.8	202.8
		7th Administration	2016/06/22 10:00	1334.0	450
		9th Administration	2016/07/06 09:20	1281.2	397.2
		10th Administration	2016/07/13 13:10	1296.4	412.4
		11th Administration	2016/07/20 11:10	1302.4	418.4
		13th Administration	2016/08/03 13:10	1433.2	549.2
		14th Administration	2016/08/09 09:45	1659.0	775
		End of the phase	2016/08/31 14:40	1482.0	598
4*	Evaluation phase				
	Dose adjustment period	2nd Administration	2016/07/12 05:00	846.0	-
		3rd Administration	2016/07/19 09:09	1277.3	-
		4th Administration	2016/07/26 05:27	1451.9	-
		5th Administration	2016/08/02 05:00	1830.0	-
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/08/09 05:40	1846.0	-
		2nd Administration	2016/08/16 09:55	1666.7	-
		5th Administration	2016/09/06 14:40	1554.8	-
		6th Administration	2016/09/13 10:15	2072.0	-
		9th Administration	2016/10/04 09:45	2254.0	-
		10th Administration	2016/10/11 09:45	1451.2	-

Unit: U/L

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-5）



EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.6.1.4-4　血清中 ADA 活性のトラフ値（被験者別）（STM-279-301 試験）

引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-4）

（6）血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性の比較

血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性の両方を測定した被験者は 2 例であった。いずれの被験者も、血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性は類似した推移を示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（7）免疫機能

評価期中に増加傾向を示した免疫機能の項目は、Absolute Lymphocytes（CD45+）、CD3+ CD4+（Helper Cells）Absolute 及び CD19+（B Cells）Absolute であった。被験者 4 例ごとの各測定時点の上記免疫機能の測定値を表 2.7.6.1.4-5 に、その推移を図 2.7.6.1.4-5 に示す。

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することを示した。

表 2.7.6.1.4-5　免疫機能（STM-279-301 試験）

Subject ID	Item (unit)	Time point		Blood collection date	Value	Change from screening
1*	Absolute Lymphocytes (CD45+) (cells/uL)	Screening		2016/04/04	2236	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/04/25	2291	55
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16	2988	752
			5th Administration	2016/06/13	2369	133
			9th Administration	2016/07/11	2903	667
			13th Administration	2016/08/08	2108	-128
			End of the phase	2016/09/05	3774	1538
	CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/04/04	143	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/04/25	193	50
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16	204	61
			5th Administration	2016/06/13	151	8
			9th Administration	2016/07/11	180	37
			13th Administration	2016/08/08	250	107
			End of the phase	2016/09/05	244	101
	CD19+ (B Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/04/04	1	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/04/25	6	5
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16	38	37
			5th Administration	2016/06/13	70	69
			9th Administration	2016/07/11	44	43
			13th Administration	2016/08/08	57	56
			End of the phase	2016/09/05	47	46
2*	Absolute Lymphocytes (CD45+) (cells/uL)	Screening		2016/03/02	798	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/03/23	1766	968
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13	2083	1285
			5th Administration	2016/05/11	1465	667
			9th Administration	2016/06/08	1725	927
			13th Administration	2016/07/06	1784	986
			End of the phase	2016/08/03	2204	1406
	CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/03/02	54	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/03/23	51	-3
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13	60	6
			5th Administration	2016/05/11	47	-7
			9th Administration	2016/06/08	27	-27
			13th Administration	2016/07/06	28	-26
			End of the phase	2016/08/03	48	-6
	CD19+ (B Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/03/02	13	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/03/23	15	2
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13	42	29
			5th Administration	2016/05/11	25	12
			9th Administration	2016/06/08	21	8
			13th Administration	2016/07/06	32	19
			End of the phase	2016/08/03	45	32

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-7）

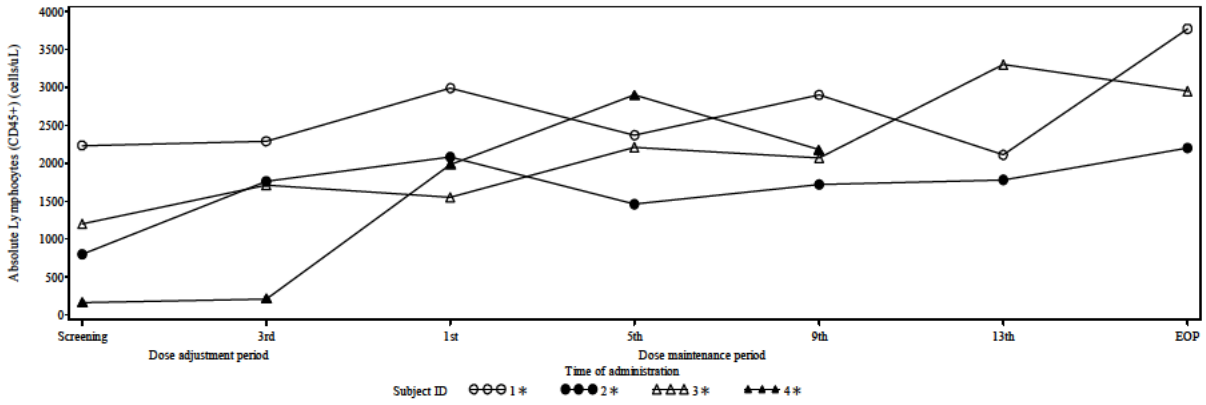
＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.4-5　免疫機能（STM-279-301 試験）（続き）

Subject ID	Item (unit)	Time point		Blood collection date	Value	Change from screening
3*	Absolute Lymphocytes (CD45+) (cells/uL)	Screening		2016/04/01	1201	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/04/20	1716	515
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/11	1555	354
			5th Administration	2016/06/08	2208	1007
			9th Administration	2016/07/06	2074	873
			13th Administration	2016/08/03	3303	2102
			End of the phase	2016/08/31	2955	1754
	CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/04/01	8	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/04/20	18	10
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/11	68	60
			5th Administration	2016/06/08	66	58
			9th Administration	2016/07/06	56	48
			13th Administration	2016/08/03	111	103
			End of the phase	2016/08/31	123	115
	CD19+ (B Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/04/01	350	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/04/20	239	-111
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/11	276	-74
			5th Administration	2016/06/08	273	-77
			9th Administration	2016/07/06	146	-204
			13th Administration	2016/08/03	224	-126
			End of the phase	2016/08/31	217	-133
4*	Absolute Lymphocytes (CD45+) (cells/uL)	Screening		2016/07/06	165	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/07/19	215	50
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/08/09	1986	1821
			5th Administration	2016/09/06	2900	2735
			9th Administration	2016/10/04	2180	2015
	CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/07/06	3	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/07/19	2	-1
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/08/09	7	4
			5th Administration	2016/09/06	59	56
			9th Administration	2016/10/04	53	50
	CD19+ (B Cells) - Absolute (cells/uL)	Screening		2016/07/06	0	-
		Evaluation phase				
		Dose adjustment period	3rd Administration	2016/07/19	28	28
		Dose maintenance period	1st Administration	2016/08/09	448	448
			5th Administration	2016/09/06	357	357
			9th Administration	2016/10/04	557	557

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-7）

＜Absolute Lymphocytes (CD45+) (cells/μL)＞



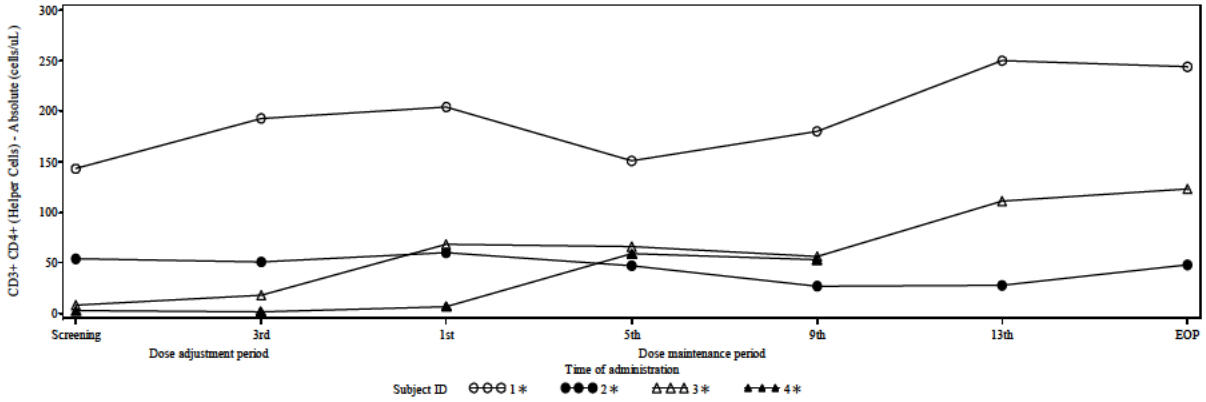
EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.6.1.4-5　免疫機能（STM-279-301 試験）

引用：5 3 5 2 1　（図 11.4-5）

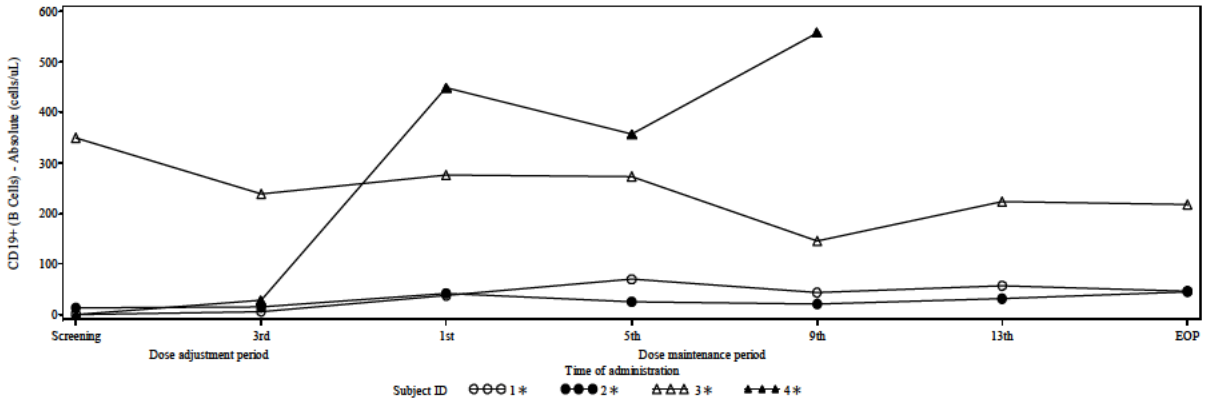
＊新薬承認情報提供時に置き換え

＜CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Absolute (cells/μL)＞



EOP At the end of the evaluation phase

＜CD19+ (B Cells) - Absolute (cells/μL)＞



EOP At the end of the evaluation phase

図 2.7.6.1.4-5　免疫機能（STM-279-301 試験）（続き）

引用：5 3 5 2 1 （図 11.4-5）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（8）身長、体重

被験者 4 例ごとの各測定時点の身長及び体重を表 2.7.6.1.4-6 に示す。

治験薬投与開始後、乳児に限らず、また、同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®治療の有無にかかわらず、身長、体重とも維持又は増加する傾向であった。

表 2.7.6.1.4-6　身長、体重（STM-279-301 試験）

Subject ID	Time point		Inspection date	Height (cm)		Body weight (kg)	
				Value	Change from screening	Value	Change from screening
1*	Screening		2016/04/04	[redacted]	-	[redacted]	-
	Evaluation phase						
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/16	[redacted]	0.1	[redacted]	-0.9
		End of the phase	2016/09/05		0.4		0.3
2*	Screening		2016/03/02		-		-
	Evaluation phase						
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/04/13	[redacted]	-0.5	[redacted]	1.1
		End of the phase	2016/08/03		0.2		1.9
3*	Screening		2016/04/04	[redacted]	-	[redacted]	-
	Evaluation phase						
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/05/10	[redacted]	1.5	[redacted]	0.8
		9th Administration	2016/07/05	-	-		1.6
		13th Administration	2016/08/02	-	-		1.9
		End of the phase	2016/08/30	[redacted]	7.4		2.1
4*	Screening		2016/07/06		-		-
	Evaluation phase						
	Dose maintenance period	1st Administration	2016/08/08	[redacted]	1	[redacted]	0
		5th Administration	2016/09/05	-	-		0.3
		9th Administration	2016/10/03	-	-		0.4

引用：5.3.5.2.1 （表 11.4-9）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.5　　薬物動態評価

（1）血漿中 ADA 活性及び血清中 ADA 活性のトラフ値の推移

薬物動態解析の対象被験者 2 例の血漿中 ADA 活性のトラフ値の推移を図 2.7.6.1.5-1 に示す。次に、有効性評価として採取した検体の血清中 ADA 活性について、被験者 4 例のトラフ値の推移を図 2.7.6.1.4-4 に示す。

薬物動態評価は頻回採血が可能な 15 歳以上の 2 例で実施した。STM-279 を 1 週間に 1 回筋肉内に投与した時の血漿中 ADA 活性のトラフ値は同一用量を連続 4～6 回投与した後におおむね定常状態を示したと推察した。また、血清中 ADA 活性を測定した 4 例のトラフ値の推移は同一用量を連続 2～6 週投与した後におおむね一定の活性値を示したと推察し、その中で薬物動態解析対象となった 2 例共に血清中 ADA 活性のトラフ値は血漿中 ADA 活性のトラフ値と同様の推移を示した。

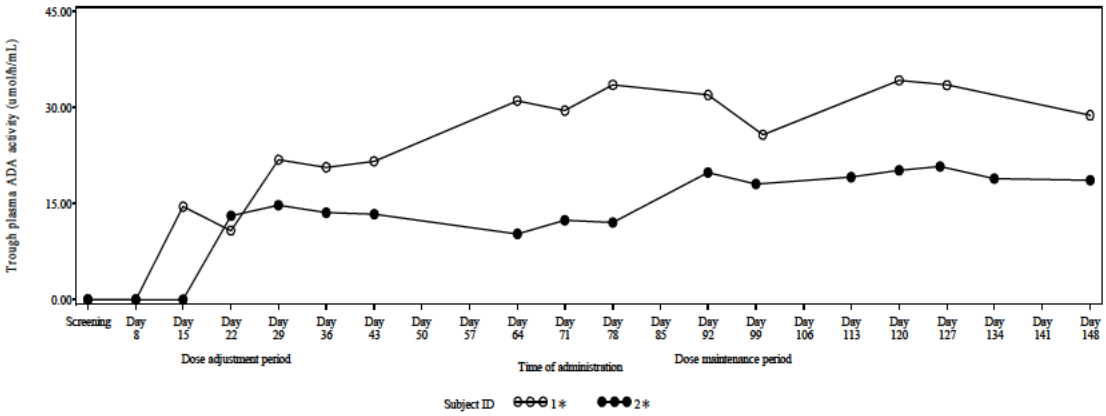


図 2.7.6.1.5-1　血漿中 ADA 活性のトラフ値の推移（STM-279-301 試験）

引用：5.3.5.2.1 （図 11.4-8）

（2）血漿中 ADA 活性の薬物動態

STM-279 投与時の血漿中薬物濃度（ADA 活性）の被験者別血漿中 ADA 濃度を表 2.7.6.1.5-1 に、推移を図 2.7.6.1.5-2 に、血漿中の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-2 に示す。

定常状態の薬物動態評価を用量維持期投与 6 回目（用量 0.167 mg/kg 体重）に 1 例で、また、用量維持期投与 12 回目（用量 0.233 mg/kg 体重）に 1 例で実施した。薬物動態パラメータはそれぞれ Cmax が 41.91 及び 34.91 µmol/h/mL、C_{trough} が 33.50 及び 20.15 µmol/h/mL、t_{max} が 48.0 及び 27.3 時間、AUC_t が 6279.20 及び 4430.89 h•µmol/h/mL、k_{el} が 0.0019 及び 0.0031 1/h、$t_{1/2}$ が 359.59 及び 226.61 時間（約 15 及び 9 日）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.5-1　血漿中 ADA 活性（μmol/h/mL）（STM-279-301 試験）

Subject ID	Times of administration at the start of the PK evaluation	Time point		Blood collection date and time	Plasma ADA activity
1*	6th	Pre-administration		2016/06/20 10:55	29.51
		After administration	24h	2016/06/21 11:00	40.00
			48h	2016/06/22 11:00	41.91
			72h	2016/06/23 11:00	40.64
			96h	2016/06/24 11:00	38.25
			120h	2016/06/25 11:00	36.56
			144h	2016/06/26 11:00	35.70
			168h	2016/06/27 09:00	33.50
2*	12th	Pre-administration		2016/06/29 13:10	19.05
		After administration	24h	2016/06/30 16:30	34.91
			48h	2016/07/01 10:10	30.89
			72h	2016/07/02 09:30	28.07
			96h	2016/07/03 10:15	25.15
			120h	2016/07/04 11:46	22.13
			144h	2016/07/05 16:45	23.87
			168h	2016/07/06 15:23	20.15

Unit: umol/h/mL

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-10）

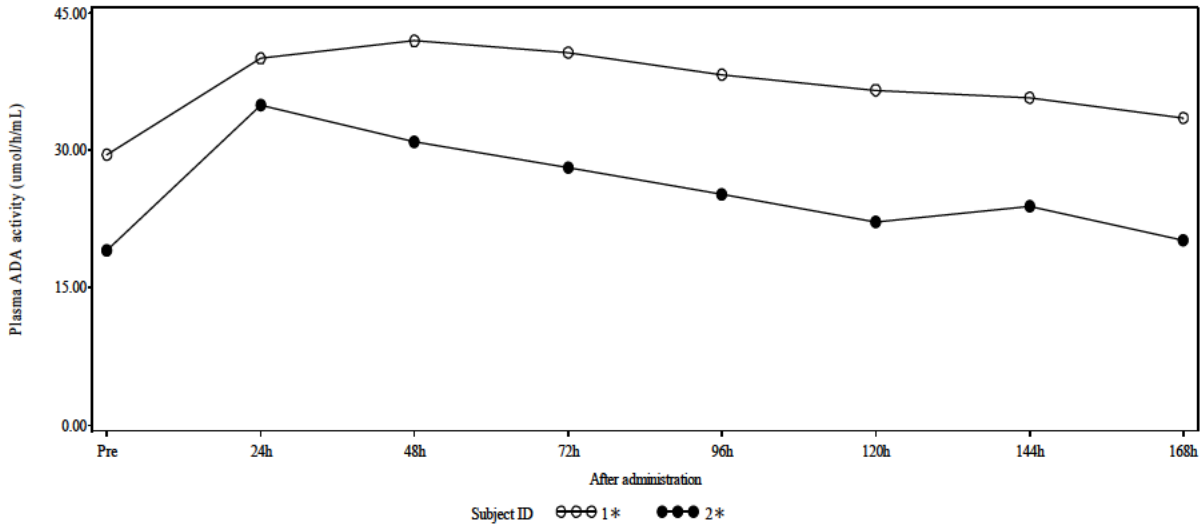


図 2.7.6.1.5-2　血漿中 ADA 活性の推移図（μmol/h/mL）（被験者別）（STM-279-301 試験）

引用：5.3.5.2.1　（図 11.4-9）

表 2.7.6.1.5-2　血漿中 ADA 活性の薬物動態パラメータ（STM-279-301 試験）

Subject ID	C_{max} (umol/h/mL)	C_{trough} (umol/h/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (h*umol/h/mL)	AUC_t (h*umol/h/mL)	AUC_{inf} (h*umol/h/mL)	k_{el} (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	MRT_{inf} (h)	Vz/F (L)
1*	41.91	33.50	48.0	6347.39	6279.20	23658.31	0.0019	359.59	0.0140	82.8	7.3
2*	34.91	20.15	27.3	4387.53	4430.89	11018.38	0.0031	226.61	0.0108	79.4	3.5

引用：5.3.5.2.1　（表 11.4-11）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.6　　安全性

解析対象集団は安全性解析対象集団の 4 例とする。4 例のうち 3 例が評価期を完了したが、1 例は中止した。

（1）有害事象の要約

有害事象及び副作用の頻度集計の要約を表 2.7.6.1.6-1 に示す。

有害事象は被験者全 4 例に 22 件認めた。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。重篤な有害事象は 2 例 6 件認め、それらのうち 1 例 1 件が死亡に至った。有害事象による投与中止例は認めなかった。治験責任医師が高度と判断した有害事象はなく、中等度と判断した有害事象は 4 例 15 件であり、4 例のうち 3 例に認めた 7 件の有害事象は軽度であった。

表 2.7.6.1.6-1　有害事象の要約（STM-279-301 試験）

		N = 4		
		n	%	k
Adverse events		4	100.0	22
Severity	Mild	0	0.0	7
	Moderate	4	100.0	15
	Severe	0	0.0	0
Seriousness	Not serious	2	50.0	16
	Serious	2	50.0	6
Withdrawn		0	0.0	0
Adverse drug reactions		0	0.0	0
Severity	Mild	0	0.0	0
	Moderate	0	0.0	0
	Severe	0	0.0	0
Seriousness	Not serious	0	0.0	0
	Serious	0	0.0	0
Withdrawn		0	0.0	0

n: Number of subjects with adverse events or adverse drug reactions, %: Incidence,
k: Number of AEs or ADRs
Incidence=(Number of subjects with AEs or ADRs/Number of subjects)*100
引用：5 3 5 2 1 （表 12 2-2）

1）有害事象

有害事象の発現例数、発現率及び発現件数を表 2.7.6.1.6-2～表 2.7.6.1.6-4 に示す。

表 2.7.6.1.6-2　有害事象の発現例数、発現率及び発現件数（STM-279-301 試験）

		N = 4		
SOC	PT	n	%	k
Total (any SOC)		4	100.0	22
感染症および寄生虫症		3	75.0	4
	中耳炎	1	25.0	1
	肺炎	1	25.0	1
	上気道感染	1	25.0	1
	医療機器関連感染	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	3
	貧血	1	25.0	1
	好中球減少症	1	25.0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	50.0	5
	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	1
胃腸障害		1	25.0	1
	吐血	1	25.0	1
肝胆道系障害		1	25.0	1
	肝機能異常	1	25.0	1
皮膚および皮下組織障害		1	25.0	2
	接触皮膚炎	1	25.0	2
一般・全身障害および投与部位の状態		1	25.0	1
	カテーテル留置部位皮膚炎	1	25.0	1
臨床検査		1	25.0	2
	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		2	50.0	2
	気管出血	1	25.0	1
	処置による疼痛	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)

引用：5.3.5.2.1 （表 12.2-3）

表 2.7.6.1.6-3　有害事象の発現例数、発現率及び発現件数（重症度別）（STM-279-301 試験）

重症度		軽度			中等度			重度		
					N = 4					
SOC	PT	n	%	k	n	%	k	n	%	k
Total (any SOC)		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：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)

引用：5.3.5.2.1 （表 12.2-5）

表 2.7.6.1.6-4　有害事象の発現例数、発現率及び発現件数（発現時期別）（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
Total (any SOC)		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
臨床検査		0	0.0	0	1	25.0	2
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	1	25.0	1
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	25.0	1
傷害、中毒および処置合併症		1	25.0	1	1	25.0	1
	気管出血	1	25.0	1	0	0.0	0
	処置による疼痛	0	0.0	0	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)
引用：5 3 5 2 1 （表 12 2-6）

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡は 4 例中 1 例に認めた［表 2.7.6.1.6-5］。死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。持続する間質性肺炎など、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、更に易感染性の被験者の状態を考慮し、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 2.7.6.1.6-5　死亡した被験者の有害事象一覧表（STM-279-301 試験）

Subject ID	Age (years) Sex	No	System Organ Class Preferred Term Reported name	Start date (Study day) End date (Study day) Duration (days)	Causality	Basis of relation to investigational drug evaluation*	Severity	Seriousness	Action taken with study drug	Corrective therapy Treatment No	Outcome
4*	[redacted]	A6	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (103)	Can be ruled out	-	Moderate	Serious	Not changed	Yes	Fatal
	[redacted]		呼吸不全 呼吸不全の悪化	[redacted] (107) 5						D47,D147,D156	

MedDRA/J (Ver 19.1)
*: Basis of relation to investigational drug evaluation
1 Negative dechallenge
2 Positive rechallenge
3 Definitive
4 Lack of confounding risk factors
5 Amount and duration of exposure consistent /plausible with cause and effect
6 Corroboration of the accuracy of the case history
7 Co-medication unlikely to play a role
8 Others

引用：5.3.5.2.1　（表 12.3-1）

＜詳述＞

i）呼吸不全（重篤な有害事象に関する報告書記載有害事象名：呼吸不全の悪化）

発現日：Day103*

重篤度：重篤である（重篤と判断した理由：死亡）重

症度：中等度

転帰：死亡（死亡確認日：Day107*）

治験薬名：STM-279

治験薬の投与期間：Day1*～Day105*

治験薬の用量：0.2 mg/kg 体重、週 2 回

事象発現後の治験薬投与の措置：変更せず

治験薬との関連性：関連なし

被験者識別コード：4*

【被験者背景】

性別：[redacted]性

同意取得時の年齢：[redacted] 歳[redacted] ヵ月

ADA 欠損症の診断日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

既往歴：　該当なし

合併症：　胃腸障害（発症時期：[redacted] 年[redacted] 月）

肝膿瘍（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

肺膿瘍（発症時期：[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）

細菌性肺炎（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

貧血（発症時期：[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）

リンパ球減少症（発症時期：[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）

低γグロブリン血症（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

サイトメガロウイルス感染（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

血管内乳頭状内皮過形成（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted] 日）

気胸（発症時期：[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

血小板数減少（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
血中クレアチニン増加（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
間質性肺疾患（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
呼吸不全（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

【経過】

西暦年/月/日	内　　容
Day 103*	呼吸数 60 回/分のペースで多呼吸を認めており、人工呼吸器設定 最大吸気圧（PIP）/呼気終末陽圧（PEEP）を 25 cmH_2O / 9 cmH_2O に上げる。 覚醒中、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO2）：83%まで低下。プレセデックス 1 mL をボーラス投与した。 仰臥位にて SpO2：93% 、右側臥位にすると頻呼吸アラームあり、回路リクルートメント、用手換気などを施行するが改善せず、呼吸器設定変更。左側臥位に変更すると心拍数、呼吸数の改善がみられるが、呼吸状態改善なく、徐々に呼吸器条件を上げて対応。 吸入気酸素濃度（FiO2）= 0.6、PIP/PEEP=26 cmH_2O/10 cmH_2O 設定にて、吸入気酸素分圧（PiO2）/FiO2 比（PF 比）= 100、酸素化指標（OI）= 14、動脈血炭酸ガス分圧（PaCO2）= 54 mmHg。
Day 104*	呼吸状態改善なく、SpO2 ふらつきあり 90%をきる時もある。夜間より体温 38°C 発熱維持する。クーリング施行する。右仰臥位にすると呼吸数 60 回/分以上の頻呼吸、心拍数 160 拍/分上昇あり。
	追加報告 体位交換時や覚醒で desaturation しやすく、呼吸不全の病態悪化傾向。呼吸器設定、FiO2 = 0.7、PIP/PEEP 26 cmH_2O/12 cmH_2O 条件を上げて設定する。夜間より体温 38°C 発熱持続する。クーリング施行する。右仰臥位にすると呼吸数 60 回/分以上の頻呼吸、心拍数 160 拍/分上昇あり。呼吸不全の悪化として新たに重篤な有害事象の報告をする。
Day 105*	STM-279 治験薬 11 回目、0.69 mL 投与した。 血ガス結果、酸素分圧（PO2）低下、二酸化炭素分圧（PCO2）上昇あり。両側肺の air 入りは浅く、胸部単純写真の改善なし。サイトメガロウイルス（CMV）感染の肺炎は改善なく、徐々に気道状態は悪化傾向である。母親へ集中治療室（ICU）及び免疫科担当医師より現状と今後の対応について説明した。
Day 106*	呼吸状態の悪化が見られ、酸素化が PF 比=73.8、OI=24 と酸素化増悪が見られる。体位交換などを機会に覚醒し体動に SpO2 低下あり。肺炎に対し、ステロイドパルス療法を開始する。（mPSL 20 mg/kg 体重/回×3 日間）
Day 107*	ステロイドパルス開始するが明らかな効果なし。体位交換を契機に覚醒し、むせこみあり。SpO2：80%まで下降。頻呼吸あり。フェンタニルフラッシュで対応するも改善乏しく、エア入り不良・陥没呼吸著明であった。[redacted]より徐脈となり心停止、心肺蘇生法をおこなわない（DNAR）方針となり、[redacted]死亡を確認した。死亡時画像診断、病理解剖の希望はなし。

【治験責任医師等のコメント】

- 重篤な有害事象の報告時（第 1 報、Day 104*）記載

  Day 97*肺出血により、小児集中治療室（PICU）管理となっていた。

  Day 103*　　多呼吸認め、呼吸器設定の条件を上げるも呼吸状態は安定せず、持続するウイルス感染症により肺組織障害がさらに悪化し、その結果、呼吸不全の悪化を来したと考えられ、治験薬との因果関係は否定する。人工呼吸器の設定を上げても呼吸状態の改善がみられず、呼吸不全の悪化による死亡が危惧されるため重篤有害事象として報告する。

- 重篤な有害事象の報告時（第 3 報、Day 111*）追加報告

  Day 107*　　陥没呼吸著明で、[redacted]より徐脈となり心停止に至り、[redacted]死亡を確認した。本報告をもって最終報告とする。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2）その他の重篤な有害事象

本治験の評価期（STM-279 の投与開始後 21 週間）に死亡以外のその他の重篤な有害事象を被験者 4 例中 2 例に 5 件に認めた［表 2.7.6.1.6-6］。5 件の重篤な有害事象は、好中球減少症（2 件）、上気道感染（1 件）、肺出血（2 件）であった。

表 2.7.6.1.6-6　重篤な有害事象の一覧表（STM-279-301 試験）

Subject ID	Age (years) Sex	No.	System Organ Class Preferred Term Reported name	Start date (Study day) End date (Study day) Duration (days)	Causality	Basis of relation to investigational drug evaluation*	Severity	Seriousness	Action taken with study drug	Corrective therapy Treatment No.	Outcome
2*	[redacted]	A1	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) (20) 6	Can be ruled out	-	Moderate	Serious	Not changed	Yes D30,D44	Recovering
		A3	感染症および寄生虫症 上気道感染 急性上気道感染	[redacted] (45) (50) 6	Can be ruled out	-	Moderate	Serious	Not changed	Yes D31,D45	Recovered
		A4	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) (134) 9	Can be ruled out	-	Moderate	Serious	Not changed	Yes D32,D46	Recovered
4*	[redacted]	A3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (44)	Can be ruled out	-	Moderate	Serious	Not changed	Yes	Recovered
	[redacted]		肺出血 肺出血	[redacted] (49) 6						D54	
		A4	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (97)	Can be ruled out	-	Mild	Serious	Not changed	No	Unknown
			肺出血 肺出血	[redacted] (107) 11						-	
		A6	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted] (103)	Can be ruled out	-	Moderate	Serious	Not changed	Yes	Fatal
			呼吸不全 呼吸不全の悪化	[redacted] (107) 5						D47,D147,D156	

MedDRA/J (Ver.19.1)
* Basis of relation to investigational drug evaluation
1. Negative dechallenge
2. Positive rechallenge
3. Definitive
4. Lack of confounding risk factors
5. Amount and duration of exposure consistent /plausible with cause and effect
6. Corroboration of the accuracy of the case history
7. Co-medication unlikely to play a role
8. Others

引用：5 3 5 2 1　（表 12 3-2）

＜詳述＞

i）好中球減少症（重篤な有害事象に関する報告書記載有害事象名：好中球減少症の悪化）

発現日：Day15*

重篤度：重篤である（重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長）

重症度：中等度

転帰：軽快（転帰日：Day20*）

治験薬名：STM-279

治験薬の投与期間：Day1*～（投与中）

治験薬の用量：0.2 mg/kg 体重、週 1 回

事象発現後の治験薬投与の措置：変更せず

治験薬との関連性：関連なし

被験者識別コード：2*

【被験者背景】

性別：[redacted]性

同意取得時の年齢：[redacted] 歳

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ADA 欠損症の診断日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
既往歴：　該当なし
合併症：　低γグロブリン血症（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
肝機能異常（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
栄養障害（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
骨粗鬆症（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
中耳炎（発症時期：[redacted]年）
遺尿（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
白内障（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
感音性難聴（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
気管支拡張症（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
気管支肺アスペルギルス症（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
側弯症（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
好中球減少症（発症時期：[redacted]年[redacted]月）
胃腸障害（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
肝臓血管腫（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
骨髄機能不全（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
不安障害（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
抑うつ症状（発症時期：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

【経過】

西暦年/月/日	内　　容
Day 15＊	骨髄検査実施。問題なく終了。 血液検査の結果、好中球減少を認め、グラン（75 μg/0.3 mL）注を 1 日 1 回、5 日間投与開始。 貧血［血色素量（Hb）7.6 g/dL］のため、赤血球濃厚液 1 単位、輸血した。 検査終了後、3 回目の治験薬（2.68 mL）を筋肉注射。
Day 16*	Day 17*に血液検査を行い、状態がよければ週末外泊とし、Day 20*血液検査を行い、午後退院予定とした。
Day 17*	血液検査の結果、好中球の改善なし。貧血は輸血で改善した。
Day 20*	入院中は発熱なく経過。骨髄検査、MRI 検査結果を説明。 血液検査結果、好中球上昇あり、軽快のため退院した。

【治験責任医師等のコメント】

- 重篤な有害事象の報告時（第 1 報、Day 22*）記載

検査目的で入院中であった。

Day 15*の血液検査結果により、好中球減少を認め（好中球数 104/μL）、グラン注射を開始した。

Day 17*に血液検査を実施し、いまだ好中球減少の改善を認めなかったため（好中球数 84/μL）、退院後の感染症を危惧し、入院を延長して週明けの血液検査を実施することにした。

Day 20*に血液検査を実施し、好中球減少の改善を認めたため（好中球数388/μL）、同日、退院とした。なお、当初、今回の入院期間延長は臨床症状が伴

＊新薬承認情報提供時に置き換え

うものではないため、重篤な有害事象（SAE）と判断しなかったが、Day 21 *の依頼者と協議の上、Day 17*　からの入院期間延長は SAE に該当すると判断し、重篤な有害事象として報告する。
　本事象は、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薬との因果関係は「無し」と考える。また、好中球減少症は完全には回復していないが、外来での治療が可能であり、また、Day 20* に軽快退院したため、重篤な有害事象の報告は終了とする。

- 重篤な有害事象の報告時（第 2 報、Day 36 *）一部変更
　Day 20*に血液検査を実施し、好中球減少の改善を認めたため（好中球数 388/μL）、同日、退院とした。なお、今回の入院では、入院期間を明確に決めていなかったため SAE と判断しなかったが 、Day21*に　　依頼者と協議の結果、今回の経過が入院期間延長に該当すると判断し、重篤な有害事象として報告した。

ii）上気道感染（重篤な有害事象に関する報告書記載有害事象名：急性上気道感染）

発現日：Day 45*
重篤度：重篤である（重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長）
重症度：中等度
転帰：回復（転帰日：Day 50*）
治験薬名：STM-279
治験薬の投与期間：Day 1*～（投与中）
治験薬の用量：0.2 mg/kg 体重、週 1 回
事象発現後の治験薬投与の措置：変更せず
治験薬との関連性：関連なし

被験者識別コード：2*
【被験者背景】
被験者がその他の重篤な有害事象である「(2) 2) i) 好中球減少症」を認めた被験者と同一であることより、記載を省略する。
【経過】

西暦年/月/日	内　　容
Day 45*	昨夕、体温 38°C まで上昇、頭痛、倦怠感、胃瘻周囲の痛み、湿性咳嗽があり、当センターを受診した。好中球減少症に伴う急性上気道感染と考えられ、入院加療とした。
	追加報告 好中球減少症に対して、グラン注を開始した。 急性上気道感染に対して、セフェピム注、ソルデム輸液、パルミコート吸入液を開始した。
Day 48*	体温 36.4°C。症状改善傾向あり。血液検査、白血球数 800/μL、好中球比 31.2%、C‐反応性蛋白（CRP）0.32 mg/dL。
Day 49*	体温 36.2°C。用量維持期 3 回目の治験薬 STM-279（2.81 mL）を接種した。 胃瘻刺入部の発赤は改善傾向。
Day 50*	白血球数 1040/μL、好中球比 39.9%、CRP 0.16 mg/dL。 体温 36.5°C、急性上気道感染の症状は改善し、退院した。

【治験責任医師等のコメント】

- 重篤な有害事象の報告時（第 1 報、Day 45*）記載
  本事象は、ADA 欠損症の併発疾患である好中球減少症に伴う、上気道感染と考えられ、治験薬との因果関係は無いと考える。
  入院加療したため、重篤な有害事象として報告する。
- 重篤な有害事象の報告時（第 2 報、Day 50*）一部変更及び追加報告
  本事象は、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、治験薬との因果関係は無いと考える。
  入院加療したため、重篤な有害事象として報告する。
  Day 50*　　症状改善し退院したので、急性上気道感染は、回復として報告終了とする。

iii）好中球減少症（重篤な有害事象に関する報告書記載有害事象名：好中球減少症の悪化）

発現日：Day 126*
重篤度：重篤である（重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長）重症度：中等度
転帰：回復（転帰日：Day 134*）
治験薬名：STM-279
治験薬の投与期間：Day 1*～（投与中）
治験薬の用量：0.267 mg/kg 体重、週 1 回
事象発現後の治験薬投与の措置：変更せず
治験薬との関連性：関連なし

被験者識別コード：2*

【被験者背景】

被験者がその他の重篤な有害事象である「(2) 2) i) 好中球減少症」を認めた被験者と同一であることより、記載を省略する。

【経過】

西暦年/月/日	内　　容
Day 126 *	体温 37.9°C に解熱するも倦怠感及び胃瘻周辺の痛みのため外来受診する。 血液検査の結果、白血球数 410/μL、好中球比 25.3%、C‐反応性蛋白（CRP）4.28 mg/dL。 好中球減少症の悪化を認め、入院による加療が必要と判断し、本日入院した。
	追加報告 グラン（75 μg/0.3 mL）を 1 日 1 回、Day 126 *～Day 130*まで投与開始した。 セフェピム（1000 mg）1 日 2 回投与開始。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

西暦年/月/日	内　　容
Day 127*	セフェピム（1000 mg）1 日 3 回を Day132*まで投与継続。体温 37.0～38.0°C 台を推移する。
Day 128*	体温 36.0°C 台に解熱した。
Day 132*	体温 36.1°C。発熱なし。胃瘻部の発赤及び痛みは軽度あるが、軽快している。 本人と家族の希望により退院した。血液検査は Day 134*外来で実施する予定。
Day 134*	追加報告 外来受診。治験薬 15 回目投与。胃瘻部の発赤軽度あり。疼痛なし。 体温 35.9°C、退院後から発熱なし。白血球数 820/μL、好中球比 36.1%、CRP 0.09 mg/dL。

【治験責任医師等のコメント】

- 重篤な有害事象の報告時（第 1 報、Day 126 *）記載
  本事象は、ADA 欠損症の併発疾患である好中球減少症の悪化による症状であるため、治験薬との因果関係は否定できる。入院による加療が必要であり重篤な有害事象の判断とした。
- 重篤な有害事象の報告時（第 2 報、Day 133*）追加報告
  Day 128*より体温 36.0°C 台に解熱した。胃瘻部の発赤と痛みは軽度持続するが入院時より軽快し、本人と家族の希望によりDay 132*に退院した。好中球減少症に対しては、Day 134*外来受診時に血液検査を行う予定のため、未回復として報告する。
- 重篤な有害事象の報告時（第 3 報、Day 134*）追加報告
  Day 134*外来受診時に血液検査実施、白血球数及び好中球数上昇し、CRP 低下したため本事象は回復として最終報告とする。

iv）肺出血（重篤な有害事象に関する報告書記載有害事象名：肺出血）

発現日：Day 44*

重篤度：重篤である（重篤と判断した理由：他の重篤と判断した理由に準じて重篤）

重症度：中等度

転帰：回復（転帰日：Day 49*）

治験薬名：STM-279

治験薬の投与期間：Day 1*～（投与中）

治験薬の用量：0.2 mg/kg 体重、週 2 回

事象発現後の治験薬投与の措置：変更せず

治験薬との関連性：関連なし

被験者識別コード：4*

【被験者背景】

被験者が死亡に至った重篤な有害事象である「(2) 1) i) 呼吸不全」を認めた被

＊新薬承認情報提供時に置き換え

験者と同一であることより、記載を省略する。

【経過】

西暦年/月/日	内　　容
Day 44*	週末より気管支吸引用カテーテルより痰が引きにくいことが度々あり、耳鼻科医師により診察と気管支ファイバーを施行した。 気管支ファイバー終了時にカニューレより新鮮血の出血あり。20 秒間程度、呼吸に合わせた血液の噴出が続いた。カニューレを交換し 20 分程度で出血は停止した。新たな出血は見られないが、呼吸状態が改善しないため、集中治療室（ICU）管理として転床とした。 赤血球濃厚液 200 mL、2 単位、輸血した。
Day 45*	肺出血は改善傾向である。 胸部レントゲン所見では両下肺野の透過性が低下しており、サイトメガロウイルス感染症等によると思われる肺実質障害、酸素化不良は持続している。
Day 46*	追加報告 気管内からの血性吸引なし。呼吸器条件を weaning したが呼吸窮迫症状なし。
Day 48*	気管内からの血性吸引なし。呼吸器条件を病棟と同様の設定した以降も増悪なし。 呼吸器設定：最大吸気圧（PIP）18 cmH_2O、呼気終末陽圧（PEEP）5 cmH_2O、吸気時間（Ti）0.5 秒、呼吸回数（RR）30 回/分、吸入気酸素濃度（FiO2）0.4。
Day 49*	呼吸状態安定しているため、一般病棟へ転棟した。

【治験責任医師等のコメント】

- 重篤な有害事象の報告時（第 1 報、Day 45*）記載

  気管支ファイバーでは出血巣や拍動部位が確認できなかった。本事象の原因は、現在も持続するサイトメガロウイルス肺炎と細菌性肺膿瘍により微細な血管等が障害されたためと思われる。

  ADA 欠損症に伴う、肺炎、サイトメガロウイルス感染症、細菌性肺膿瘍により入院加療が必要な状態であり、前医入院時より人工呼吸管理であった。今回、気管支ファイバーを施行した際に起きた肺出血により、呼吸状態が改善しないために ICU 管理とした。重篤な状態と考え重篤な有害事象として報告する。

- 重篤な有害事象の報告時（第 2 報、Day 49*）追加報告

  肺出血なく呼吸状態も安定しているため、本事象は回復として報告終了とする。

v）肺出血（重篤な有害事象に関する報告書記載有害事象名：肺出血）

発現日：Day 97*

重篤度：重篤である（重篤と判断した理由：他の重篤と判断した理由に準じて重篤）

重症度：軽度

転帰：不明（転帰日：Day 107*）

治験薬名：STM-279

治験薬の投与期間：Day 1*～Day 105*

治験薬の用量：0.2 mg/kg 体重、週 2 回

事象発現後の治験薬投与の措置：変更せず

治験薬との関連性：関連なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者識別コード：4*

【被験者背景】

被験者が死亡に至った重篤な有害事象である「(2) 1) i) 呼吸不全」を認めた被験者と同一であることより、記載を省略する。

【経過】

西暦年/月/日	内　　容
Day 97*	気道分吸引により少量の薄ピンク色の唾液吸引あり。徐々に濃くなる傾向あり。 肋骨弓下陥没呼吸が著明、シーソー呼吸出現。経皮的動脈血酸素飽和度（SpO2）：91%。 肺出血の増悪が考慮され小児集中治療室（PICU）での管理が必要と判断した。呼吸器設定、呼気終末陽圧（PEEP）10 cmH_2O、最大吸気圧（PIP）21 cmH_2O へ変更しトリクロ投与にて鎮静開始。成分栄養（ED）中止。PICU 入室時、活動性の出血を認めず、ミダゾラムにて鎮静、筋弛緩下に high PEEP の人工呼吸管理を開始した。抗生剤をメロペン、バンコマイシンに変更した。
Day 98*	バイタル：体温 36.3°C、心拍数 113 拍/分、呼吸数 48 回/分、血圧（収縮期／拡張期）119/44 mmHg。 気管内吸引物、粘調性白色痰に旧血性様の痰が極少量混在している。 STM-279 治験の 10 回目投与の採血実施。治験薬 0.69 mL 投与した。
Day 101*	追加報告 体温 37～38°C 台。適宜クーリングにて経過観察。気管内、口鼻腔内から白色粘調性の分泌物、少量～中等量あり。覚醒時の SpO2 のふらつきあり。呼吸器設定変更する。 治験薬 0.69 mL 投与。
Day 103*	呼吸数 60 回/分のペースで多呼吸認めており、人工呼吸器設定 PIP/PEEP 25 cmH_2O /9 cmH_2O に上げる。 覚醒中、SpO2：83%まで低下。プレセデックス 1 mL ボーラス投与した。 仰臥位にて SpO2：93% 、右側臥位にすると頻呼吸アラームあり、回路リクルートメント、用手換気などを施行するが改善せず、呼吸器設定変更。左側臥位に変更すると心拍数、呼吸数の改善がみられるが、呼吸状態改善なく、徐々に呼吸器条件を上げて対応。 吸入気酸素濃度（FiO2）=0.6、PIP/PEEP=26 cmH_2O/10 cmH_2O 設定にて、吸入気酸素分圧（PiO2）/FiO2 比（PF 比）=100、酸素化指標（OI）=14、動脈血炭酸ガス分圧（PaCO2）= 54 mmHg。
Day 104*	呼吸状態改善なく、SpO2 ふらつきあり 90%をきる時もある。体位交換時や覚醒で desaturation しやすく、呼吸不全の病態悪化傾向。呼吸器設定、FiO2=0.7、PIP/PEEP 26 cmH_2O/12 cmH_2O 条件を上げて設定する。夜間より体温 38°C 発熱維持する。クーリング施行する。右仰臥位にすると呼吸数 60 回/分以上の頻呼吸、心拍数 160 拍/分の上昇あり。呼吸不全の悪化として新たに重篤な有害事象の報告をする。
Day 105*	STM-279 治験薬 11 回目、0.69 mL 投与した。 血ガス結果、酸素分圧（PO2）低下、二酸化炭素分圧（PCO2）上昇あり。両側肺の air 入りは浅く、胸部単純写真の改善なし。サイトメガロウイルス（CMV）感染の肺炎は改善なく、徐々に気道状態は悪化傾向である。母親へ集中治療室（ICU）及び免疫科担当医師より現状と今後の対応について説明した。
Day 106*	呼吸状態の悪化が見られ、酸素化が、PF 比=73.8、OI=24 と酸素化増悪が見られる。体位交換などを機会に覚醒し体動に SpO2 低下あり。肺炎に対して、ステロイドパルス療法開始する。（mPSL 20 mg/kg 体重/回×3 日間）
Day 107*	ステロイドパルス開始するが明らかな効果なし。体位交換を契機に覚醒し、むせこみあり。 SpO2：80%まで下降。頻呼吸あり。フェンタニルフラッシュで対応するも改善乏しく、エア入り不良・陥没呼吸著明である。[redacted]より徐脈となり心停止、心肺蘇生法をおこなわない（DNAR）方針となり、[redacted]死亡を確認した。死亡時画像診断、病理解剖の希望はなし。

【治験責任医師等のコメント】

- 重篤な有害事象の報告時（第 1 報、Day 98* ）記載

本事象は、サイトメガロウイルス感染症による肺炎の増悪による肺出血と考えられ、治験薬との因果関係はないと考える。なお、C - 反応性蛋白（CRP）の増加を

＊新薬承認情報提供時に置き換え

認めており、細菌性肺炎の可能性も否定できない。

Day 97* 気管吸引時に血性気管吸引物を認め、同時に陥没呼吸等の呼吸状態の悪化を認めたため、呼吸及び全身管理のため PICU　管理とした。重篤な有害事象に該当すると判断し報告する。

- 重篤な有害事象の報告時（第 3 報、Day 111*）追加報告

Day 107*　　陥没呼吸著明で、[redacted]より徐脈となり心停止に至り、[redacted]死亡確認した。本報告をもって最終報告とする。

- 重篤な有害事象の報告時（第 4 報、Day 118*）追加報告

本事象に関しての転帰を「死亡」として報告したが、別報で報告済みの「呼吸不全の悪化」により死亡したため、「肺出血」の転帰を再考し、「不明」として報告する。

3）他の重要な有害事象

該当なし。

4）背景因子別有害事象

年齢カテゴリー別の有害事象の発現例数、発現率及び発現件数を表 2.7.6.1.6-7 に示す。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1.6-7　有害事象の発現例数、発現率及び発現件数（年齢カテゴリー別）（STM-279-301 試験）

		15歳未満			15歳以上		
		N = 2			N = 2		
SOC	PT	n	%	k	n	%	k
Total (any SOC)		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
臨床検査		1	50.0	2	0	0.0	0
	尿中ブドウ糖陽性	1	50.0	1	0	0.0	0
	尿中蛋白陽性	1	50.0	1	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症		1	50.0	1	1	50.0	1
	気管出血	1	50.0	1	0	0.0	0
	処置による疼痛	0	0.0	0	1	50.0	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)
引用：5 3 5 2 1 （表 12 2-7）

（3）臨床検査値の評価

臨床検査の血液学的検査では、合併症であるリンパ球減少症、好中球減少症、貧血、骨髄機能不全、血小板数増加及び血小板数減少を有している被験者を認めており、これら合併症の悪化が有害事象の発現に関連する血液学的検査値の異常を惹起すると考えた。なお、本治験で有害事象として取り扱ったのは好中球減少症及び貧血であった。一方、1 例で認めていた合併症の貧血及び血小板数増加、並びに 1 例で認めていた血小板数減少は評価期

中に消失した。

血液生化学的検査では、特に肝機能障害に関連する検査値に影響を及ぼす合併症・既往歴として肝機能異常、脂肪肝を有している被験者を認めており、これら合併症の悪化／既往歴の再発が有害事象の発現に関連する検査値の異常を惹起すると考えた。なお、本治験で有害事象として取り扱ったのは 1 例に認めた肝機能異常であった。

尿検査の異常値を有害事象として取り扱ったのは、投与開始時に極めて状態が悪かった 1 例で認めた尿蛋白陽性及び尿中ブドウ糖陽性であった。いずれの異常値も一過性の変化であった。

(4) バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインでは、収縮期血圧及び体温に関して、異常変動確認基準から逸脱した被験者を認めなかった。拡張期血圧及び脈拍数に関して異常変動確認基準から逸脱した被験者を認めたが、いずれも無処置で消失し、治験責任医師は有害事象とは判断しなかった。標準 12 誘導心電図検査では異常所見を認めた被験者はいなかった。

(5) 免疫原性（抗薬物抗体、中和抗体及び抗 PEG 抗体）

免疫原性は、抗薬物抗体（anti-STM-279 antibodies）をスクリーニングアッセイにより検出し、段階的に特性を評価した。Anti-STM-279 antibodies に関して、いずれの時点においても陽性被験者は認めず、他の項目（anti-STM-279 IgM、中和抗体及び抗 PEG 抗体）の測定には至らなかった。

2.7.6.1.7　結論

ADA 欠損症患者 4 例を試験に組み入れ、STM-279 を投与した。被験者 4 例のうち性別は男性が 2 例及び女性が 2 例、年齢は 15 歳未満が 2 例（[redacted]ヵ月及び[redacted]ヵ月の乳児）及び 15 歳以上が 2 例（[redacted]歳及び[redacted]歳）、同意取得時以前 60 日間の ADAGEN®治療状況は ADAGEN®治療を受けていた被験者が 2 例及び受けていなかった被験者が 2 例であった。用量調節期は全 4 例が完了したが、用量維持期に 1 例が呼吸不全による死亡により治験の中止となり、他の 3 例が用量維持期（評価期）を完了した。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は 4 例、薬物動態解析対象集団は 15 歳以上の 2 例であった。評価期を完了した 3 例には 0.1～0.267 mg/kg 体重を週 1 回投与し、中止した乳児 1 例は極めて状態が悪かったため 0.4 mg/kg 体重/週（0.2 mg/kg 体重を週 2 回）を投与した。

（1）有効性の結論

赤血球中 dAXP 濃度は 2 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けていなかった 1 例ではスクリーニング時で 0.02 µmol/mL を超えていた。当該被験者の赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与 5 回目に 0.02 µmol/mL 以下に達し、評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。一方、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けた 1 例では、スクリーニング時で赤血球中 dAXP 濃度は 0.02 µmol/mL 以下であり、トラフ値は評価期終了時まで 0.02 µmol/mL 以下を維持した。

血中 dAXP 濃度は 4 例で測定し、同意取得時以前 60 日間に ADAGEN®治療を受けていなかった 2 例では、スクリーニング時でいずれも 0.02 µmol/mL 超（0.0952 及び 0.0293 µmol/mL）であった。1 例でトラフ値は治験薬投与開始後徐々に低下し、用量調節期投与 4 回目に 0.02 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。

赤血球中 dAXP と血中 dAXP の両方を測定し、かつスクリーニング時点の dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL を超えていた被験者は 1 例のみであった。当該被験者の dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL の基準に達した時期はほぼ同じで同様な推移を示した。

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®治療の有無にかかわらず、いずれも定量下限の 9.0 µmol/h/mL 未満であった。血漿中 ADA 活性のトラフ値は治験薬投与開始後徐々に上昇し、1 例では用量調節期投与 5 回目に、他の 1 例では用量維持期投与 9 回目に 15 µmol/h/mL 以上となり、いずれの例でも評価期終了時まで 15 µmol/h/mL 以上を維持した。

血清中 ADA 活性は、スクリーニング時に 3 例で測定した。測定した 3 例いずれも ADAGEN®治療による血漿中 ADA 活性の基準値 15 µmol/h/mL に相当する 1100 U/L 未満であった。治験薬投与開始後血清中 ADA 活性のトラフ値は 4 例で測定し、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。
血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性の両方を測定した被験者は 2 例であった。いずれの被験者も、血漿中 ADA 活性と血清中 ADA 活性は類似した推移を示した。

薬物動態評価は頻回採血が可能な 15 歳以上の 2 例で実施した。STM-279 を 1 週間に 1 回筋肉内に投与した時の血漿中 ADA 活性のトラフ値は同一用量を連続 4～6 回投与した後におおむね定常状態を示したと推察した。また、血清中 ADA 活性を測定した 4 例のトラフ値の推移は同一用量を連続 2～6 週投与した後におおむね一定の活性値を示したと推察し、その中で薬物動態解析対象となった 2 例共に血清中 ADA 活性のトラフ値は血漿中 ADA 活性のトラフ値と同様の推移を示した。定常状態の薬物動態評価を用量維持期投与 6 回目（用量 0.167 mg/kg 体重）に 1 例で、また、用量維持期投与 12 回目（用量 0.233 mg/kg 体重）に 1 例で実施した。薬物動態パラメータはそれぞれ C_{max} が 41.91 及び 34.91 µmol/h/mL、C_{trough} が 33.50 及び 20.15 µmol/h/mL、t_{max} が 48.0 及び 27.3 時間、AUC_t が 6279.20 及び 4430.89 h•µmol/h/mL、k_{el} が 0.0019 及び 0.0031 1/h、$t_{1/2}$ が 359.59 及び 226.61 時間（約 15 及び 9 日）であった。

(2) 安全性の結論

治験薬の投与開始から評価期終了時までの 21 週間に有害事象は被験者全 4 例に 22 件認めた。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。

死亡は 4 例中 1 例（被験者識別コード：4* ）に認めた。死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。持続する間質性肺炎など、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、更に易感染性の被験者の状態を考慮し、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。

重篤な有害事象は 2 例に 6 件認めたが、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 例に上気道感染 1 件及び好中球減少症 2 件、死亡した 1 例に肺出血 2 件及び呼吸不全 1 件であった。有害事象による投与中止例は認めなかった。重症度別では高度の有害事象を認めず、中等度が 4 例 15 件（1 例 2 件：好中球減少症及び接触皮膚炎、1 例 1 件：上気道感染、医療機器関連感染、貧血、間質性肺疾患、肺出血、呼吸不全、上気道の炎症、肝機能異常、カテーテル留置部位皮膚炎、気管出血及び処置による疼痛）、軽度が 3 例 7 件（1 例 1 件：中耳炎、肺炎、真珠腫、肺出血、吐血、尿中ブドウ糖陽性及び尿中蛋白陽性）であった。いずれの有害事象発現後にも治験薬投与の措置はなかった。有害事象の多くは原疾患に関連する事象（感染症、消化器症状、免疫機能や肝機能などの臨床検査値の異常）や合併症の悪化であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図検査では、治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断した有害事象はなかった。また、免疫原性では、抗薬物抗体（anti-STM-279 antibodies）が陽性と認めた被験者はいなかった。

以上、有害事象は被験者全 4 例に 22 件認め、そのうち死亡の 1 例 1 件を含む 2 例 6 件が重篤な有害事象であったが、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。したがって、ADA 欠損症患者に STM-279 を週 1 回筋肉内注射する場合、0.267 mg/kg 体重/週までの用量範囲で安全性に問題はなく、忍容性は良好であると考える。

（3）考察と全般的結論

ADA 欠損症患者に STM-279 を週 1 回 21 週間、0.267 mg/kg 体重/週までの用量を筋肉内注射することにより、有効性では ADA 欠損症の様々な障害を惹起している dAXP を低減し、免疫機能の改善傾向を示唆し、ADA 欠損症に対する効果を認めた。2 例で実施した薬物動態では約 9 及び 15 日の半減期を示し、持続的に血中の ADA 活性を維持した。また、安全性では忍容性が良好であることを示した。以上より、ADA 欠損症の酵素補充療法として STM-279 は有望であると考える。