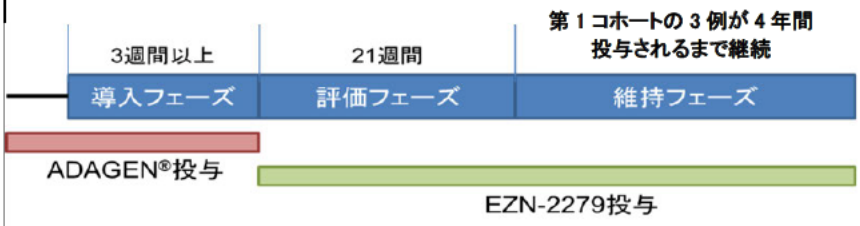
2.7.6.2　免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象とした EZN-2279（PEG-rADA）週 1 回筋肉内注射の第 III 相試験：STP-2279-002 試験

［添付資料：5.3.5.2.2］

2.7.6.2.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法

項目	内　　容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	STP-2279-002
開発のフェーズ	第 III 相試験
目的	ADA 欠損症患者に ADAGEN®投与した後、EZN-2279 に切り替え、EZN-2279 の安全性及び有効性を評価する。 EZN-2279 を投与し、全赤血球中 dAXP トラフ値の低下により、解毒代謝の達成を評価する。
治験デザイン	非盲検、非対照、One way Crossover ADAGEN®を 3 週間以上投与した後、EZN-2279 を 21 週間投与する。その後、第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで EZN-2279 の投与を継続し観察する。  第 1 コホートの被験者 3 例における EZN-2279 投与開始後 9 週の中間データで有効性、安全性及び薬物動態を評価する。その評価後、第 2 コホートの 3 例を登録する。
診断及び主な組み入れ基準	対象：ADAGEN®投与を受けている免疫不全を伴う ADA 欠損症患者 選択基準： （1）免疫不全を伴う ADA 欠損症と診断された患者 （2）ADAGEN®による治療中で、臨床症状が安定している患者。過去に遺伝子治療を受けた、又は造血幹細胞移植を受けたが ADAGEN®治療を必要とする患者は適格である。ADAGEN®の投与量が治験開始前に少なくとも 6 ヵ月間、安定している者。 （3）ADAGEN®導入フェーズ中に下記のいずれも満たす者： a. ADAGEN®の導入フェーズ中、血漿中 ADA activity トラフ値 ≥15 mmol/L/h b. 血中のトラフサンプルにおいて、赤血球中 dAXP ≤0.02 mmol/L （4）患者又は両親/保護者から同意を取得できる者。 除外基準： （1）免疫抑制剤治療を必要としている自己免疫疾患患者 （2）スクリーニング期間中、中和抗-ADAGEN®抗体を認めた患者 （3）重症な血小板減少症（血小板数 <50 × 10^9/L） （4）現在、免疫不全を伴う ADA 欠損症のための他の治療プロトコー

項目	内　　容
診断及び主な組み入れ基準（続き）	ルを実施している患者 （5）治験開始 30 日以内に、治験薬を投与する他の治験に参加している者 （6）本治験期間中に遺伝子治療が予定されている者 （7）治験責任医師がこの治験への参加が不適切と判断した者 （8）1 週間 1 回、ADAGEN®又は EZN-2279 の投与ができない者、希望しない者 （9）この治験実施計画書の規定を遵守することができない者 （10）妊娠している女性 （11）授乳中の女性 （12）FDA が承認した避妊方法を行っていない妊娠の可能性のある女性
被験者数	（1）目標症例数（計画時）：6 例（第 1 コホート：3 例、第 2 コホート：3 例） （2）目標症例数の設定根拠 世界の全患者人口の 5%以上及び米国の全患者人口の 10%から 6 例と設定した。 （3）治験薬投与例数（解析時） 安全性解析例数：6 例 有効性解析例数：6 例
治験薬	被験薬：EZN-2279 含量：1 バイアル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 製造元：Exelead, Inc. ロット番号：3073A、4081A、4091A、5045A、5046A、5071A、6046A 対照薬：ADAGEN® 含量：1 バイアル中に pegademase bovine として 375U（250 U/mL）を含有する注射剤 製造元：Exelead, Inc. ロット番号：3037A、4017A、5028A、6039A、6041A、6043A
投与量及び投与方法	（1）用法・用量： 1）導入フェーズ： ADAGEN®を少なくとも 3 週間 7 日ごとに筋肉内注射する。dAXP 及び ADA 活性値により投与量を調節する。維持用量で dAXP トラフ値 0.02 mmol/L 以下及び ADA 活性トラフ値 15 mmol/L/h 以上を 2 週間維持できた場合、EZN-2279 を投与する。 2）評価フェーズ： EZN-2279 単一用量を少なくとも 21 週間 7 日ごとに筋肉内注射する。切り替え時は導入フェーズの ADAGEN®の投与量から EZN-2279 投与量を換算し、その用量を 21 週間投与する。 ENZ-2279 dose（mg/kg 体重）＝ ADAGEN® dose（U/kg 体重）×1 mg EZN-2279/ 150 U ADAGEN® 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 週目の投与量を調整する。 3）維持フェーズ： 評価フェーズ完了後、EZN-2279 投与開始後 22 週より維持フェーズに参加することができる。EZN-2279 単一用量を承認時まで投与する。最初の患者はおよそ 4 年間、最後の患者は 2 年間治療を受ける予定で

項目	内　　容
投与量及び投与方法 （続き）	ある。 （2）用法・用量の設定根拠： 導入フェーズの ADAGEN®の投与量から EZN-2279 投与量を換算し、ADAGEN®と同価の EZN-2279 を投与することとした。
治験期間	導入フェーズ：ADAGEN®投与を 3 週間以上観察する。 評価フェーズ：EZN-2279 投与開始後 21 週観察する。 維持フェーズ：第 1 コホートの 3 例が 4 年間投与されるまで 3 ヵ月ごとに観察する。
併用薬剤及び 併用療法	併用禁止：vidarabine、2'-deoxycoformycin
検査・観察項目	表 2.7.6.2.1-2　参照
検査・観察時期	表 2.7.6.2.1-2　参照
評価項目（方法） 及び評価基準	主要評価項目： EZN-2279 治療開始 T-15、T-17、T-19、及び T-21 週の赤血球中 dAXP トラフ値より、解毒代謝が達成した被験者割合。解毒代謝の達成は dAXP トラフ値が 0.02 mmol/L 以下と定義する。 副次評価項目： （1）副次有効性評価項目: 1) 血漿中 ADA 活性トラフ： EZN-2279 投与開始 T-15、T-17、T-19、及び T-21 週に評価する。適切な ADA 活性トラフ値は、≥15 mmol/L/h と定義する。 2) 維持フェーズにおける赤血球中 dAXP トラフ値及び血漿中 ADA 活性トラフ値：EZN-2279 の維持フェーズで得られたサンプルを評価する。 3) 維持フェーズにおける免疫機能の評価： ･リンパ球絶対数 ･fluorescence-activated cell sorter (FACS)による B、T、及び NK リンパ球サブセット CD3+ (Mature T cells) - Percent and Absolute CD3+ CD8+ (Suppressor T Cells) - Percent and Absolute CD3+ CD4+ (Helper Cells) - Percent and Absolute CD (16+56)+ (Natural Killer Cells) - Percent and Absolute CD19+ (B Cells) - Percent and Absolute リンパ球絶対数(CD45+) %CD4 (Helper Cells) / %CD8 (Suppressor T Cells) ･免疫グロブリン濃度 (IgA, IgG, IgM) 4) 臨床症状： ･感染：臨床的及び微生物学的な症状を記述する。 ･入院：入院の発生と入院期間について、EZN-2279 評価フェーズと治験開始前 6 ヵ月を比較する。 ･成長：EZN-2279 維持フェーズの終了時までの対年齢身長比、及び対年齢体重比 Z-scores を評価する。 ・生存：EZN-2279 評価フェーズの終了時、EZN-2279 維持フェーズの終了時に評価する。 （2）副次安全性評価項目： 1) 安全性：有害事象、重篤な有害事象、他覚所見、臨床検査について EZN-2279 維持フェーズの終了時まで評価する。

項目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準（続き）	2) EZN-2279 及び ADAGEN®の免疫原性：抗体、中和抗体及び抗 PEG 抗体について EZN-2279 維持フェーズの終了時まで評価する。 （3）EZN-2279 の薬物動態 血漿 ADA 活性：PK パラメータ（C_{max}、C_{trough}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、Kel、及び $t_{½}$）は ADAGEN®の導入フェーズの終了時、EZN-2279 治療開始 T-9 週後に評価する。
主要評価項目に関する統計及び解析方法	被験者のベースラインをコントロールとして評価する。 安全性の解析： • 有害事象は MedDRA version 17.0 以降でコードし、治療群毎に発現数と発現率を表に要約する。有害事象は治験薬との関連性、重症度を要約する。 重篤な有害事象は表に要約する。 • 臨床検査値は時期毎、治療群毎に要約する。異常値をリストする。 • 免疫原性：抗体検査（抗 EZN-2279、抗 ADAGEN®の抗体、中和抗体、及び抗 PEG 抗体）の結果を要約する。免疫原性、PK 及び毒性との関連性を検討する。 有効性の解析： 主要評価項目は赤血球中 dAXP トラフ値により、解毒代謝が達成した被験者割合である。解毒代謝は dAXP トラフ値が 0.02 mmol/L 以下達成及び維持と定義する。 副次的評価は、データをリストし、図表を作成し、記述統計量を算出する： B、T、及び NK リンパ球サブセット、免疫グロブリン濃度、感染発現、入院の発生及び入院期間、成長、生存 薬物動態の解析： PK パラメータ（C_{max}、C_{trough}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、kel、$t_{½}$）及び血漿レベルの時間的推移を被験者毎に算出する。平均、標準偏差、変動係数、中央値、最大、最小の記述統計量を算出する。
Data and Safety Monitoring Committee（DSMC）	DSMC にて、最初の被験者 3 例の EZN-2279 投与開始後 9 週のデータで PK、有効性及び安全性を評価する。 その評価後、残りの 3 例を登録する。DSMC にて、被験者 6 例の EZN-2279 投与開始後 9 週のデータで PK、有効性及び安全性を評価する。
結論	有効性： 対象集団の規模が小さかったため統計解析を行うことはできなかったが、評価フェーズの投与完了例である 3 例すべてが赤血球中 dAXP 濃度に基づき解毒を達成し、試験期間を通じて概ね解毒を維持した。この 3 例はすべて ADAGEN®導入フェーズの早期に解毒を達成してそのまま EZN-2279 評価フェーズに移行し、赤血球中 dAXP 濃度が目標値の 0.02 µmol/mL を超えたのは 2 回のみであった。この 3 例の血漿中 ADA 活性は当初境界域レベルであったが、ADAGEN®導入フェーズ以降は概ね増加傾向を示し、EZN-2279 評価フェーズ及び維持フェーズには血漿中 ADA 活性のほとんどの測定値が高いままであった。EZN-2279 投与中に認められたこの血漿中 ADA 活性の増加に伴い、リンパ球数が改善した。試験組入れ時に、3 例のすべての投与完了例で一定のリンパ球減少（B 細胞又は T 細胞性リンパ球減少と CD4+ T 細胞サブセットの減少）が認められ、EZN-2279 評価フェーズ及び維持フェーズにこれらのリンパ球数が改善した。しかし、このリンパ球数の改善は、すべての被験者で完全かつ一貫した正常化には至らなかった。各被験者の臨床全身状態スコアは試験参加期間を通じて一貫しており、ADAGEN®導入フェーズから EZN-2279 への切替え後も症状が安定していたことが示された。

項目	内　　容
結論（続き）	リンパ球数及びリンパ球サブセットの増加から明らかなように、EZN-2279 の投与に伴い免疫機能が改善した。また、本試験期間中に感染の発現率増加は認められなかった。これらの少数の被験者で報告された限られた有害事象に伴い、免疫機能及び有効性指標の変化は認められなかった。各被験者のデータが示すように、EZN-2279 は有効かつ忍容性が良好であり、EZN-2279 への切替え前に行った ADAGEN® の用量調節は早期解毒をもたらすと共に、試験期間の終了時まで、3 例のすべての投与完了例で血漿中 ADA 活性を事前に設定した閾値（15 μmol/h/mL）を超えるレベルで維持した。 薬物動態： 4 例分の中間解析の結果、（1 mg の EZN-2279 は 150 U の ADAGEN® と同等の ADA 活性を含むことに基づき）ADAGEN® と等価計算をした用量の EZN-2279 を投与すると、ADAGEN® 投与時と比べて約 2 倍の血漿中 ADA 活性を示した。全ての症例における消失相の速度定数を確実に決めることはできないが、EZN-2279 と ADAGEN® の半減期に大きな違いはないことが示唆された。 この中間解析から明確な結論を導けないが、EZN-2279 で高い血漿中 ADA 活性で推移する事実は、より安定なスクシンイミジルカルバメートリンカーが影響しており、理論的には ADAGEN® と比べて注射部位での脱 PEG 化が少ないことにより、体循環に到達する薬剤量が増えると示唆された。 安全性： 有害事象が合計 53 件報告された。大部分が非重篤（47 件、88.7%）で、軽度又は中等度（47 件、88.7%）であり、治験薬との因果関係はなし又はおそらくなしと判断され（43 件、81.1%）、回復又は後遺症を伴い回復した（45 件、84.9%）。このうち 12 件は ADAGEN® 導入フェーズ、41 件は EZN-2279 投与中に発現した。EZN-2279 の投与期間の方が有害事象の発現件数が多かったが、これは ADAGEN® 導入フェーズが 4～12 週間であったのに対し、EZN-2279 の投与期間が最長 99 週間であったことを反映している。 以上、ADAGEN® と EZN-2279 はいずれも忍容性があり、大部分の臨床検査値異常は散発性で軽度又は中等度であり、臨床的に重要なものは稀であった。大部分の有害事象が非重篤、軽度で、治験薬との因果関係がなく、回復した。多くの被験者では試験期間を通じて抗薬物抗体の結果が陰性であり、抗薬物抗体と有効性又は安全性との間に相関性を認めなかった。 総合的な結論： データは限定的で症例数が少ないものの、本報告期間中に得られた結果は、EZN-2279 が免疫不全を伴う ADA 欠損症患者において有効かつ忍容性があることを示している。EZN-2279 への切替え後も解毒を維持し、有害事象の発現率増加、臨床状態の悪化、抗薬物抗体の発現増加を認めなかった。試験期間中のリンパ球数の経時的な変動に基づき、評価可能例の 3 例中 2 例で免疫機能がほぼ正常化した。被験者の PK データは、既に動物で認められている PK 所見の大部分を裏付けており、PEG リンカーの安定性が向上した結果、EZN-2779 は ADAGEN® よりも曝露量が高かったと思われる。以上、本試験の結果から、免疫不全を伴う ADA 欠損症患者で EZN-2279 の使用は有用である。
実施施設	合計 12 施設（米国）
治験期間	最初の患者の組入れ日：2014 年 2 月 17 日 最後の患者の完了日：実施中 中間解析のデータカットオフ日：2017 年 4 月 27 日

2.7.6　個々の試験のまとめ

項目	内　　容
治験総括報告書作成日	2017 年 8 月 18 日

表 2.7.6.2.1-2 観察・検査・評価項目、スケジュール（STP-2279-002 試験）

Procedure	Screening	ADAGEN® Lead-In Period										
		Week 1	Week 2	Week 3	Weeks 4+	ADAGEN® Pharmacokinetics						
						Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Informed assent/consent	X											
Demographics	X											
Disease background/history(Prior Treatments, ADAGEN® Dose ADAGEN® AEs, Infectious complications, and Hospitalizations)	X					X						
Medical history	X					X						
Medication history	X											
Physical examination	X					X						
Vital signs	X					X						
Performance status	X					X						
Height, weight, growth curve	X					X						
Pregnancy test	X											
Serum chemistry	X					X						
Hematology	X					X						
Urinalysis	X					X						
Total trough erythrocyte dAXP	X[a]	X	X	X	X	X						
Trough ADA activity	X[a]	X	X	X	X	X						
Full PK profile[J]							X	X	X	X	X	X
B-/T-/NK-lymphocyte subset						X						
Quantitative immunoglobulins						X						
Antibody titers (binding, neutralizing), anti-PEG antibodies	X	X				X						
Clinical status Infectious complications Hospitalizations						X						
Adverse Events	◄	———	———	———	———	———	———	———	———	———	———	►
Concomitant medications/procedures		X				X						
ADAGEN® administration (± 1 day)	X	X	X	X		X						
ADAGEN® dose/regimen adjustment	X	X[b]		X[c]	X[c]							
EZN-2279 administration (± 1 day)												

a – if necessary, only for patients maintained on a once weekly dose regimen;

b – if necessary, only patients on a twice weekly or greater dose regimen;

c – if necessary based upon meeting inclusion criteria for trough dAXP and ADA activity; patient requires trough dAXP ≤ 0.02 mmol/L and trough ADA activity 15 mmol/L/h on 2 consecutive weekly measurements to proceed to ADAGEN®pharmacokinetics;

j- full PK profile conducted only on patients ≥ 10 years of age. Patients < 10 years of age will have limited PK sampling of trough and 48 hour post dosing only.

表 2.7.6.2.1-2 観察・検査・評価項目、スケジュール（STP-2279-002 試験）（続き）

Procedure	EZN-2279 Treatment Period (Weeks 1 through 8)								
	Week T-1 (Day 1)	Week T-2 (Day 8)	Week T-3 (Day 15)	Week T-4 (Day 22)	Week T-5 (Day 29)	Week T-6 (Day 36)	Week T-7 (Day 43)	Week T-8 (Day 50)	EZN-2279 Dose Adjustment[e]
Informed assent/consent									
Demographics									
Disease background/history Prior Treatments ADAGEN® Dose ADAGEN® AEs Infectious complications Hospitalizations									
Medical history									
Medication history									
Physical examination	X				X				
Vital signs	X				X				
Performance status	X				X				
Height, weight, growth curve	X				X				
Pregnancy test									
Serum chemistry	X				X				
Hematology	X				X				
Urinalysis	X								
Total trough erythrocyte dAXP	X		X		X		X	X	
Trough ADA activity	X[d]		X		X		X	X	
Full PK profile[J]									
B-/T-/NK-lymphocyte subset	X								
Quantitative immunoglobulins	X								
Antibody titers (binding, neutralizing), anti-PEG antibodies	X		X						
Clinical status Infectious complications Hospitalizations	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events	◄								►
Concomitant medications/procedures	X	X	X	X	X	X	X	X	
ADAGEN® administration (± 1 day)									
EZN-2279 administration (± 1 day)	X	X	X	X	X	X	X	X	X

d – trough sample for ADA activity is also the 168 hour full PK sample

e – prior to week T-9 if necessary based upon dAXP and ADA results from weeks T-7 and T-8; if adjustment made, patients return to week T-5

表 2.7.6.2.1-2 観察・検査・評価項目、スケジュール（STP-2279-002 試験）（続き）

Procedure	EZN-2279 Treatment Period (Weeks 9 through 13)										
	Week T-9							Week T-10	Week T-11	Week T-12	Week T-13
	Day 57	Day 58	Day 59	Day 60	Day 61	Day 62	Day 63	Day 64	Day 71	Day 78	Day 85
Informed assent/consent											
Demographics											
Disease background/history Prior Treatments ADAGEN® Dose ADAGEN® AEs Infectious complications Hospitalizations											
Medical history											
Medication history											
Physical examination	X										X
Vital signs	X										X
Performance status	X										X
Height, weight, growth curve	X										X
Pregnancy test											
Serum chemistry	X										X
Hematology	X										X
Urinalysis											
Total trough erythrocyte dAXP	X							X	X		X
Trough ADA activity	X							X[f]	X		X
Full PK profile[j]	X	X	X	X	X	X	X				
B-/T-/NK-lymphocyte subset	X										
Quantitative immunoglobulins	X										
Antibody titers (binding, neutralizing), anti-PEG antibodies								X			
Clinical status Infectious complications Hospitalizations	X							X	X		X
Adverse Events	◄										►
Concomitant medications/procedures	X							X	X		X
ADAGEN® administration (± 1 day)											
EZN-2279 administration (± 1 day)	X							X	X	X	X

f – trough sample for ADA activity is also the 168 hour full PK sample

j – Full PK profile conducted only on patients ≥ 10 years of age. Patients < 10 years of age will have limited PK sampling of trough and 48 hour post dosing only.

表 2.7.6.2.1-2 観察・検査・評価項目、スケジュール（STP-2279-002 試験）（続き）

Procedure	EZN-2279 Treatment Period (Weeks 14 through 21)								EZN-2279 Maintenance[g]	End of Study/Early Discontinuation	30-Day Early Discontinuation Follow-up[i]
	Week T-14	Week T-15	Week T-16	Week T-17	Week T-18	Week T-19	Week T-20	Week T-21			
	Day 92	Day 99	Day 106	Day 113	Day 120	Day 127	Day 134	Day 141			
Informed assent/consent											
Demographics											
Disease background/history Prior Treatments ADAGEN® Dose ADAGEN® AEs Infectious complications Hospitalizations											
Medical history											
Medication history											
Physical examination				X				X	X	X	X
Vital signs				X				X	X	X	X
Performance status				X				X	X	X	X
Height, weight, growth curve				X				X	X	X	X
Pregnancy test											
Serum chemistry				X				X	X	X	X
Hematology				X				X	X	X	X
Urinalysis								X	X	X	X
Total trough erythrocyte dAXP		X		X		X		X	X	X	
Trough ADA activity		X		X		X		X	X	X	
Full PK profile[J]											
B-/T-/NK-lymphocyte subset								X	X	X	
Quantitative immunoglobulins								X	X	X	
Antibody titers (binding, neutralizing), anti-PEG antibodies								X	X	X	
Clinical status Infectious complications Hospitalizations		X		X		X		X	X	X	
Overall Survival								X	X	X	
Adverse Events	◄										►
Concomitant medications/procedures		X		X		X		X	X	X	X
ADAGEN® administration (± 1 day)											
EZN-2279 administration (± 1 day)	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]		

g - assessments every 13 weeks ± 3 weeks;
h – dosing of EZN -2279 continues once a week ± 1 day;
i – only for patients who discontinue the study early

2.7.6.2.2　被験者の内訳

免疫不全を伴う ADA 欠損症患者を対象とした米国第 III 相試験の被験者内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

報告時点（データカットオフ日：2017 年 4 月 27日）で 7例を STP-2279-002 試験に組入れ、うち 2 例が試験を中止した。3 例（2*　、　3*　、4*　）を投与完了例（Week T-21 を完了した被験者と定義）とみなし、2例（5*　、　6*　）は主要評価項目の評価時点（Week T-21）に未到達であった。1 例（1*　）が注射部位疼痛の重篤な有害事象により早期に試験を中止し、別の 1例（7*　）が定期的な採血を拒否したため治験薬の投与開始前に試験を中止した。　5* は組入れ後、治験実施計画書で事前に規定した ADA活性（15 μmol/h/mL 以上）を達成することができなかったため、Week T-1 の前に試験を中止した。この被験者は数ヵ月後に　5* として再度組入れられ、報告時点で試験を継続中であった。5*　の被験者番号下で報告された 2件の非重篤な有害事象を除き、この被験者のデータはすべて　5*で組入れ時のデータとする。

表 2.7.6.2.2-1　被験者内訳（2017 年 4 月 27 日時点）（STP-2279-002 試験）

被験者番号	性別/年齢/人種	対象集団 [a]	ADAGEN®曝露期間（週）	EZN-2279 曝露期間（週）	試験完了	中止日/Day	中止理由
1*	[redacted]	A	2.1	1.1	完了せず	2014-04-21/43	有害事象
2*	[redacted]	A/P/C	3.1	115.4	実施中	--	--
3*	[redacted]	A/P/C	12.0	106.4	実施中	--	--
4*	[redacted]	A/P/C	8.0	110.4	実施中	--	--
5* [b]	[redacted]	A	4.1	--	完了せず	2016-03-08/-	選択基準を満たさず［スクリーニング不適格］
5* [b]	[redacted]	A/P	8.1	15.4	実施中	--	--
6*	[redacted]	A	4.0	8.1	実施中	--	--
7*	[redacted]	--	--	--	完了せず	2017-02-03/-	試験来院時の採血を拒否［スクリーニング不適格］

–：該当せず
a A：As-treated、P：PK、C：投与完了例
b 最初に被験者番号 5*として組入れたが試験中止となり、その後被験者番号 5*として再度組入れた。
引用：5.3.5.2.2 （Table 4）

2.7.6.2.3　被験者背景

男性被験者 4 例及び女性被験者 2 例を試験に組入れ、治験薬を投与した。このうち 2 例が 8～16 歳の小児、4 例が 19～37 歳の成人であった。2 例を除く全例が生後 1 年以内に免疫不全を伴う ADA 欠損症の診断を受けていた。組入れ時の ADAGEN®の用量は 28～88 U/kg 体重/週の範囲であった（表 2.7.6.2.3-1）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.3-1　人口統計学的特性及び診断（As-treated 集団）（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	免疫不全を伴うADA欠損症診断日	組入れ時のADAGEN®		
						初回投与日	用量（U/kg体重）	レジメン
1*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	非ヒスパニック系又は非ラテン系	[redacted]	[redacted]	43.9	週2回
2*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ヒスパニック系又はラテン系	[redacted]	[redacted]	28	週2回
3*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ヒスパニック系又はラテン系	[redacted]	[redacted]	30	週1回
4*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	非ヒスパニック系又は非ラテン系	[redacted]	[redacted]	30	週2回
5*[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ヒスパニック系又はラテン系	[redacted]	[redacted]	30	週2回
5*[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ヒスパニック系又はラテン系	[redacted]	[redacted]	30	週1回
6*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	非ヒスパニック系又は非ラテン系	[redacted]	[redacted]	42.4	週2回

a 最初に被験者番号5*として組入れたが試験中止となり、その後被験者番号 5* として再度組入れた。
引用：5.3.5.2.2 （Table 5）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

中間解析の時点（データカットオフ日：2017 年 4 月 27 日）で EZN-2279 を投与した 6 例では、以下のように ADAGEN®及び EZN-2279 を投与した［5.3.5.2.2　(Listings 16.2.12.1, 16.2.13.1)］。

(1)被験者番号 1*

- ADAGEN®：750 U を週 1 回合計 3 回
- EZN-2279：Day 8 まで 5 mg を週 1 回合計 2 回

(2)被験者番号 2*

- ADAGEN®：1500 U を週 1 回合計 4 回
- EZN-2279：Day 701 まで 10 mg を週 1 回合計 101 回［治験実施計画書からの逸脱として記録した Week T-1 と Week T-2 の投与やり直しを含む］

(3)被験者番号 3*

- ADAGEN®：1350 U を週 1 回合計 10 回、その後 1575 U を週 1 回合計 3 回
- EZN-2279：Day 673 まで 10.2 mg を週 1 回合計 97 回

(4)被験者番号 4*

- ADAGEN®：750 U を週 1 回合計 2 回、その後 1470 U を週 1 回合計 3 回、2940 U を週 1 回合計 4 回
- EZN-2279：Day 701 まで 19.6 mg を週 1 回合計 101 回

(5)被験者番号 5*

- ADAGEN®：1500 U を週 1 回合計 9 回
- EZN-2279：Day 57 まで 10 mg を週 1 回合計 9 回

(6)被験者番号 6*

- ADAGEN®：2000 U を週 1 回合計 5 回
- EZN-2279：Day 50 まで 13.3 mg を週 1 回合計 8 回

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.4　有効性

（1）主要評価項目（解毒代謝）

主要評価項目は、解毒（Week T-15、Week T-17、Week T-19、Week T-21 に赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値が 0.02 µmol/mL 以下と定義）を達成又は維持した被験者の割合であった。データカットオフ時点で 3 例（2*　、　3*、　4*）から上記の各週の赤血球中 dAXP 測定結果を入手しており、3 例中 2 例が該当するすべての週で解毒を達成した［表 2.7.6.2.4-1］。評価可能例の 3 例すべてが ADAGEN®導入フェーズの早期に解毒を達成した。1 例（3*　）は試験終了時まで解毒を維持した一方、2 例は 1 時点で赤血球中 dAXP濃度が 0.02 µmol/mL を上回った（2*　：Week T-17 に　0.047 µmol/mL、4*　：Week T-13 に 0.032 µmol/mL）。これらの 2 回の来院を除くと、3 例はすべて試験期間を通じて主要評価項目を達成し、2 つの時点でのみ赤血球中 dAXP 濃度が事前に規定した閾値（0.02 µmol/mL 以下）をわずかに上回った。

今回の中間解析報告では、データカットオフ時点で Week T-21 までに主要評価項目に到達しなかった別の 3例についても結果を提示する。これら追加の被験者については、それぞれ次の時点までデータを入手した：（1*　）Week T-1 と早期中止時来院（Week T-2 に相当）、（5*　）Week T-11、（6*　）Week T-3。これらの被験者では、これまでにEZN-2279 投与期のすべての時点で赤血球中 dAXP 濃度が 0.02 µmol/mL 未満であった。

表 2.7.6.2.4-1　Week T-15 から Week T-21 までの赤血球中 dAXP 濃度のトラフ値（mmol/L）（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）

被験者番号	Week T-15	Week T-17	Week T-19	Week T-21	解毒を維持 [a]
2*	< 0.002	0.047	< 0.002	< 0.002	完了せず
3*	< 0.002	< 0.002	< 0.002	< 0.002	維持
4*	< 0.002	< 0.002	< 0.002	< 0.002	維持

注：dAXP の LLQ は 0.002 mmol/L であった。
a Week T-15 から Week T-21 までのすべての時点で赤血球中 dAXP が 0.02 mmol/L 未満
引用：5.3.5.2.2　（Table 8）

(2)副次評価項目（2*、3*、4* のみ）

1)血漿中 ADA

試験中の赤血球中濃度及び血漿中 ADA 活性のトラフ値を表 2.7.6.2.4-2、表 2.7.6.2.4-3、表 2.7.6.2.4-4 に示す。

3 例すべてで血漿中 ADA 活性のトラフ値（ADAGEN®特異性と EZN-2279 特異性の両方）は変動傾向にあったが、EZN-2279 の投与開始後は増加して、評価フェーズ及び維持フェーズには安定していたか増加したままであった。3 例すべてで ADAGEN®導入フェーズ中の初回来院時の血漿中 ADA 活性は低かったが、その後血漿中 ADA 活性は経時的に増加して、Week T-3 以降は評価フェーズから維持フェーズに至るまで常に 15 µmol/h/mL を上回っていた。2*　は抗 ADAGEN®抗体及び抗 EZN-2279 IgM 抗体が陽性で、抗薬物抗体が血漿中 ADA 活性の一過性の減少に寄与した可能性があった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-2 ADAGEN®導入フェーズにおける赤血球中 dAXP 濃度及び血漿中 ADA 活性のトラフ値（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）

被験者番号／評価項目（単位）	スクリーニング	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12	PK Day 1
1*														
dAXP（mmol/L）	<0.002	--	<0.002	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	19.632	--	15.156	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	18.084
2*														
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	17.3	20.9	10.9	14.2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	14.5
3*														
dAXP（mmol/L）	0.020	0.016	<0.002	--	--	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	<1.8	<1.8	6.1	--	--	3.2	<1.8	10.6	14.9	10.9	15.3	9.7	10.4	17.6
4*														
dAXP（mmol/L）	0.014	0.015	<0.002	--	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	--	--	--	--	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	<1.8	<1.8	<1.8	--	<1.8	10.7	10.7	17.0	20.1	--	--	--	--	22.4
5*														
dAXP（mmol/L）	0.012	0.008	0.016	0.010	<0.002	<0.002	--	--	--	--	--	--	--	--
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	5.9	<1.8	<1.8	4.8	<1.8	4.1	--	--	--	--	--	--	--	--
5*														
dAXP（mmol/L）	0.008	--	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	--	--	--	--	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	LLOQ 未満	--	LLOQ 未満	9.60	9.07	12.07	7.21	10.66	9.47	--	--	--	--	9.02
6*														
dAXP（mmol/L）	0.002	0.006	<0.002	<0.002	<0.002	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h） [a]	25.15	11.74	11.49	14.49	12.36	--	--	--	--	--	--	--	--	16.10

注：dAXP の LLQ は 0.002 mmol/L であった。
a ADAGEN®特異性
--：データなし（来院前に中止、来院を実施せず、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）、LLOQ：定量下限
引用：5.3.5.2.2 （Table 9）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-3　評価フェーズにおける赤血球中 dAXP 濃度及び血漿中 ADA 活性のトラフ値（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）

被験者番号 ／評価項目（単位）	PK Day 1	Week T-1	Week T-3	Week T-5	Week T-7	Week T-8	Week T-9	Week T-10	Week T-11	Week T-13	Week T-15	Week T-17	Week T-19	Week T-21	EOS/ Early D/C
1*															
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.002
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	31.668	41.49	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	82.224
2*															
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.047	<0.002	<0.002	--
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	13.2	10.9	30.2	25.9	33.9	29.2	32.9	29.0	33.9	35.6	35.5	32.3	34.1	28.2	--
3*															
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	--
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	12.2	10.2	21.2	28.4	35.7	33.8	36.4	37.7	37.7	36.6	33.1	27.6	32.0	31.4	--
4*															
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.032	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	--
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	18.0	17.4	28.2	30.1	40.3	48.7	44.4	46.2	42.0	46.6	43.3	29.9	26.1	28.9	--
5*[b]															
dAXP（mmol/L）	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
5*															
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	<0.002	--	<0.002	<0.002	--	<0.002	<0.002	--	--	--	--	--	--
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	11.38	11.33	11.86	--	33.22	30.43	32.13	23.48	19.29	--	--	--	--	--	--
6*															
dAXP（mmol/L）	<0.002	<0.002	<0.002	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
ADA 活性（mmol/L/h）[a]	17.78	14.26	25.00	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

注：dAXP の LLQ は 0.002 mmol/L であった。
a EZN-2279 特異性
b EZN-2279 投与期への移行前に中止。
--：データなし（来院前に中止、来院を実施せず、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）、EOS/Early D/C：試験終了／早期中止時
引用：5.3.5.2.2 （Table 10）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-4　維持フェーズにおける赤血球中 dAXP 濃度及び血漿中 ADA 活性のトラフ値（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）

被験者番号	評価項目（単位）	維持フェーズ Week 34[a]	維持フェーズ Week 47[a]	維持フェーズ Week 73[a]	維持フェーズ Week 86[a]	維持フェーズ Week 99[a]
2*	dAXP（mmol/L）	< 0.002	< 0.002	0.006	< 0.002	< 0.002
	ADA（EZN-2279）（mmol/L/h）	31.1	23.7	39.96	34.96	27.33
3*	dAXP（mmol/L）	< 0.002	< 0.002	< 0.002	< 0.002	< 0.002
	ADA（EZN-2279）（mmol/L/h）	31.1	38.3	47.55	54.96	48.97
4*	dAXP（mmol/L）	< 0.002	< 0.002	< 0.002	< 0.002	< 0.002
	ADA（EZN-2279）（mmol/L/h）	29.77	37.5	42.19	45.47	57.09

注：dAXP の LLQ は 0.002 mmol/L であった。
a 規定の評価時点 ±3 週間
引用：5.3.5.2.2 （Table 11）

2）免疫機能

免疫機能の評価を表 2.7.6.2.4-5 に示す。

ADA 欠損症患者ではリンパ球の発達に大きな影響がみられる。3 例の投与完了例のすべてで、試験開始時に程度は異なるが、総リンパ球数、B 細胞、T 細胞の減少、又は特定のサブセット（NK、CD4+ T 細胞など）の減少を認めた。総じて、投与完了例の 3 例すべてで、ADAGEN®導入フェーズから評価フェーズ及び維持フェーズにかけてリンパ球数の全体的な増加が認められた。1 例（2*　　）では、EZN-2279 投与中のリンパ球数及びサブセット細胞数が ADAGEN® PK Day 1（EZN-2279 の投与開始前）で認められた値よりも高くなり、Week 60～73 に約 3 倍の最大の増加を示した。しかし、B 細胞及び T 細胞の数は、試験期間を通じて基準値を下回っていた。3*　　で は、評価フェーズ及び維持フェーズにリンパ球数及びすべてのサブセット細胞数が ADAGEN® PK Day 1から増加し、Week 73～99 に約 2～3 倍の最大の増加を示した。ADAGEN® PK Day 1 の時点で CD19 を除くすべての細胞数が基準値を下回っており、すべて EZN-2279 の投与開始後に正常化した。4*　　では、維持フェーズのある時点ですべてのリンパ球数及びサブセット細胞数が ADAGEN® PK Day 1 から約 1.5～3 倍の最大の増加を示し、CD19 及び CD4 の細胞数のみが ADAGEN® PK Day 1 に基準値を下回っていた。全体として、投与完了例 3 例では、EZN-2279 の投与開始後に総リンパ球数及びサブセットが ADAGEN®導入フェーズに比べて増加を示した。併用した人免疫グロブリンの影響を受けた可能性があるが、2*　はADAGEN®導入フェーズ、評価フェーズ及び維持フェーズに免疫グロブリンが正常値である一方、3*　及び 4*　　では試験期間を通じて IgA 及び IgM 欠損の持続的なパターンを認めた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-5 免疫機能の評価（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）

被験者番号	評価項目	ADAGEN® PK Day 1	Week T-1	Week T-9	Week T-21	維持フェーズ Week 34[a]	維持フェーズ Week 47[a]	維持フェーズ Week 60[a]	維持フェーズ Week 73[a]	維持フェーズ Week 86[a]	維持フェーズ Week 99[a]	EOS/ Early D/C
1*	CD16+CD56 NK	0.117x10^9/L	0.107x10^9/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.123x10^9/L
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	32%	29%	--	--	--	--	--	--	--	--	24%
	CD19	0.142x10^9/L	0.155x10^9/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.261x10^9/L
	CD19／リンパ球比	39%	42%	--	--	--	--	--	--	--	--	52%
	CD3	0.09x10^9/L	0.09x10^9/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.11x10^9/L
	CD3／リンパ球比	25%	24%	--	--	--	--	--	--	--	--	20%
	CD4	0.08x10^9/L	0.07x10^9/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.09x10^9/L
	CD4／リンパ球比	19%	19%	--	--	--	--	--	--	--	--	16%
	CD8	0.02x10^9/L	<0.02x10^9/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.02x10^9/L
	CD8／リンパ球比	5%	5%	--	--	--	--	--	--	--	--	4%
	Helper/Suppressor 比	3.58	3.65	--	--	--	--	--	--	--	--	3.58
	総リンパ球数	0.37x10^9/L	0.36x10^9/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.52x10^9/L
	免疫グロブリン A	0.36 g/L	0.42 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.55 g/L
	免疫グロブリン G	14.60 g/L	11.80 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--	11.30 g/L
	免疫グロブリン M	0.56 g/L	0.55 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--	0.58 g/L
2*	CD16+CD56 NK	0.114x10^9/L	0.113x10^9/L	0.157x10^9/L	0.122x10^9/L	0.218x10^9/L	0.19x10^9/L	0.142x10^9/L	0.362x10^9/L	0.14x10^9/L	0.11x10^9/L	--
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	20%	19%	18%	17%	22%	16%	14%	24%	20%	13%	--
	CD19	0.030x10^9/L	0.038x10^9/L	0.071x10^9/L	0.076x10^9/L	0.066x10^9/L	0.058x10^9/L	0.107x10^9/L	0.093x10^9/L	0.054x10^9/L	0.095x10^9/L	--
	CD19／リンパ球比	5%	6%	8%	11%	7%	5%	11%	5%	8%	11%	--
	CD3	0.42x10^9/L	0.44x10^9/L	0.67x10^9/L	0.53x10^9/L	0.73x10^9/L	0.94x10^9/L	0.78x10^9/L	1.40x10^9/L	0.50x10^9/L	0.67x10^9/L	--
	CD3／リンパ球比	73%	74%	73%	72%	71%	79%	75%	71%	72%	76%	--
	CD4	0.16x10^9/L	0.19x10^9/L	0.32x10^9/L	0.25x10^9/L	0.28x10^9/L	0.33x10^9/L	0.36x10^9/L	0.45x10^9/L	0.20x10^9/L	0.34x10^9/L	--
	CD4／リンパ球比	29%	33%	33%	33%	27%	28%	34%	23%	29%	37%	--
	CD8	0.23x10^9/L	0.21x10^9/L	0.35x10^9/L	0.26x10^9/L	0.43x10^9/L	0.57x10^9/L	0.40x10^9/L	0.89x10^9/L	0.28x10^9/L	0.34x10^9/L	--
	CD8／リンパ球比	42%	37%	36%	35%	41%	47%	38%	45%	41%	38%	--

EOS/Early D/C：試験終了／早期中止時、--：データなし（来院前に中止、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）
a 規定の評価時点 ±3 週間
引用：5.3.5.2.2 （Table 12）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-5 免疫機能の評価（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）（続き）

被験者番号	評価項目	ADAGEN® PK Day 1	Week T-1	Week T-9	Week T-21	維持フェーズ Week 34[a]	維持フェーズ Week 47[a]	維持フェーズ Week 60[a]	維持フェーズ Week 73[a]	維持フェーズ Week 86[a]	維持フェーズ Week 99[a]	EOS/ Early D/C
2*（続き）	Helper/Suppressor 比	0.70	0.91	0.91	0.93	0.66	0.59	0.89	0.50	0.71	0.99	--
	総リンパ球数	0.57x10^9/L	0.60x10^9/L	0.91x10^9/L	0.73x10^9/L	1.02x10^9/L	1.19x10^9/L	1.03x10^9/L	1.98x10^9/L	0.70x10^9/L	0.89x10^9/L	--
	免疫グロブリン A	0.95 g/L	1.01 g/L	1.05 g/L	1.01 g/L	1.02 g/L	1.23 g/L	1.21 g/L	1.24 g/L	1.37 g/L	1.44 g/L	--
	免疫グロブリン G	10.60 g/L	10.00 g/L	10.10 g/L	9.39 g/L	11.80 g/L	11.40 g/L	9.89 g/L	9.92 g/L	11.20 g/L	13.30 g/L	--
	免疫グロブリン M	0.99 g/L	0.99 g/L	1.14 g/L	1.04 g/L	1.08 g/L	1.22 g/L	1.00 g/L	0.98 g/L	1.06 g/L	1.30 g/L	--
3*	CD16+CD56 NK	0.054x10^9/L	0.15x10^9/L	0.066x10^9/L	0.141x10^9/L	0.075x10^9/L	0.133x10^9/L	0.082x10^9/L	0.096x10^9/L	0.165x10^9/L	0.175x10^9/L	--
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	11%	27%	13%	14%	8%	14%	11%	8%	12%	17%	--
	CD19	0.138x10^9/L	0.114x10^9/L	0.143x10^9/L	0.285x10^9/L	0.267x10^9/L	0.248x10^9/L	0.206x10^9/L	0.340x10^9/L	0.347x10^9/L	0.231x10^9/L	--
	CD19／リンパ球比	29%	20%	29%	29%	30%	26%	27%	28%	26%	22%	--
	CD3	0.29x10^9/L	0.28x10^9/L	0.30x10^9/L	0.56x10^9/L	0.55x10^9/L	0.57x10^9/L	0.46x10^9/L	0.83x10^9/L	0.84x10^9/L	0.64x10^9/L	--
	CD3／リンパ球比	56%	50%	56%	56%	60%	58%	60%	64%	60%	59%	--
	CD4	0.22x10^9/L	0.18x10^9/L	0.22x10^9/L	0.37x10^9/L	0.38x10^9/L	0.38x10^9/L	0.31x10^9/L	0.60x10^9/L	0.58x10^9/L	0.44x10^9/L	--
	CD4／リンパ球比	38%	33%	39%	37%	41%	38%	41%	43%	40%	40%	--
	CD8	0.11x10^9/L	0.10x10^9/L	0.10x10^9/L	0.18x10^9/L	0.18x10^9/L	0.20x10^9/L	0.15x10^9/L	0.27x10^9/L	0.28x10^9/L	0.20x10^9/L	--
	CD8／リンパ球比	19%	18%	17%	18%	19%	20%	20%	19%	19%	18%	--
	Helper/Suppressor 比	2.05	1.82	2.29	2.10	2.12	1.93	2.04	2.28	2.08	2.22	--
	総リンパ球数	0.52x10^9/L	0.56x10^9/L	0.54x10^9/L	0.99x10^9/L	0.92x10^9/L	0.98x10^9/L	0.76x10^9/L	1.31x10^9/L	1.40x10^9/L	1.08x10^9/L	--
	免疫グロブリン A	1.16 g/L	1.13 g/L	1.08 g/L	0.87 g/L	0.87 g/L	0.89 g/L	0.84 g/L	0.73 g/L	0.95 g/L	0.90 g/L	--
	免疫グロブリン G	11.80 g/L	11.60 g/L	10.10 g/L	8.95 g/L	8.63 g/L	8.37 g/L	8.99 g/L	8.20 g/L	9.70 g/L	9.16 g/L	--
	免疫グロブリン M	0.73 g/L	0.64 g/L	0.40 g/L	0.61 g/L	0.42 g/L	0.36 g/L	0.64 g/L	0.34 g/L	0.43 g/L	0.44 g/L	--
4*	CD16+CD56 NK	0.171x10^9/L	0.157x10^9/L	0.153x10^9/L	0.17x10^9/L	0.297x10^9/L	0.232x10^9/L	0.215x10^9/L	0.291x10^9/L	0.212x10^9/L	--	--
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	10%	10%	9%	10%	13%	13%	10%	12%	9%	--	--
	CD19	0.070x10^9/L	0.053x10^9/L	0.051x10^9/L	0.052x10^9/L	0.171x10^9/L	0.119x10^9/L	0.131x10^9/L	0.178x10^9/L	0.193x10^9/L	--	--
	CD19／リンパ球比	4%	3%	3%	3%	8%	7%	6%	7%	8%	--	--
	CD3	1.43x10^9/L	1.37x10^9/L	1.54x10^9/L	1.52x10^9/L	1.73x10^9/L	1.37x10^9/L	1.82x10^9/L	1.94x10^9/L	1.82x10^9/L	--	--
	CD3／リンパ球比	84%	85%	87%	87%	79%	79%	81%	80%	80%	--	--

EOS/Early D/C：試験終了／早期中止時、--：データなし（来院前に中止、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）
a 規定の評価時点 ±3 週間
引用：5.3.5.2.2 （Table 12）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-5 免疫機能の評価（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）（続き）

被験者番号	評価項目	ADAGEN® PK Day 1	Week T-1	Week T-9	Week T-21	維持フェーズ Week 34[a]	維持フェーズ Week 47[a]	維持フェーズ Week 60[a]	維持フェーズ Week 73[a]	維持フェーズ Week 86[a]	維持フェーズ Week 99[a]	EOS/ Early D/C
4*（続き）	CD4	0.24x10^9/L	0.27x10^9/L	0.26x10^9/L	0.30x10^9/L	0.39x10^9/L	0.35x10^9/L	0.47x10^9/L	0.49x10^9/L	0.41x10^9/L	--	--
	CD4／リンパ球比	15%	17%	15%	17%	18%	20%	20%	21%	19%	--	--
	CD8	1.14x10^9/L	1.12x10^9/L	1.27x10^9/L	1.22x10^9/L	1.32x10^9/L	1.06x10^9/L	1.45x10^9/L	1.43x10^9/L	1.33x10^9/L	--	--
	CD8／リンパ球比	69%	70%	72%	71%	62%	60%	63%	61%	62%	--	--
	Helper/Suppressor 比	0.21	0.24	0.21	0.24	0.29	0.33	0.32	0.34	0.31	--	--
	総リンパ球数	1.71x10^9/L	1.61x10^9/L	1.77x10^9/L	1.76x10^9/L	2.19x10^9/L	1.74x10^9/L	2.23x10^9/L	2.43x10^9/L	2.26x10^9/L	--	--
	免疫グロブリン A	0.52 g/L	0.48 g/L	0.50 g/L	0.46 g/L	0.50 g/L	0.46 g/L	0.47 g/L	0.45 g/L	0.48 g/L	0.51 g/L	--
	免疫グロブリン G	12.60 g/L	11.10 g/L	12.60 g/L	9.19 g/L	10.50 g/L	10.60 g/L	12.60 g/L	12.70 g/L	12.80 g/L	11.60 g/L	--
	免疫グロブリン M	0.30 g/L	0.27 g/L	0.22 g/L	0.26 g/L	0.22 g/L	0.21 g/L	0.19 g/L	0.16 g/L	0.16 g/L	0.24 g/L	--
5*	CD16+CD56 NK	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.022x10^9/L
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	6%
	CD19	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	<0.005x10^9/L
	CD19／リンパ球比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1%
	CD3	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.34x10^9/L
	CD3／リンパ球比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	93%
	CD4	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.10x10^9/L
	CD4／リンパ球比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	27%
	CD8	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.24x10^9/L
	CD8／リンパ球比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	66%
	Helper/Suppressor 比	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.41
	総リンパ球数	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.37x10^9/L
	免疫グロブリン A	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	3.56 g/L
	免疫グロブリン G	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	16.70 g/L
	免疫グロブリン M	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.72 g/L

EOS/Early D/C：試験終了／早期中止時、--：データなし（来院前に中止、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）
a 規定の評価時点 ±3 週間
引用：5.3.5.2.2 （Table 12）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-5 免疫機能の評価（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）（続き）

被験者番号	評価項目	ADAGEN® PK Day 1	Week T-1	Week T-9	Week T-21	維持フェーズ Week 34[a]	維持フェーズ Week 47[a]	維持フェーズ Week 60[a]	維持フェーズ Week 73[a]	維持フェーズ Week 86[a]	維持フェーズ Week 99[a]	EOS/ Early D/C
5*	CD16+CD56 NK	$0.046x10^9$/L	$0.108x10^9$/L	$0.073x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	9%	15%	14%	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD19	$<0.005x10^9$/L	$<0.005x10^9$/L	$<0.005x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD19／リンパ球比	<1%	<1%	<1%	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD3	$0.53x10^9$/L	$0.60x10^9$/L	$0.43x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD3／リンパ球比	90%	83%	85%	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD4	$0.17x10^9$/L	$0.18x10^9$/L	$0.13x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD4／リンパ球比	26%	25%	26%	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD8	$0.41x10^9$/L	$0.43x10^9$/L	$0.31x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD8／リンパ球比	65%	61%	63%	--	--	--	--	--	--	--	--
	Helper/Suppressor 比	0.40	0.42	0.41	--	--	--	--	--	--	--	--
	総リンパ球数	$0.59x10^9$/L	$0.72x10^9$/L	$0.51x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	免疫グロブリン A	2.96 g/L	3.63 g/L	4.79 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	免疫グロブリン G	13.60 g/L	15.90 g/L	14.70 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--
	免疫グロブリン M	0.50 g/L	0.60 g/L	0.66 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--

EOS/Early D/C：試験終了／早期中止時、--：データなし（来院前に中止、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）
a 規定の評価時点 ±3 週間
引用：5.3.5.2.2 （Table 12）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.4-5 免疫機能の評価（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）（続き）

被験者番号	評価項目	ADAGEN® PK Day 1	Week T-1	Week T-9	Week T-21	維持フェーズ Week 34[a]	維持フェーズ Week 47[a]	維持フェーズ Week 60[a]	維持フェーズ Week 73[a]	維持フェーズ Week 86[a]	維持フェーズ Week 99[a]	EOS/ Early D/C
6*	CD16+CD56 NK	$0.023x10^9$/L	$0.033x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD16+CD56 NK／リンパ球比（%）	2%	3%	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD19	$0.018x10^9$/L	$0.020x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD19／リンパ球比	2%	2%	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD3	$1.10x10^9$/L	$1.04x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD3／リンパ球比	95%	93%	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD4	$0.66x10^9$/L	$0.70x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD4／リンパ球比	57%	61%	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD8	$0.36x10^9$/L	$0.33x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	CD8／リンパ球比	31%	28%	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	Helper/Suppressor 比	1.83	2.15	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	総リンパ球数	$1.17x10^9$/L	$1.12x10^9$/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	免疫グロブリン A	2.84 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	免疫グロブリン G	14.50 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	免疫グロブリン M	0.43 g/L	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

EOS/Early D/C：試験終了／早期中止時、--：データなし（来院前に中止、又はデータカットオフ日の時点でデータなし）
a 規定の評価時点 ±3 週間
引用：5.3.5.2.2 （Table 12）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

3)臨床症状

i)全身状態（安全性評価とみなすため、2.7.6.2.6 項参照）

1例のみでスクリーニング時の全身状態スコアから 2カテゴリー以上の変化を認めた。5*　はスクリーニング時の Karnofsky Performance Scale（KPS）スコアが 90、ADAGEN®導入フェーズで早期中止した時の KPSスコアが 70 であった。この被験者を 5*　として再度組入れた際、スクリーニング時の KPS スコアは 100 であったが Day 35に 80 に減少し、残りの試験期間はこのレベルで維持された。全身状態スコアが経時的に一貫していたことから、ADAGEN®と EZN-2279の両方の治験薬の投与中に臨床状態が安定していたことが示された。

ii)感染

試験期間中に「感染症および寄生虫症」の SOCに分類される有害事象が 3例で 7件報告された（ADAGEN®導入フェーズに 3件、評価フェーズ及び維持フェーズに 4 件)。これらの有害事象はすべて非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係はなし又はおそらくなしと判断された。1件（軽度の結膜炎）を除くすべての事象が回復し、治験薬投与の変更に至ったものはなかった。これらの感染の発現は、有効性指標又は免疫機能パラメータの変動と一致していなかった。

iii)入院

2 例が試験期間中に入院し、これらの入院は重篤な有害事象に該当した。2*は中等度の片頭痛にて 1 日入院した。　4*　は当初重度の口腔嚢胞及び重度の口腔新生物の診断を受けて 6日間入院した。これらの重篤な有害事象の用語は本報告書のデータカットオフ後に変更となり、最終報告書に変更後の用語（歯膿瘍及び抜歯）を反映予定である。上記の重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係がなし又はおそらくなしと判断され、回復し、治験薬投与の変更に至らなかった。

iv)成長

データカットオフ時点で 18 歳未満の被験者 1例のみが試験を継続中であり、成長を評価するのに試験参加期間が不十分であった。

v)全生存期間

報告期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.2.5　薬物動態評価

血漿中 ADA 活性の薬物動態パラメータ、被験者別血漿中 ADA 活性、血漿中 ADA 活性の推移を表 2.7.6.2.5-1、表 2.7.6.2.5-2、図 2.7.6.2.5-1 に示す。

中間解析報告として示された 4 例分の薬物動態評価の結果は、投与後 2～3 日で血漿中 ADA 活性がピークを迎え、半減期が 3～6 日以上であり、ADAGEN®の既報告情報と一致している。

中間解析の結果、（1 mg の EZN-2279 は 150 U の ADAGEN®と同等の ADA 活性を含むことに基づき）ADAGEN®と等価計算をした用量の EZN-2279 を投与すると、ADAGEN®投与時と比べて約

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2 倍の ADA 活性を示した。全ての症例における消失相の速度定数を確実に決めることはできないが、EZN-2279 と ADAGEN®の半減期に大きな違いはないことが示唆された。

この中間解析から明確な結論を導けないが、EZN-2279 で高い血漿中 ADA 活性で推移する事実は、より安定なスクシンイミジルカルバメートリンカーが影響しており、理論的には ADAGEN® と比べて注射部位での脱 PEG 化が少ないことにより、体循環に到達する薬剤量が増えると示唆された。

表 2.7.6.2.5-1　血漿中 ADA 活性の薬物動態パラメータ（STP-2279-002 試験）

Parameter	ADAGEN® (n=4)	EZN-2279 (n=4)
DN $AUC_{0\text{-}168hr}$ (hr*µmol/hr/mL)	2970 ± 399 (2990)	5810 ± 1350 (5710)
DN C_{max} (µmol/hr/mL)	23.9 ± 4.43 (23.9)	40.5 ± 9.92 (40.1)
DN C_{trough} (µmol/hr/mL)	12.3 ± 2.40 (12.6)	28.2 ± 6.35 (26.3)
T_{max} (hr)	71.0 ± 33.8 (60.1)	59.9 ± 13.9 (60.0)
$T_{½}$ (hr)	115 ± 62.9 (133)	259 ± 161 (198)

mean ± standard deviation.
DN: Dose-normalised to a dose of 1500 U ADAGEN® / 10 mg EZN-2279
引用：5.3.5.2.2　（Pharmacokinetic Report – Interim Analysis Table 7.1）

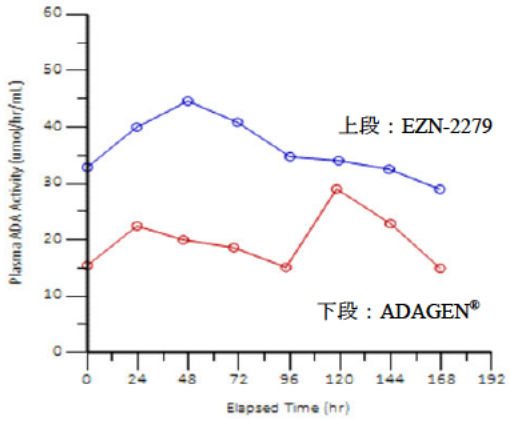
表 2.7.6.2.5-2　被験者別血漿中 ADA 活性（STP-2279-002 試験）

			Sample Collection Time (Nominal) (hr)							
			0	24	48	72	96	120	144	168
Treatment	Patient ID	Dose	Plasma ADA Activity (µmol/hr/mL)							
ADAGEN®	2*	1500 U	15.5	22.5	20.0	18.6	15.1	29.0	22.9	14.9
	3*	1575 U	17.6	NC	26.8	21.9	17.3	18.4	13.2	13.3
	4*	2940 U	22.4	29.0	36.6	32.3	31.6	29.5	19.6	24.6
	5*	1500 U	9.02	15.2	19.1	22.2	20.9	19.3	15.9	9.13
EZN-2279	2*	10 mg	32.9	40.0	44.6	40.9	34.7	34.0	32.5	29.0
	3*	10.2 mg	36.4	43.5	47.8	53.3	50.5	45.0	42.2	37.7
	4*	19.6 mg	44.4	54.5	58.3	51.1	47.4	43.9	52.8	46.2
	5*	10 mg	32.1	31.6	34.2	35.6	33.1	29.6	26.2	23.5
NC: Not collected										

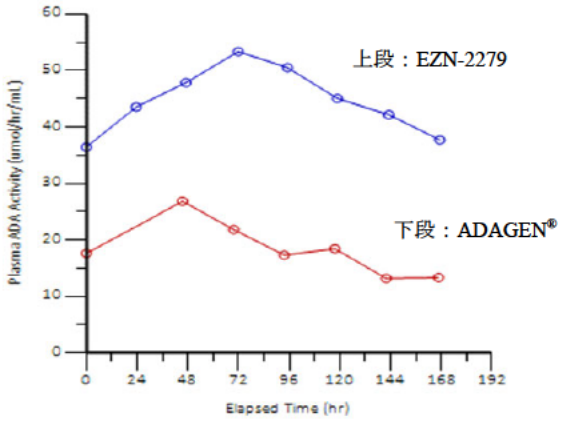
引用：5.3.5.2.2　（Pharmacokinetic Report – Interim Analysis Table 9.1）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

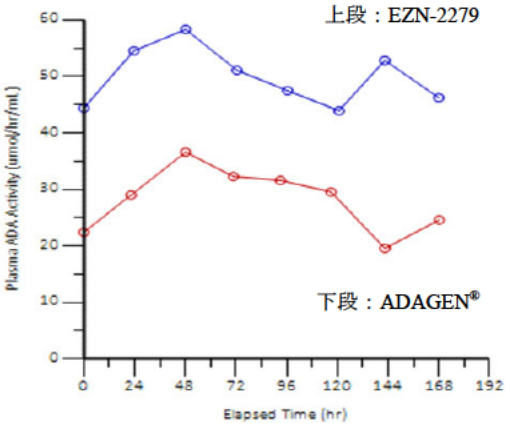
被験者番号　2*



被験者番号　3*



被験者番号　4*



被験者番号　5*

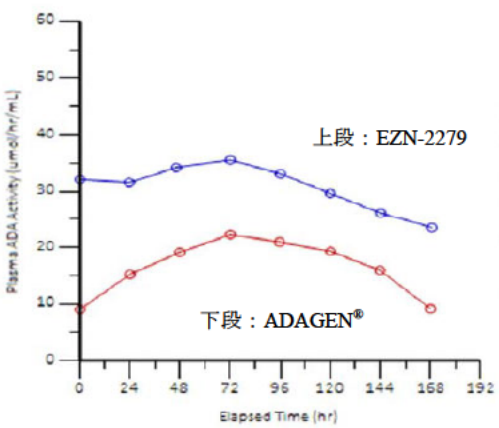


図 2.7.6.2.5-1　血漿中 ADA 活性の推移図（被験者別）（STP-2279-002 試験）

下段：ADAGEN® Lead in PK week 期間中の ADAGEN®投与後の血漿中 ADA 活性
上段：EZN-2279 Week T-9 期間中の EZN-2279 投与後の血漿中 ADA 活性
引用：5.3.5.2.2　（Pharmacokinetic Report – Interim Analysis Figure 9.1）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.6　安全性

（1）有害事象の要約

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は合計 53 件であった。大部分が非重篤（47 件、88.7%）で、軽度又は中等度（47 件、88.7%）であり、治験薬との因果関係はなし又はおそらくなしと判断され（43 件、81.1%）、回復又は後遺症を伴い回復した（45 件、84.9%）。

中間解析の対象となった投与例の 6 例中 5 例で、ADAGEN®の導入フェーズ中に合計 12 件の有害事象が報告された。すべて軽度又は中等度であった。このうち 1 件のみが治験薬との関連ありと判断された。治験薬投与の変更に至ったもの又は重篤と判断されたものはなかった。

中間解析の対象となった投与例の 6 例中 5 例で、EZN-2279 の投与中に合計 41 件の有害事象が報告された。このうち咳嗽及び嘔吐のみが 2 例以上の被験者で報告された（それぞれ 3 例及び 2 例）。重度と判断された有害事象は、2 例で報告された 4 件（注射部位疼痛、腎結石症、口腔嚢胞、口腔新生物）であった。治験薬との因果関係がありと判断された有害事象は、注射部位疼痛又は注射部位不快感のみであった。最初の組入れ被験者で重度の注射部位疼痛が報告された後に実施した非臨床試験から、本事象は EZN-2279 の初期製剤に含まれた[redacted]が原因であることが判明したため、その後本試験では、当該被験者以降に登録した全被験者で[redacted]を含まない変更後の製剤を使用した。

中間解析の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。上記の注射部位疼痛は、治験薬の投与中止に至った唯一の有害事象であった。本事象は治験責任医師により非重篤と判断されたが、その後上述の非臨床試験の結果に基づく Leadiant 社の再評価により重篤な有害事象と判断された。その他に報告された重篤な有害事象は、1 例で片頭痛、別の 1 例で口腔新生物及び口腔嚢胞であり、これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係はなしと判断された。

1）有害事象

EZN-2279 の試験治療下で発現した有害事象を表 2.7.6.2.6-1 に示す。

表 2.7.6.2.6-1　EZN-2279 の試験治療下で発現した有害事象（As-treated 集団　N=6）
（STP-2279-002 試験）

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	投与中止に至る [b]	重篤
すべての有害事象	5 (41)	2 (4)	2 (9)	3 (32)	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 (7)	0	1 (7)	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
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
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
鼻出血	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
疲労	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
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)
口腔嚢胞 [c]	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
鼻浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
腎結石症	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0
口腔新生物 [c]	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)
口腔咽頭痛	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
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
顔面腫脹	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0

注：「発現例数」は、被験者 1 例につき 1 つの基本語を 1 回のみ計上した。「発現件数」は、発現した基本語をすべて計上した。
a 因果関係が「あるかもしれない」、「おそらくあり」、「明らかにあり」と報告されたもの。
b 措置が「投与中止」と報告されたもの。
c 「口腔嚢胞」及び「口腔新生物」の用語は、本報告書のデータカットオフ後に更新された。最終報告書に更新後の用語を反映予定である。
N：症例数
事象名：MedDRA J ver.19.1
引用：5.3.5.2.2 （Table 13）

(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

死亡は報告されなかった。

2)その他の重篤な有害事象

3 例で 5 件の重篤な有害事象が報告された［表 2.7.6.2.6-2］。　1*　で報告された 2 件の注射部位疼痛（中等度 1件、重度 1 件）について、治験責任医師は非重篤と報告したが、治験依頼者は「医学的に重要な事象」の基準に合致しているとして重篤と判断した。中等度の片頭痛（2*　）、重度の口腔新生物及び口腔嚢胞（4*　　）は「入院又は入院期間の延長が必要」の基準に合致しているとして治験責任医師は重篤と判断した。治験責任医師は硬口蓋腫瘤（口腔新生物に読替え）について、歯原性感染症が硬口蓋にまで及んだ可能性があると指摘したが、病理検査の結果は提供されなかった。口腔嚢胞は後遺症を伴い回復し、その他 4 件の重篤な有害事象はすべてデータカットオフ時点（2017年4月27日）に回復していた。

表 2.7.6.2.6-2　重篤な有害事象（As-treated 集団）（STP-2279-002 試験）

被験者番号	発現日/消失日 [a]	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	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/硬口蓋腫瘤 R/T [b]	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	胃腸障害/口腔嚢胞/右上顎犬歯の巨大な歯根尖嚢胞、齲歯 [b]	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：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　(Table 14)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

i）被験者番号 1*

- 叙述の分類：有害事象による中止、重篤な有害事象
- 識別情報：

治験実施計画書番号　　STP-2279-002
被験者番号　　1*
有害事象：注射部位疼痛（報告事象名：治験薬の注射に伴う疼痛）
投与薬剤：EZN-2279
薬剤との因果関係：明らかに関連あり

-人口統計学的特性：

年齢（発現時）：[redacted]歳
性別：[redacted]性
人種：[redacted]

- 投与：

用量：5 mg
経路：筋肉内
期間（発現前）：2 週間
レジメン：週 1 回

- 既往歴：

関連する過去の疾患：（病歴のうち回復した疾患）102° F の発熱
関連する前治療薬：Septra、Gamunex C 10%、アモキシシリン、タミフル、タイレノール、フェンタニル、ケタミン、リドカイン、Versed

- 現在の医学的状態：

臨床的状況：Lansky Performance Status 100（全く問題なく活動できる、正常）
治療中の疾患：ADA-SCID
関連する合併症：（病歴のうち継続中の疾患）両耳の聴覚障害、軽度の左耳鼓膜上の瘢痕、つま先歩行者
関連する併用薬：Septra、Gamunex C 10%、アモキシシリン、タイレノール
関連する臨床検査値：事象発現当日の規定来院時に臨床的に重要な異常なし

- 事象の詳細：

被験者（本試験の最初の組入れ被験者）は[redacted]（EZN-2279 投与の Day 1）に中等度の注射部位疼痛を発現し、本事象は 11 分で回復した。[redacted]（EZN-2279 投与の Day 8）に重度の注射部位疼痛を呈し、本事象は 15 分で回復した。初回の発現後に治験薬に対して講じた処置はなく、保護者が同意を撤回したため、被験者は 2 回目の発現後に試験を中止した。治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を明らかにありと判断したが、重篤と判断しなかった。治験依頼者によるその後の非臨床試験により、EZN-2279 製剤に含まれる[redacted]が注射部位疼痛の原因である可能性が指摘されたため、製剤から[redacted]が除去された。これらのデータを考慮した上で、治験依頼者は 2 件の注射部位疼痛を医学的に重要な事象

の基準に合致しているとして重篤と再評価した。被験者に注射部位疼痛の病歴はなく [redacted] を含まない ADAGEN®の導入投与中に注射部位疼痛は認められなかった。

ii）被験者番号 2*

- 叙述の分類：重篤な有害事象
- 識別情報：

  治験実施計画書番号　　STP-2279-002

  被験者番号　　2*

  有害事象：片頭痛（報告事象名：前庭性片頭痛）

  投与薬剤：EZN-2279

  薬剤との因果関係：おそらくなし
- 人口統計学的特性：

  年齢（発現時）：[redacted]歳

  性別：[redacted]性

  人種：[redacted]
- 投与：

  用量：10 mg

  経路：筋肉内

  期間（発現前）：86 週間

  レジメン：週 1 回
- 既往歴：

  関連する過去の疾患：（病歴のうち回復した疾患）嚥下時に誤嚥を引き起こす嚥下障害、消化管出血
- 関連する前治療薬：Gamunex、Carbatrol、Bactrim、リスパダール、Miralax、ビタミン D、Zyrtec、サルブタモール、Flonase、ラミクタール、Protonix、AK-Poly-Bac 眼軟膏、タミフル、タイレノール、Melatonin、噴霧用抗真菌剤、Astelin 点鼻薬、0.9%塩化ナトリウムボーラス、リドカイン 4%クリーム、イブプロフェン、Detrol LA、Levaquin、（Maxitrol）Neo Poly Dex 眼科用懸濁製剤、リドカイン／エピネフリン／levalane（LET）局所用液、モンテルカスト（シングレア）、レボフロキサシン、シプロフロキサシン-ヒドロコルチゾン耳用懸濁液、docusate sodium（Colace）
- 現在の医学的状態：

  臨床的状況：事象発現前（66 日前）の最後の規定来院時に Karnofsky Performance Status 50（かなりの介助と頻回の医療的ケアが必要）

  治療中の疾患：ADA-SCID

  関連する合併症：（病歴のうち継続中の疾患）眼感染、発作性疾患、喘息、ADA 欠損による SCID、難聴、失明、発育遅延、便秘、胃食道逆流、セリアック病、いびき、睡眠障害、概日不規則睡眠覚醒周期、環境アレルギー（カビ、イネ科植物、その他に対して RAST 陽性）、アレルギー性鼻炎、Benadryl、Varivax（PF）、ラクトー

ス不耐性

関連する併用薬：Gamunex、Carbatrol、Bactrim、リスパダール、Miralax、ビタミン D、Zyrtec、サルブタモール、Flonase、ラミクタール、Protonix、AK-Poly-Bac 眼軟膏、Astelin 点鼻薬、Detrol LA、0.9%塩化ナトリウム輸液

関連する臨床検査値：事象発現前（66 日前）の最後の規定来院時に臨床的に重要な異常なし

- 事象の詳細：

被験者は[redacted]（EZN-2279 投与の Day 592、事象発現前の直近の EZN-2279 投与日は　　Day589*　）に脱水及び脱力を伴う中等度の片頭痛により救急外来を受診した。受診前の数ヵ月にわたり頭痛及び悪心の悪化が続いていた。静注用 0.9%塩化ナトリウムが投与され、被験者は一晩入院した後翌日に退院し、この際飲食に問題はなかった。退院時に前庭性片頭痛が診断された。脱水、脱力、頭痛は回復したと判断された。本事象に伴い治験薬に対して講じた処置はなかった。前庭性片頭痛は自然に回復し、被験者は入院後も治験薬投与を継続したままで状態が良好であったため、その後の追跡調査で本事象と治験薬との因果関係はおそらくなしと判断された。

iii）被験者番号 4*

- 叙述の分類：重篤な有害事象
- 識別情報：

治験実施計画書番号　　STP-2279-002

被験者番号　　4*

有害事象：口腔新生物（報告事象名：硬口蓋腫瘤）、口腔嚢胞（報告事象名：右上顎犬歯の巨大な歯根尖嚢胞、齲歯）（「口腔新生物」及び「口腔嚢胞」の重篤な有害事象の用語は「歯膿瘍」及び「抜歯」に更新されたが、この更新は本報告書のデータカットオフ後に行われた。最終報告書に更新内容を反映する予定である。）

投与薬剤：EZN-2279

薬剤との因果関係：関連なし

- 人口統計学的特性：

年齢（発現時）：[redacted]歳

性別：[redacted]性

人種：[redacted]

- 投与：

用量：20 mg

経路：筋肉内

期間（発現前）：86 週間

レジメン：週 1 回

＊新薬承認情報提供時に置き換え

- 既往歴：

関連する過去の疾患：（病歴のうち回復した疾患）CVA、肺炎球菌性髄膜炎、肺炎球菌性菌血症、肛門周囲／肛管部肛門コンジローマ扁平上皮癌、肛門異形成

関連する前治療薬：Gammagard 液、Hyzentra

- 現在の医学的状態：

臨床的状況：事象発現前（71 日前）の最後の規定来院時に Karnofsky Performance Status 100（正常、自他覚症状がない）

治療中の疾患：ADA-SCID

関連する合併症：（病歴のうち継続中の疾患）左側不全片麻痺、発作性疾患、慢性 C 型肝炎、ばら色粃糠疹、ボーエン病、CVID、蕁麻疹、再発慢性腎結石

関連する併用薬：Hyzentra、Z Pak（アジスロマイシン）、benzocaine menthol lozenge、バンコマイシン、アセトアミノフェン、エノキサパリン注射、オキシコドン、オーグメンチン、アルプラゾラム

関連する臨床検査値：事象発現前（71 日前）の最後の規定来院時に臨床的に重要な異常なし：WBC（Day 667*）10.8K/ µL、（Day 671*）4.8 K/µL

- 事象の詳細：

被験者は [redacted]（EZN-2279 投与の Day 667、事象発現前の最後の EZN-2279 投与日はDay666*　　）に咽喉痛、嚥下時の顕著な疼痛、2 日前からの発熱と悪寒、頭痛、動悸、口蓋の波動と「ざ瘡（pimple）」、右側硬口蓋の疼痛により救急外来を受診した。臨床所見評価にて不正歯列、齲歯、顎下浮腫、中咽頭後壁浮腫が認められた。頚部／軟部組織の CT で、右上顎犬歯の巨大な歯根尖／歯根嚢胞、上顎皮質のびらん、歯原性感染症が硬口蓋にまで及んだ可能性がある硬口蓋腫瘤が認められた。腫瘤の病理検査結果は提供されなかった。Day 668* に病変の切開排膿が行われ、排膿部の培養で正常な口腔細菌叢の発育が確認された。この時点で被験者はゾシンの投与を開始した。被験者は Day 671*　　に退院し、オーグメンチン 875 mg 1 日 2 回×2 週間の経口投与が処方された。Day 673*　に外来処置にて右上顎犬歯を抜歯した。他の齲歯が持続していたため、硬口蓋腫瘤は Day 671*　　に後遺症を伴い回復したと判断された。各事象は重度で治験薬との因果関係はなしと判断された。

3）他の重要な有害事象

1*　で報告された 2 回目の注射部位疼痛が、治験薬の投与中止に至った唯一の有害事象であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(3) 臨床検査値の評価

1)免疫原性

大多数の被験者は試験期間を通じて抗薬物抗体の結果が陰性であったが、1 例（2*　　）で PK Day 1 から Week 47 までの結果のほとんとが抗 ADAGEN® IgM 抗体及び抗 EZN-2279 IgM 抗体に対して陽性であった。抗薬物抗体（抗 ADAGEN®抗体、抗 EZN-2279 抗体、抗 PEG 抗体）の存在と有効性、免疫機能、安全性指標との間に相関性を認めなかった。

2)臨床検査値

EZN-2279 維持フェーズに移行した 3 例において、血液学的検査及び生化学検査の値は Week 99 まで概ね安定していた。投与期間中に認められた検査値異常の大部分は、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、臨床的に重要と判断されたものは稀であった。

(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

EZN-2279 維持フェーズに移行した 3 例において、全身状態のスコア及びバイタルサインの測定値は Week 99まで概ね安定していた。臨床所見異常は報告された有害事象に伴うもので、2*　　で発疹、外耳道刺激、齲歯、結膜炎、3*　　でリンパ節腫大、湿性咳嗽を認めた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.7　結論

（1）有効性の結論

対象集団の規模が小さかったため統計解析を行うことはできなかったが、評価フェーズの投与完了例である 3 例すべてが赤血球中 dAXP 濃度に基づき解毒を達成し、試験期間を通じて概ね解毒を維持した。3 例はすべて ADAGEN®導入フェーズの早期に解毒を達成してそのまま EZN-2279 投与フェーズに移行し、赤血球中 dAXP 濃度が目標値の 0.02 µmol/mL を超えたのは 2 回のみであった。この 3 例の血漿中 ADA 活性は当初境界域レベルであったが、ADAGEN®導入フェーズ以降は概ね増加傾向を示し、EZN-2279 評価フェーズ及び維持フェーズには血漿中 ADA 活性のほとんどの測定値が高いままであった。EZN-2279 投与中に認められたこの血漿中 ADA 活性の増加に伴い、リンパ球数が改善した。試験組入れ時に、3 例のすべての投与完了例である程度のリンパ球減少（B 細胞又は T 細胞性リンパ球減少と CD4+ T 細胞サブセットの減少）が認められ、EZN-2279 評価フェーズ及び維持フェーズにこれらのリンパ球数が改善した。しかし、このリンパ球数の改善は、すべての被験者で完全かつ一貫した正常化には至らなかった。各被験者の臨床全身状態スコアは試験参加期間を通じて一貫しており、ADAGEN®導入フェーズから EZN-2279 への切替え後も疾患が安定していたことが示された。

リンパ球数及びリンパ球サブセットの増加から明らかなように、EZN-2279 の投与に伴い免疫機能が改善した。また、本試験期間中に感染の発現率増加は認められなかった。これらの少数の被験者で報告された少数の有害事象に伴い、免疫機能及び有効性指標の変化は認められなかった。各被験者のデータが示すように、EZN-2279 は有効かつ忍容性が良好であり、EZN-2279 への切替え前に行った ADAGEN®の用量調節は早期解毒に至ると共に、試験期間の終了時まで、3 例のすべての投与完了例で血漿中 ADA 活性を事前に設定した閾値（15 µmol/h/mL）を超えるレベルで維持した。

（2）薬物動態の結論

4 例の中間解析の結果、（1 mg の EZN-2279 は 150 U の ADAGEN®と同等の ADA 活性を含むことに基づき）ADAGEN®と等価計算をした用量の EZN-2279 を投与すると、ADAGEN®投与時と比べて約 2 倍の血漿中 ADA 活性を示した。全ての症例における消失相の速度定数を確実に決めることはできないが、EZN-2279 と ADAGEN®の半減期に大きな違いはないことが示唆された。

この中間解析から明確な結論を導けないが、EZN-2279 で高い血漿中 ADA 活性で推移する事実は、より安定なスクシンイミジルカルバメートリンカーが影響しており、理論的には ADAGEN®と比べて注射部位での脱 PEG 化が少ないことにより、体循環に到達する薬剤量が増えると示唆された。

（3）安全性の結論

有害事象（TEAE）が合計 53 件報告された。大部分が非重篤（47 件、88.7%）で、軽度又は中等度（47 件、88.7%）であり、治験薬との因果関係はなし又はおそらくなしと判断され（43 件、81.1%）、回復又は後遺症を伴い回復した（45 件、 84.9%）。このうち 12 件

は ADAGEN®導入フェーズ、41 件は EZN-2279 投与中に発現した。EZN-2279 の投与期間の方が有害事象の発現件数が多かったが、これは ADAGEN®導入フェーズが 4～12 週間であったのに対し、EZN-2279 の投与期間が最長 99 週間であったことを反映している。

以上、ADAGEN®と EZN-2279 はいずれも忍容性があり、大部分の臨床検査値異常は散発性で軽度又は中等度であり、臨床的に重要なものは稀であった。大部分の有害事象が非重篤、軽度で、治験薬との因果関係がなく、回復した。多くの被験者では試験期間を通じて抗薬物抗体の結果が陰性であり、抗薬物抗体と有効性又は安全性との間に相関性を認めなかった。

(4) 考察と全般的結論

データは限定的で症例数が少ないものの、本報告期間中に得られた結果は、EZN-2279 が免疫不全を伴う ADA 欠損症患者において有効かつ忍容性があることを示している。EZN-2279 への切替え後も解毒を維持し、有害事象の発現率増加、臨床状態の悪化、抗薬物抗体の発現増加を認めなかった。試験期間中のリンパ球数の経時的な変動に基づき、評価可能例の 3 例中 2 例で免疫機能がほぼ正常化した。被験者の PK データは、既に動物で認められている PK 所見の大部分を裏付けており、PEG リンカーの安定性が向上した結果、EZN-2779 は ADAGEN®よりも曝露量が高かったと思われる。以上、本試験の結果から、免疫不全を伴う ADA 欠損症患者で EZN-2279 の使用は有用である。