審議結果報告書

平 成 31 年 2 月 26 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　レブコビ筋注2.4mg
［一　般　名］　エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　帝人ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 6 月 29 日

［審 議 結 果］
平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

［承 認 条 件］
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 31 年 2 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　レブコビ筋注 2.4 mg
［一　般　名］　エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　帝人ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 6 月 29 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）2.4 mg を含有する水性注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［本　　　質］　エラペグアデマーゼは、遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体であり、74 番目の Cys が Ser に置換され、平均約 13 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 5,600）がカルボニル基を介して結合している（PEG 結合可能部位：Ala1 及び Lys 残基）。エラペグアデマーゼは、356 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質（分子量：約 115,000）である。
Elapegademase is a recombinant bovine adenosine deaminase analogue in which Cys74 is substituted by Ser, to which an average of approximately 13 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,600) per mole of protein are bound via carbonyl groups (potential pegylation sites: Ala1 and Lys residues). Elapegademase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 115,000) consisting of 356 amino acid residues.

［構　　　造］
アミノ酸配列：

```
AQTPAFNKPK VELHVHLDGA IKPETILYYG RKRGIALPAD TPEELQNIIG
MDKPLSLPEF LAKFDYYMPA IAGSREAVKR IAYEFVEMKA KDGVVYVEVR
YSPHLLANSK VEPIPWNQAE GDLTPDEVVS LVNQGLQEGE RDFGVKVRSI
LCCMRHQPSW SSEVVELCKK YREQTVVAID LAGDETIEGS SLFPGHVKAY
AEAVKSGVHR TVHAGEVGSA NVVKEAVDTL KTERLGHGYH TLEDTTLYNR
LRQENMHFEV CPWSSYLTGA WKPDTEHPVV RFKNDQVNYS LNTDDPLIFK
STLDTDYQMT KNEMGFTEEE FKRLNINAAK SSFLPEDEKK ELLDLLYKAY
GMPSPA
```

A1, K8, K10, K22, K32, K53, K63, K79, K89, K91, K110, K146, K169, K170, K198, K205, K224, K231, K272, K283, K300, K311, K330, K322,K339, K340, K348：PEG 結合可能部位

ポリエチレングリコールの結合様式

分子式：$C_{1797}H_{2795}N_{477}O_{544}S_{12}$（タンパク質部分）
分子量：約 115,000

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 377 号、平成 28 年 3 月 16 日付け薬生薬審発 0316 第 3 号）

［審査担当部］　新薬審査第一部

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアデノシンデアミナーゼ欠損症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］

アデノシンデアミナーゼ欠損症

［用法及び用量］

通常、エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）として 0.2 mg/kg を 1 週間に 1 回筋肉内注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 回あたりの最大投与量は 0.3 mg/kg とする。ただし、速やかにアデノシンデアミナーゼ活性を上昇させる必要がある場合には、1 回 0.2 mg/kg を 1 週間に 2 回筋肉内注射することができる。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

別　紙

審査報告（1）

平成 31 年 1 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　レブコビ筋注 2.4 mg（「レブコビ筋注用 2.4 mg」（申請時）から変更）
［一　般　名］　エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　帝人ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 6 月 29 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）2.4 mg を含有する水性注射剤

［申請時の効能・効果］
アデノシンデアミナーゼ欠損症

［申請時の用法・用量］
通常、1 回にエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）として体重 1 kg あたり 0.2 mg を 1 週間に 1 回筋肉内注射する。
なお、投与量は患者の状態及び臨床検査値に応じて適宜増減する。

［目　　　次］

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 Leadiant Biosciences 社（旧 Sigma-Tau Pharmaceuticals 社）により創製されたエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）は、大腸菌より産生される rADA にカルボニル基を介して PEG を共有結合させた修飾タンパクである。

ADA 欠損症は、アデノシン及びデオキシアデノシンをそれぞれイノシン及びデオキシイノシンへ変換するプリン代謝経路の酵素である ADA の欠損により、ADA の基質であるアデノシン及びデオキシアデノシン、並びにリン酸化された基質（dAXP 等）が細胞内に蓄積する常染色体劣性遺伝疾患である。蓄積した基質が主に免疫細胞に対する障害を引き起こし、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞を減少させることにより進行性の免疫不全を呈する。

ADA 欠損症の診断時の平均年齢は生後 4.4 カ月であり、ADA 欠損症の約 85～90%では免疫不全を示し（Clin Immunol 2007; 123: 139-47）、出生から数カ月間で再発性感染症、発育障害、下痢、発疹、リンパ球減少、低ガンマグロブリン血症等を呈する（Blood 2009; 114: 3524-32）。重症な免疫不全を示す ADA 欠損症の予後は極めて不良で、1 歳前後までにほとんどの患児が重症感染症で死亡する（The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. 2001: 2585-625、先天異常症候群辞典: 2001; 150-1）。本邦では、ADA 欠損症は指定難病「原発性免疫不全症候群」に分類され、原発性免疫不全症候群の発症頻度は 10 万人に 2.3 人と推定されており、2008 年に行われた調査における原発性免疫不全症候群患者 1240 人のうち ADA 欠損症患者は 9 人であった（J Clin Immunol 2011; 31: 968-76）。

本邦においては、米国で既に ADA 欠損症に関する適応で承認を取得している製剤である、ウシ腸から抽出した ADA に PEG を修飾した修飾タンパク質を含有する製剤（ADAGEN）が、2012 年 3 月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断された。開発企業の公募を経て、申請者により ADAGEN の開発の意思が申し入れられたが、その後、海外で本剤の開発が進行していることが明らかとなったことから、2014 年 1 月の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において本剤の開発を優先するよう要望が切り替えられた。今般、申請者は、国内第 III 相試験（STM-279-301 試験）等により本剤の ADA 欠損症に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

海外においては、本剤は、2018 年 12 月現在、米国で承認されている。

なお、ADA 欠損症に対し本剤は希少疾病用医薬品に指定（指定番号（28 薬）第 377 号）されている。

2.　品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1　原薬

原薬であるエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）は、Exelead,Inc.によりMF（MF登録番号 230MF10020）に登録されている。原薬と製剤は同一処方であり、原薬として保管せずに無菌ろ過・充填工程を経て速やかに製剤化されるため、原薬の規格及び試験方法は設定されておらず、原薬の品質は、原薬中間体であるPEG修飾前の中間体A*における規格及び試験方法、原薬の工程内管理試験並びに製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1　細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.2　製造方法

別添のとおりである。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4　製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。なお、rADA の特性解析については、別添のとおりである。

表 1　原薬 [a]の特性解析における評価項目

一次/高次構造	PEG 結合部位、PEG 修飾数、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、不純物A*、不純物B*、PEG 分解物
生物学的性質	ADA 活性

a) 原薬と製剤は同一組成であるため、製剤を用いて特性解析が実施された。

2.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1　構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、[redacted] が目的物質関連物質とされ、不純物A*及び不純物B*が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。なお、中間体A*における目的物質関連物質/目的物質由来不純物については、別添のとおりである。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、エンドトキシン、微生物及び不溶性微粒子が、製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来DNA、不純物C*、不純物D*、不純物E*、エンドトキシン、微生物及び不溶性微粒子は中間体A*の規格及び試験方法により管理される。なお、不溶性微粒子、不純物F*、不純物G*及びエンドトキシンは製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬は保管せずに速やかに製剤化されるため、原薬の規格及び試験方法は設定されていない（「2.R.1 本剤の品質管理戦略について」の項を参照）。なお、原薬の品質管理として、中間体A*の管理は中間体A*の規格及び試験方法、PEG 修飾後の管理は製剤の規格及び試験方法が設定されている（「2.2.4　製剤の管理」の項を参照）。

中間体A*の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、純度試験（[redacted]（[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、HCP、宿主由来DNA、不純物C*、不純物D*及び不純物E*）、[redacted]、エンドトキシン、微生物限度、不溶性微粒子、生物活性（[redacted]）、比活性及び定量法（[redacted]）が設定され、[redacted]に関する管理は製剤の規格及び試験方法として、純度試験（不純物G*、不純物F*）及び[redacted]（[redacted]）が設定されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.7　原薬の安定性

原薬は保管せずに速やかに製剤化されるため、原薬の長期保存試験は実施されていない。なお、中間体A*の安定性については、別添のとおりである。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ガラスバイアル（1.5 mL）中に本薬2.4 mgを含有する注射剤である。製剤には、リン酸水素ナトリウム七水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、無菌ろ過・充填、包装・表示・保管・試験工程からなる。重要工程は、[redacted]・[redacted]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は製造スケールの変更であった。なお、海外第III相試験（STP-2279-002試験）において、[redacted]を含む原薬を用いて製造された旧製剤を投与した患者で重度の注射部位疼痛が認められたため、原薬の製造方法において[redacted]を含まない処方に変更され、海外第III相試験の以後の被験者及び国内第III相試験においては[redacted]を含まない原薬を用いた申請製剤が使用された（「7.1.2　海外第III相試験」の項を参照）。これらの製法変更時には品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、純度試験（[redacted]、[redacted]、不純物G*及び不純物F*）、[redacted]（[redacted]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性、生物活性（[redacted]）及び定量法（[redacted]）が設定されている。なお、審査の過程において、規格及び試験方法に確認試験（[redacted]）、純度試験（不純物G*及び不純物F*）及び[redacted]（[redacted]）が設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2　製剤の主要な安定性試験

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24カ月 b)	クロロブチルゴム栓、ガラス製バイアル及びアルミニウム製キャップ
	3 a)		24カ月	
加速試験	4	25±2℃/60±5%RH	6カ月	
光安定性試験	1	総照度120万lux･h以上及び総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2以上		

a) パイロットスケール
b) 36カ月まで安定性試験継続中

*新薬承認情報提供時に置き換え

長期保存試験では、[redacted]において不純物A*の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]における[redacted]の減少、不純物A*及びその他の不純物の合計の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてアルミニウム製キャップ及びクロロブチルゴム栓付きのガラス製バイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料や以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1　本剤の品質管理戦略について

申請者は、以下のように説明している。原薬は製剤と同一処方であり、原薬として保管せずに無菌ろ過・充填工程を経て速やかに製剤化する。本薬は、大腸菌により産生されるrADAにカルボニル基を介してPEGを共有結合させた修飾タンパクであり、タンパク部分の品質については、PEG修飾前の中間体A*において規格及び試験方法を設定して管理する（「2.1.6　原薬の管理」の項を参照）。中間体A*のPEG修飾後の原薬及び製剤の品質については、中間体A*のPEG化工程から製剤化工程（無菌ろ過・充填工程）まで同一製造所内にて連続的な製造を行うため、製造工程において必要な管理を工程内管理試験として設定した上で、製剤の規格及び試験方法により担保する管理戦略を構築した。

機構は、現在までの製造実績等から製造工程の頑健性を確認し、rADAのPEG化工程以降の製造工程を踏まえると、提示された管理戦略により原薬及び製剤の品質を担保することは可能と判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ADA 欠損マウスを用いた血中 ADA 活性に対する影響等が検討された。安全性薬理試験について、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響が反復投与毒性試験において評価された。副次的薬理試験及び薬力学的相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　ADA 欠損マウスにおける検討（CTD4.2.1.1-1）

3.1.1.1　血中 ADA 活性に及ぼす影響

ADA 欠損マウス（雌雄計 6 例/群）に、本薬又は ADAGEN（いずれも 5 U）が生後 18 日目に単回腹腔内投与され､生後 21 日目に採取した血液を用いて､酵素電気泳動法により血中 ADA 活性が検討された。その結果、本薬群及び ADAGEN 群共に、血中 ADA 活性が確認された。

3.1.1.2　血漿中 ADA 活性トラフ値に及ぼす影響

ADA 欠損マウス（雌雄計 6 例/群）に、本薬又は ADAGEN（いずれも 5 U）が生後 1 日目から 21 日目

*新薬承認情報提供時に置き換え

まで 4 日ごとに反復筋肉内投与され、最終投与直前に採取した血液を用いて、酵素活性測定法により血漿中 ADA 活性トラフ値が検討された。その結果、未投与群（雌雄計 7 例）で 0.02±0.01 μmol/h/mL、本薬群で 64.30±7.91 μmol/h/mL、ADAGEN 群で 46.50±8.21 μmol/h/mL であった（いずれも平均値±標準誤差）。

3.1.1.3 BALF 中アデノシン濃度に及ぼす影響

ADA 欠損マウス（雌雄計 6 例/群）に、本薬又は ADAGEN（いずれも 5 U）が生後 18 日目に単回腹腔内投与され、生後 21 日目に採取した BALF を用いて、RP-HPLC によりアデノシン濃度が測定された。その結果、アデノシン濃度は野生型マウスに比べ、未投与群（雌雄計 6 例）では増加し、本薬群及び ADAGEN 群では低下する傾向が認められた。

3.1.1.4 胸腺及び脾臓におけるアデノシン及びデオキシアデノシン濃度、並びに胸腺及び脾臓の細胞数及び重量に及ぼす影響

ADA 欠損マウス（雌雄計 7 例/群）に、本薬又は ADAGEN（いずれも 5 U）が、生後 1 日目から 21 日目まで 4 日ごとに反復筋肉内投与され、生後 21 日目に摘出した胸腺及び脾臓の重量、細胞数、並びに RP-HPLC によりアデノシン及びデオキシアデノシン濃度が測定された。結果は表 3 及び 4 のとおりであった。

表 3　胸腺における器官重量、細胞数、並びにアデノシン及びデオキシアデノシン濃度

	器官重量 (g)	細胞数 (×10^6 cells)	アデノシン濃度 (nmol/mg protein)	デオキシアデノシン濃度 (nmol/mg protein)
ADA 野生型	0.100±0.006 （10 例）	220.15±37.26 （8 例）	0.0325±0.006 （10 例）	0.002±0.001 （10 例）
未投与群	0.023±0.003 （7 例）	7.68±2.10 （6 例）	11.946±6.117 （5 例）	0.822±0.371 （5 例）
ADAGEN 群	0.082±0.009 （7 例）	132±25 （7 例）	0.282±0.112 （7 例）	0.014±0.011 （7 例）
本薬群	0.105±0.011 （7 例）	222.17±48.11 （7 例）	0.045±0.010 （7 例）	0.006±0.002 （7 例）

平均値±標準誤差

表 4　脾臓における器官重量、細胞数、並びにアデノシン及びデオキシアデノシン濃度

	器官重量 (g)	細胞数 (×10^6 cells)	アデノシン濃度 (nmol/mg protein)	デオキシアデノシン濃度 (nmol/mg protein)
ADA 野生型	0.099±0.009 （10 例）	76.35±7.14 （8 例）	0.053±0.020 （10 例）	0.003±0.001 （10 例）
未投与群	0.025±0.003 （7 例）	5.92±1.45 （5 例）	7.013±0.845 （5 例）	0.485±0.096 （5 例）
ADAGEN 群	0.095±0.006 （7 例）	73.4±8.9 （7 例）	0.074±0.030 （7 例）	0.012±0.007 （7 例）
本薬群	0.100±0.007 （7 例）	78.29±14.02 （7 例）	0.043±0.005 （7 例）	0.003±0.001 （7 例）

平均値±標準誤差

3.1.1.5 脾臓における脾臓細胞数、T 細胞数及び B 細胞数に及ぼす影響

ADA 欠損マウス（雌雄計 3 例/群）に、本薬又は ADAGEN（いずれも 5 U）が、生後 1 日目からは 4 日ごと、生後 20 日目からは週 1 回、6 週齢まで反復筋肉内投与され、最終投与後に摘出した脾臓を用いて脾臓細胞数が測定された。また、T 細胞の表面マーカーとして CD3 及び TCRβ、B 細胞の表面マーカーとして CD45R 及び IgM を指標として、フローサイトメトリー法により T 及び B 細胞数が検討された。その結果、表 5 のとおりであった。

表5　脾臓における脾臓細胞数、T細胞数及びB細胞数

	脾臓細胞	T細胞（$CD3^+/TCR\beta^+$）	B細胞（$CD45R^+/IgM$）
ADA野生型（8例）[a]	76.35±7.14	44.5±5.6	34.0±6.0
未投与群（5例）[a]	5.92±1.45	0.25±0.01	0.50±0.02
ADAGEN群（3例）	43.3±4.4	25.7±3.5	12.3±1.5
本薬群（3例）	49.7±3.2	28.0±4.4	15.0±1.7

平均値±標準誤差、単位：$\times 10^6$ cells
a) T及びB細胞数は文献報告から引用（J Biol Chem 2000; 275: 32114-21）

3.1.1.6　体重に及ぼす影響

ADA欠損マウス（雌雄計14例/群）に、本薬又はADAGEN（いずれも5 U）が、生後1日目から4日ごとに反復筋肉内投与され、21日目に体重が測定された。その結果、野生型マウス（雌雄計21例）では14.19±0.60 g、未投与群（雌雄計18例）では8.74±0.23 gであり、本薬群では15.37±0.54 g、ADAGEN群では15.07±0.66 gであった（いずれも平均値±標準誤差）。

3.1.1.7　生存期間に及ぼす影響

ADA欠損マウス（雌雄計6例/群）に、本薬又はADAGEN（いずれも5 U）が、生後1日目からは4日ごと、生後20日目からは週1回、反復筋肉内投与され、6週齢までの生存が検討された。未投与群では生後約3～4週で死亡したことが報告されているが（J Exp Med 2000; 192: 159-70）、本試験の結果、本薬群では6/6例、ADAGEN群では5/6例が6週齢まで生存した。

3.2　安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表6のとおり、いずれも反復投与毒性試験（「5.2　反復投与毒性試験」の項を参照）において評価された。

表6　安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系・呼吸系	SDラット（雌雄各15例/群）	一般状態・病理組織学的検査	0、30、100、300 U/kg	筋肉内	中枢神経系及び呼吸系への影響なし	4.2.3.2-1
	イヌ（雌雄各5例/群）	一般状態・病理組織学的検査	0、30、100、300 U/kg	筋肉内	中枢神経系及び呼吸系への影響なし	4.2.3.2-2
心血管系	イヌ（雌雄各5例/群）	心電図（無麻酔下）	0、30、100、300 U/kg	筋肉内	心血管系への影響なし	4.2.3.2-2

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、rADAにカルボニル基を介してPEGを共有結合させた修飾タンパクであり、本薬の活性中心のアミノ酸配列はヒト内因性ADAと同一である。ADAはプリン代謝経路の酵素の一つであり、アデノシン及びデオキシアデノシンをイノシン及びデオキシイノシンへそれぞれ代謝する。ADA遺伝子変異によりADAが欠損すると、基質であるアデノシン及びデオキシアデノシン、並びにリン酸化された基質（dAXP等）が蓄積することにより、主にリンパ球において、アポトーシス誘導、DNA修復阻害等の細胞障害が引き起こされ、免疫不全を呈する。本薬の筋肉内投与により、血中のアデノシン及びデオキシアデノシンが代謝されると、細胞内外の基質の濃度勾配が平衡化され、細胞内アデノシン及びデオキシアデノシン濃度が正常化すると考えられる。*in vivo* 試験において、ADA欠損マウスに本薬を投与した結果、血漿中ADA活性の上昇、胸腺及び脾臓におけるアデノシン及

びデオキシアデノシン濃度の減少、脾臓細胞数減少の抑制等が認められた。以上より、本薬の ADA 欠損症に対する有効性は期待できると考える。

機構は、提示された資料から、本薬の薬理作用は示されていると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又はADAGENをラット及びイヌに単回静脈内又は筋肉内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬又はADAGEN濃度は、酵素活性測定法[1]を用いて検討され、定量下限はラットでは試験により、15、25 又は 50 mU/mL、イヌでは 25 mU/mL であった。抗エラペグアデマーゼ抗体及び抗 PEG 抗体は ELISA 法、中和抗体は酵素活性測定法[1]で測定された。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD4.2.2.2-1～2、4.2.3.1-1～2）

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬又は ADAGEN を単回静脈内又は単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7　本薬又は ADAGEN を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与薬	性別	投与経路	用量（U/kg）	例数	C_{max}（U/mL）	$AUC_{0\text{-}336\,h}$（U･h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL/F[a)]（mL/h/kg）	V_z/F[b)]（mL/kg）
ラット	本薬	雌	静脈内投与	126	5	4.52±0.56	136.57±9.26[c)]	－	37.5±12.1[d)]	0.93±0.06	45.2±7.9
	ADAGEN					5.09±0.50	140.64±10.26[c)]	－	34.4±3.5[d)]	0.90±0.07	42.1±2.1
ラット	本薬	雄	筋肉内投与	150	6	0.92±0.06	93.19±4.63	24±0	61.8±4.1	1.57±0.08	140±10
		雌			6	0.98±0.13	98.56±9.72	24±0	60.3±11.1	1.48±0.15	129±21
	ADAGEN	雄			5	0.82±0.05	68.11±5.61	24±0	42.0±3.5	2.12±0.19	128±7
		雌			6	0.88±0.11	70.01±9.45	24±0	38.6±3.4	2.10±0.29	117±18
ラット	本薬	雄	筋肉内投与	30	9	0.24±0.03	22.70±3.83	24.0±0.00	53.0±5.98	1.25±0.17	95.2±12.2
		雌			10	0.24±0.03	20.40±3.62	24.0±0.00	49.4±8.45	1.39±0.20	97.9±12.8
		雄		150	10	1.15±0.19	124.00±15.30	24.0±0.00	61.0±12.0	1.20±0.17	104±17.4
		雌			10	1.07±0.12	105.00±14.90	22.4±5.06	51.3±4.18	1.41±0.17	104±12.9
	ADAGEN	雄		30	10	0.19±0.03	14.20±3.85	22.4±5.06	50.4±13.1	1.75±0.46	122±21.8
		雌			9	0.21±0.05	12.90±2.57	18.7±8.00	36.1±3.58	1.95±0.39	101±19.7
		雄		150	10	1.02±0.12	83.20±10.40	24.0±0.00	40.6±3.14	1.77±0.21	104±13.0
		雌			9	0.95±0.18	72.30±13.90	18.7±8.00	36.7±2.47	2.04±0.35	109±20.8
イヌ	本薬	雄	筋肉内投与	30	5	0.32±0.02	52.50±1.69	17.6±8.76	128±20.0	0.48±0.02	88.8±9.77
		雌			5	0.31±0.02	53.90±4.48	17.6±8.76	134±20.4	0.47±0.06	88.5±6.07
		雄		150	5	1.48±0.12	252.00±18.90	17.6±8.76	138±13.3	0.49±0.04	96.9±10.4
		雌			5	1.43±0.18	235.00±27.90	17.6±8.76	154±15.2	0.51±0.06	113±13.5
	ADAGEN	雄		30	5	0.30±0.03	38.60±3.23	20.8±7.16	77.3±1.92	0.73±0.06	81.3±5.56
		雌			5	0.31±0.02	39.50±2.82	11.2±7.16	79.0±4.95	0.71±0.04	80.9±9.43
		雄		150	5	1.62±0.11	191.00±6.94	17.6±8.76	68.3±4.48	0.76±0.03	74.7±3.03
		雌			5	1.46±0.19	188.00±9.53	17.6±8.76	73.9±2.84	0.77±0.04	81.6±5.29

平均値±標準偏差、－：未算出
C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}336\,h}$：投与後 0 時間～336 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積
a) 静脈内投与時は CL の値、b) 静脈内投与時は V_{ss} の値、c) AUC_{inf}（投与後 0 時間～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）、d) β 相の消失半減期

[1] 本薬及び ADAGEN がアデノシンを基質としてイノシンを生成することを利用して吸光光度法により測定された。酵素活性 1 単位（U）は、1 分間あたり 1 µmol のイノシンを生成する ADA 活性と定義され、1 mU/mL は 0.06 µmol/h/mL と換算された。

4.1.2　反復投与（CTD4.2.3.2-1～2、4.2.3.5.2）

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を 4 週間反復筋肉内投与[2]したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。抗薬物抗体について、雌雄ラットでは投与開始後 29 日目において、抗エラペグアデマーゼ抗体は検討された全例（68 例、雌雄各 34 例）、中和抗体は 30 U/kg 群の雄 1/12 例に認められた。雌雄イヌでは投与開始後 29 日目において、抗エラペグアデマーゼ抗体は検討された 30、100 及び 300 U/kg 群（各投与群 6 例、雌雄各 3 例）のうち、3/6 例（雄 1/3 例、雌 2/3 例）、3/6 例（雄 3/3 例）及び 6/6 例に認められたが、中和抗体はいずれの個体でも認められなかった。また、4 週間の休薬を経て回復性が評価された 12 例（各投与群 4 例、雌雄各 2 例）のうち、100 U/kg 群の 2/4 例（雄 1/2 例、雌 1/2 例）、300 U/kg 群の 2/4 例（雌 2/2 例）に抗エラペグアデマーゼ抗体が認められ、中和抗体は 100 U/kg 群の雌 1/2 例に認められた。

表 8　本薬を反復筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (U/kg)	性別	C_{max}（U/mL）		$AUC_{0\text{-}last}$（U･h/mL）		$t_{1/2}$（h）	
			初回投与	最終投与	初回投与	最終投与	初回投与	最終投与
ラット	30	雄	0.21	0.06	12.20	0.85	98.1	－[a]
		雌	0.22	0.12	12.60	4.20	94.5	39.2
	100	雄	0.55	0.17	30.60	6.02	92.9	28.0
		雌	0.69	0.62	36.00	61.10	53.8	65.7
	300	雄	2.26	2.58	107.00	281.00	42.9	53.6
		雌	2.67	4.56	131.00	416.00	44.3	63.2
イヌ	30	雄	0.30±0.04	0.81±0.37	18.10±2.56	107.00±126.00	113±20.1[b]	225, 229[c]
		雌	0.31±0.03	0.91±0.09	19.10±2.22	115.00±130.00	120±20.9[d]	192, 226[c]
	100	雄	1.33±0.11	4.14±0.23	85.50±5.50	504.00±570.00	167±79.5[d]	170±47.4[b]
		雌	1.39±0.06	4.16±0.30	86.90±5.76	305.00±428.00	138±27.8[d]	76.1, 168[c]
	300	雄	3.18±0.37	9.21±0.71	195.00±10.50	1070.00±1170.00	173±71.0	202, 211[c]
		雌	3.15±0.19	9.72±0.70	200.00±9.55	969.00±1030.00	144±48.8	164, 183[c]

ラット：平均値（3 例/時点）、イヌ：平均値±標準偏差（雌雄各 5 例）、－：未算出
C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}last}$：投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期
a) 消失相が明確ではなく、$t_{1/2}$ は算出不能であった、b) 消失相が明確でなく $t_{1/2}$ が算出不能であった 2 例を除く 3 例、c) 消失相が明確ではなく、$t_{1/2}$ が算出不能の 3 例を除く 2 例（個別値を示す）、d) 消失相が明確ではなく、$t_{1/2}$ が算出不能であった 1 例を除く 4 例

妊娠ラット（3 例/時点）に本薬 48、143 及び 238 U/kg を妊娠 7、10、13 及び 16 日目に筋肉内投与したとき、妊娠 7 及び 16 日目における C_{max} は、48 U/kg 群で 0.66 U/mL 及び 0.87 U/mL、143 U/kg 群で 1.83 U/mL 及び 2.10 U/mL、238 U/kg 群で 3.31 U/mL 及び 4.54 U/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ は、48 U/kg 群で 35.90 U･h/mL 及び 31.40 U･h/mL、143 U/kg 群で 96.30 U･h/mL 及び 110.00 U･h/mL、238 U/kg 群で 183.00 U･h/mL 及び 229.00 U･h/mL であった。なお、いずれの個体でも抗エラペグアデマーゼ抗体及び抗 PEG 抗体は認められなかった。

4.2　分布

分布に関する試験は実施されていない。

4.3　代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4　排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

[2] 投与開始後 1、4、7、11、14、18、21、25 及び 29 日目に筋肉内投与とされた。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 抗エラペグアデマーゼ抗体の影響について

申請者は、以下のように説明している。ラットを用いた 4 週間反復投与試験において、高用量群（雌雄 300 U/kg）で初回投与時と比較して最終投与時（投与 29 日目）の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は高くなる傾向が認められたが、一部の低用量群（雌雄 30 U/kg 群及び雄性 100 U/kg 群）では最終投与時（投与 29 日目）の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は低くなる傾向が認められた（表 8）。このような曝露量に影響を及ぼす要因として、当該試験では、3 又は 4 日ごとに本薬が投与されたことから、本薬の半減期を考慮すると反復投与によって本薬が蓄積する可能性が考えられること、その一方で、最終投与後（投与 29 日目）に抗体の測定を実施したすべての個体において抗エラペグアデマーゼ抗体が認められたことから、抗体－本薬複合体の形成により血漿中遊離型本薬濃度が低下する可能性が考えられた。したがって、高用量群（雌雄 300 U/kg）では抗体産生による影響よりも反復投与による本薬の蓄積性がより影響したことで曝露量の増加が認められ、低用量群（雌雄ラット 30 U/kg 群及び雄性ラット 100 U/kg 群）では抗体－本薬複合体の形成により血漿中遊離型本薬濃度が顕著に低下したため、反復投与時に曝露量の低下が認められた可能性が考えられた。100 U/kg 群の雌雄間で反復投与時の曝露量の変動に異なる傾向が認められた理由については、反復投与による本薬の蓄積性と抗体産生がそれぞれ曝露量に影響を及ぼした可能性が考えられたが、その詳細は不明であり、原因は特定できなかった。なお、臨床試験（国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験）において、抗エラペグアデマーゼ抗体を含む抗薬物抗体陽性の被験者は、海外第 III 相試験の治験中止例[9]を除く 5 例のうち 2 例で認められたが、当該 2 例における本剤投与期間中の抗体産生は一時的であり、抗体の発現による本剤の血漿中 ADA 活性トラフ値に対する明らかな影響は認められず、抗体産生との関連が示唆される有害事象も認められなかった。以上より、抗薬物抗体はヒトの薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。ラットを用いた反復投与試験において、一部の低用量群では高用量群と異なり反復投与時に初回投与時に比較して曝露量が低くなった要因として、申請者は抗体産生が影響した可能性がある旨を説明しているものの、100 U/kg 群では雄のみで初回投与時に比較して反復投与時に曝露量が低くなったこと（表 8）、イヌを用いた反復投与試験では同様の結果は認められていないこと、検討された例数が少ないこと等から、申請者の説明の適切性を判断するには限界がある。ヒトにおける本剤の免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項において引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験）が実施された。非 GLP 下で実施された一部の試験は、参考資料として提出された。なお、本項においては、本薬の用量及び濃度は酵素活性測定法[1]により測定した値、又は HPLC を用いた酵素活性測定法[3]により測定した値を酵素活性測定法により測定した値に換算した値で表記した。また、本薬の血中濃度については内因性の ADA を含む、血中 ADA の酵素活性を基に測定している。

[3] 本薬及び ADAGEN 及びがアデノシンを基質としてイノシンを生成することを利用して、イノシンの生成量が HPLC を用いて測定された。酵素活性 1 単位（U）は、1 分間あたり 1 μmol のイノシンを生成する ADA 活性と定義された。

5.1　単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 9）。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、概略の致死量はいずれの動物種においても 150 U/kg 超と判断された。

表 9　単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (U/kg)	主な所見	概略の致死量 (U/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	筋肉内	30 [a]、150 [a]	毒性変化なし	＞150	参考 4.2.3.1-1
雌雄イヌ（ビーグル）	筋肉内	30 [a]、150 [a]	毒性変化なし	＞150	参考 4.2.3.1-2

a) 溶媒として 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム溶液（pH 7.2～7.4）が用いられた

5.2　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた 4 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 10）。本試験において毒性所見は認められなかった。

ラット及びイヌに週 2 回、4 週間投与したときの無毒性量（300 U/kg）投与時の本薬の $AUC_{0\text{-}72h}$ は 154000 mU･h/mL（雄ラット）及び 231000 mU・h/mL（雌ラット）並びに 589000 mU･h/mL（雄イヌ）及び 597000 mU・h/mL（雌イヌ）であり、日本人 ADA 欠損症患者に本剤の臨床推奨用量を週 1 回投与したときの定常状態の AUC_τ（89251 mU･h/mL）のそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.6 倍並びに約 6.6 倍及び約 6.7 倍であった。

表 10　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (U/kg)	主な所見	無毒性量 (U/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット（SD）	筋肉内	4 週（2 回/週）+ 休薬 4 週	0 [a]、30、 100、300	毒性変化なし ≧30：MPV の増加 [b] ≧300：APTT の延長 [c] 回復性：あり	300	4.2.3.2-1 [d]
雌雄 イヌ（ビーグル）	筋肉内	4 週（2 回/週）+ 休薬 4 週	0 [a]、30、 100、300	毒性変化なし ≧30（雄）：APTT の延長 [c] 300（雌）：APTT の延長 [c] 回復性：あり	300	4.2.3.2-2 [d]

MPV：平均血小板容積、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
a) pH 7.2~7.4 の 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液・塩化ナトリウム溶液
b) 血小板数減少を伴っていないことから、毒性学的意義は低い
c) APTT の延長以外に、出血・血液凝固障害を示唆する変化は認められなかったことから、本変化の毒性学的意義は低い
d) 被験物質の安定性試験及び投与液の濃度分析は非 GLP 下で実施

5.3　遺伝毒性試験

本薬は rADA に PEG を共有結合させた修飾タンパクであり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えにくいと判断されたことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬の 4 週間反復投与で認められた本薬に対する抗体の産生及び血中曝露の低下を踏まえると（「4.1.2 反復投与」の項を参照）、より長期間の反復投与を行うがん原性試験は困難と判断された。

本薬は ADA 欠損症に対して酵素補充療法として用いられ、薬力学的に発がんの懸念がないこと、投与量に関しては適宜調整されること、他の ADA 製剤である ADAGEN については最長 22 年間の臨床投与実績が存在し、がん原性を示唆する所見が認められていないこと（Blood 2009; 114: 3524-32）、及び

PEG には発がん性がないことが報告されている（Drug Metab Dispos 2007; 35: 9-16）ことから、本薬投与に伴う発がんのリスクは乏しいと判断されている。

5.5　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、ラット及びイヌにおける 4 週間反復投与毒性試験並びにラットにおける胚・胎児発生試験において、本薬に起因する雌雄生殖器の変化が認められなかったこと及び母動物及び胎児への毒性の懸念が示唆されなかったことから、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」は実施されていない。なお、ADAGEN による治療を受けていた患者 2 例において、投薬期間中の妊娠及び出産の成功が報告されている（J Clin Immunol 2012; 32: 144、J Clin Immunol 2016; 36: 242 等）。また、海外での 185 名への ADAGEN の投与実績のうち、約 70%は 1 歳前に投与開始されており、一般的に忍容性が良好であることが報告されている（Blood 2009; 114: 3524-32）。

無毒性量（238 U/kg）投与時の本薬の $AUC_{0\text{-}t}$ は 229000 mU・h/mL であり、日本人 ADA 欠損症患者に本剤の臨床推奨用量を週 1 回投与したときの定常状態の AUC_{τ}（89251 mU・h/mL）の約 2.6 倍であった。

表 11　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量（U/kg）	主な所見	無毒性量（U/kg）	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット（SD）	筋肉内	妊娠 7～16 日（3 日おきの全 4 回投与）	0 [a]、48、143、238	母動物： 238：体重増加量の減少 胎児： 238：頬骨弓不完全骨化 [b]	238	4.2.3.5.2

a) pH 6.9 のリン酸塩緩衝液
b) 発育と関連した所見とされ、形態異常には分類されない。また、当該所見以外に発育に関連するパラメータに影響はなかったため、毒性学的意義は低い。

5.6　局所刺激性試験

本薬の　4週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1及び4.2.3.2-2）において局所刺激性が評価され、本薬に起因する局所刺激性は認められなかった。

5.7　その他の試験

5.7.1　不純物の毒性試験

本薬の安定性試験において、本薬の不純物A*が経時的に増加することが確認されたことから、本薬の10%が不純物A*に変化したものと不純物A*を含有しない本薬を用いたラット4週間反復筋肉内投与毒性試験が実施され、その結果、毒性学的な差異は認められなった（表12）。

表 12　不純物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量（U/kg）	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	筋肉内	4 週間（2 回/週）	本薬（500 U/kg、不純物A*を含まない）及び本薬（500U/kg）の10%が不純物A*に変化したもの [a]	なし	4.2.3.7.6

a) 溶媒については pH 6.9 のリン酸塩緩衝液を使用

*新薬承認情報提供時に置き換え

5.R　機構における審査の概略

5.R.1　長期投与に伴う安全性について

申請者は、本薬の反復投与毒性試験の投与期間を 4 週間とした理由及び長期投与時の本薬のリスクについて、以下のように説明している。

本薬のラット及びイヌの 4 週間反復投与及び 4 週間回復性試験において、投与最終日又は回復期間終了時に本薬に対する抗体の産生が認められたこと、ラットでは 30 U/kg 群の雌雄及び 100 U/kg 群の雄で投与最終日の血中曝露が検出下限未満であったこと、並びにイヌでは 30 U/kg 群の雄 1 個体、100 U/kg 群の雌 1 個体において投与最終日の血中曝露が著しく低下したことから、本薬の毒性を評価する上で 4 週間を超える長期間の反復投与毒性試験を実施する意義は低いと考えた。本薬の長期投与時のリスクについては、ADAGEN の毒性試験において、投与期間が 4 週間から 8 週間に延長されても新たな毒性所見は認められず、また、ヒトでの最長 22 年に及ぶ長期間の投与実績がある。本薬に関しては、国内第 III 相試験（STM-279-301 試験）及び海外第 III 相試験（STP-2279-002 試験）において、それぞれ 101 週間及び 146 週間以上投与され、忍容性が認められた。さらに、国内第 III 相試験（STM-279-301 試験）では、本薬を ADA 欠損症患者に投与した際、血漿中 ADA 活性はヒトでの正常域と比較して約 50～125 倍まで上昇したが、本薬に起因した副作用は認められていない。以上の点から、本薬の長期投与による重大なリスクは見出されていないと考えるが、本薬投与の被験者数は限られているため、製造販売承認後も引き続き本薬の安全性情報を集積し、本薬の長期投与時の安全性に関する検討を行うことが重要であると考える。

機構は、以下のように考える。ADAGEN の投与実績及び本薬の臨床試験の結果からは、現時点では本薬の長期投与時に大きな問題が生じることを示唆する情報は得られていないが、反復投与毒性試験の投与期間は最長 4 週間であり、非臨床試験からは長期投与時の本薬のリスクについて十分に検討されたとは判断できない。本薬は欠損した酵素の補充療法であり、長期にわたる投与が想定されることから、ヒトにおける長期投与時を含めた安全性については、「7.R.2　安全性について」の項で議論する。

6.　生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の本薬及び ADAGEN の濃度は、酵素活性測定法[1]を用いて検討され、定量下限は 9 μmol/h/mL であった。抗エラペグアデマーゼ抗体、抗 ADAGEN 抗体、抗エラペグアデマーゼ IgM 抗体、抗 ADAGEN IgM 抗体及び抗 PEG 抗体の検出には ELISA 法、中和抗体の検出には酵素活性測定法[1]が用いられた。

6.2　臨床薬理試験

本剤の評価資料として、国内第 III 相試験（STM-279-301 試験）及び海外第 III 相試験（STP-2279-002 試験）の成績が提出された。

6.2.1　国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1：STM-279-301 試験＜2016 年 3 月～継続中（2018 年 3 月データカットオフ）＞）

日本人 ADA 欠損症患者（目標症例数 2 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績について

は、「7.1.1　国内第 III 相試験」の項を参照）。

総投与例数 4 例のうち、頻回採血が可能であった 2 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を週 1 回反復筋肉内投与したときの各被験者の用量維持期における薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

抗体について、抗エラペグアデマーゼ抗体が測定されたが、いずれの被験者においても検出されなかった。

表 13　各被験者の用量維持期における薬物動態パラメータ

被験者番号（性別/年齢）	評価時期	用量（mg/kg）	体重（kg）	C_{max}（μmol/h/mL）	C_{trough}（μmol/h/mL）	$AUC_τ$（h･μmol/h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）	V_z/F（L）
被験者 1（[redacted]性/[redacted]歳）	用量維持期 6 週	0.167	[redacted]	41.91	33.50	6279.20	48.0	359.59	0.0140	7.3
被験者 2（[redacted]性/[redacted]歳）	用量維持期 12 週	0.233	[redacted]	34.91	20.15	4430.89	27.3	226.61	0.0108	3.5

個々の被験者の値

C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中濃度のトラフ値（投与 168 時間後の血漿中濃度）、$AUC_τ$：投与間隔（168 時間）における血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

6.2.2　海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2-2：STP-2279-002 試験＜2014 年 1 月～継続中（2017 年 4 月データカットオフ＞）

免疫不全を伴う ADA 欠損症患者（目標症例数 6 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.1.2　海外第 III 相試験」の項を参照）。

総投与例数 6 例のうち、9 週以上本剤が投与され、投与 9 週目において薬物動態データを有する 4 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を週 1 回反復筋肉内投与したときの各被験者の投与 9 週目における薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

抗体について、抗エラペグアデマーゼ抗体、抗 ADAGEN 抗体、抗エラペグアデマーゼ IgM 抗体、抗 ADAGEN IgM 抗体及び抗 PEG 抗体が測定され、データカットオフ時点までに 1 回以上いずれかの抗薬物抗体が陽性であった被験者は、治験中止例 [9]を除く 5 例のうち 2 例であった。

表 14　各被験者の投与 9 週目における薬物動態パラメータ

被験者番号（性別/年齢）	用量 [a)]（mg/kg）	体重（kg）	C_{max}（μmol/h/mL）	C_{trough}（μmol/h/mL）	$AUC_τ$（h･μmol/h /mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
被験者 2（[redacted]性/[redacted]歳）	0.188	[redacted]	44.6	29.0	6160	47.7	219
被験者 3（[redacted]性/[redacted]歳）	0.224	[redacted]	53.3	37.7	7630	71.9	177
被験者 4（[redacted]性/[redacted]歳）	0.200	[redacted]	58.3	46.2	8480	48.2	496
被験者 5（[redacted]性/[redacted]歳）	0.209	[redacted]	35.6	23.5	5260	72	145
平均値±標準偏差（4 例）	0.205±0.015	61.2±24.8	47.9±10	34.1±9.97	6880±1450	59.9±13.9	259±161

個々の被験者の値

C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中濃度のトラフ値（投与 168 時間後の血漿中濃度）、$AUC_τ$：投与間隔（168 時間）における血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

a) 薬物動態評価時点における投与量

6.R　機構における審査の概略

機構は、本剤が投与されたときのヒトにおける薬物動態の検討は限られているが、提出された試験成績からは、日本人及び外国人における薬物動態に大きな差は認められないことを確認した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す 2 試験が提出された。

表15　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	STM-279-301	III	ADA欠損症患者	4	用量調節期：ADAGEN を投与されていない患者では、初回は 0.1 mg/kg、2 回目及び 3 回目は 0.133 mg/kg を週 1 回筋肉内投与、ADAGEN が投与されていた患者では ADAGEN の用量に基づく用量を 1～3 回目まで週 1 回筋肉内投与。いずれの患者でも 3 回投与後に 4 回目及び 5 回目の用量が決定された。 用量維持期：本剤 0.067～0.2 mg/kg の範囲で用量調節期の最終投与後に決定された用量を週 1 回筋肉内投与	薬物動態 有効性 安全性
	海外	STP-2279-002	III	ADAGEN投与中の免疫不全を伴うADA欠損症患者	6	直近の ADAGEN 投与量に基づき本剤投与量を決定し、本剤を週 1 回筋肉内投与	薬物動態 有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 第 III 相試験

7.1.1　国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1：STM-279-301 試験＜2016 年 3 月～継続中（2018 年 3 月データカットオフ）＞）

ADA欠損症患者（目標症例数2例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1　国内第III相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、遺伝子診断又は治験責任医師により臨床症状及びADA活性に基づいてADA欠損症と診断され、治験責任医師により酵素補充療法が必要と判断された患者とされた。

本試験は、評価期（21週間）及び継続投与期（本剤の製造販売承認日まで）から構成された。評価期は、さらに用量調節期（5週間）と用量維持期（16週間）から構成された。

用法・用量について、用法は週1回筋肉内投与とされ、用量調節期における本剤の用量は、同意取得時以前4週間以内にADAGENを投与されていない患者については、初回0.1 mg/kg、2及び3回目0.133 mg/kgとされた。同意取得時以前4週間以内にADAGENが投与された患者では、直近のADAGEN投与量に基づく換算式[4]により初回から3回目までの用量が設定された[5]。いずれの患者とも用量調節期の4及び5回目の用量は、3回目の投与後に検討することとされた[6]。用量維持期における本剤の用量は、用量調節期の最終投与後に設定され、1回0.067～0.2 mg/kgとされた[7]。さらに用量維持期の4回目、8回目又は12回目の投与後に次回以降の用量について検討することとされた[8]。継続投与期における本剤の用量は、評価期に得られた情報に基づいて設定され、原則として同一の用量を4回投与するごとに検討することとされた。

---

[4] 換算式：本剤用量（mg/kg）= ADAGEN 用量（U/kg）×1 mg 本剤/150 U ADAGEN

[5] ADAGEN は本邦では未承認であるため、ADAGEN の同意取得前の投与の有無は選択基準に設定されなかった。

[6] 用量調節期の用量変更基準：治験責任医師が、①赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 μmol/mL 超、②血清中 ADA 活性トラフ値が 1100 U/L 未満、③肺炎や下痢等の臨床症状の発現・不変・悪化又は免疫機能や肝機能等の臨床検査値の変動又は異常値、④安全性への懸念、のいずれかに該当した場合は、用量変更の必要性を判断することとされた。なお、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が許容された。

[7] 治験責任医師によって増量が必要と判断され、赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 μmol/mL 以下及び血清中 ADA 活性トラフ値 1100 U/L 以上が達成できない場合には、0.233 mg/kg 以上の用量の投与を許容することとされた。なお、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が許容された。

[8] 用量維持期の用量変更基準：治験責任医師が、①直近 2 回の赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 μmol/mL 超、②直近 2 回の血清中 ADA 活性トラフ値が 1100 U/L 未満、③肺炎や下痢等の臨床症状の発現・不変・悪化又は免疫機能や肝機能等の臨床検査値の変動又は異常値、④安全性への懸念、のいずれかに該当した場合は、用量変更の必要性を判断することとされた。なお、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が許容された。

なお、用量は、いずれの時期においても1回あたり0.033 mg/kgの単位で調節された。

本剤が投与された4例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は、死亡した1例であった。4例の患者背景等の要約は表16のとおりであり、評価期における各患者の本剤の投与量の推移は表17のとおりであった。

表16　組み入れられた各患者の患者背景等の要約

	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
性別	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
年齢	[redacted]歳	[redacted]歳	[redacted]カ月	[redacted]カ月
体重	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg	[redacted]kg
試験開始前60日間のADAGENの投与の有無及び直近の用量	なし	32 U/kg	28 U/kg	なし

表17　本剤の投与量の推移

<table>
<tr><th colspan="3"></th><th>被験者1</th><th>被験者2</th><th>被験者3</th><th>被験者4</th></tr>
<tr><td colspan="3">投与回数</td><td>週1回</td><td>週1回</td><td>週1回</td><td>週2回</td></tr>
<tr><td rowspan="23">投与量（mg/kg/回）</td><td rowspan="5">用量調整期</td><td>1回目（Day1）</td><td>0.1</td><td rowspan="9">0.2</td><td rowspan="3">0.167</td><td rowspan="16">0.2[a)]</td></tr>
<tr><td>2回目（Day8）</td><td rowspan="2">0.133</td></tr>
<tr><td>3回目（Day15）</td></tr>
<tr><td>4回目（Day22）</td><td rowspan="20">0.167</td><td rowspan="6">0.2</td></tr>
<tr><td>5回目（Day29）</td></tr>
<tr><td rowspan="16">用量維持期</td><td>1回目（Day36）</td></tr>
<tr><td>2回目（Day43）</td></tr>
<tr><td>3回目（Day50）</td></tr>
<tr><td>4回目（Day57）</td></tr>
<tr><td>5回目（Day64）</td><td rowspan="8">0.233</td><td rowspan="14">0.233[b)]</td></tr>
<tr><td>6回目（Day71）</td></tr>
<tr><td>7回目（Day78）</td></tr>
<tr><td>8回目（Day85）</td></tr>
<tr><td>9回目（Day92）</td></tr>
<tr><td>10回目（Day99）</td></tr>
<tr><td>11回目（Day106）</td></tr>
<tr><td>12回目（Day113）</td><td rowspan="7">中止
（死亡）</td></tr>
<tr><td>13回目（Day120）</td><td rowspan="5">0.267</td></tr>
<tr><td>14回目（Day127）</td></tr>
<tr><td>15回目（Day134）</td></tr>
<tr><td>16回目（Day141）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">継続投与期</td><td>1～16回目</td></tr>
<tr><td>17～80回目</td><td>0.3</td></tr>
</table>

a) 試験開始時から全身状態不良であったため、0.2 mg/kgを週2回投与された。また、Day105での投与後、Day107に中止（死亡）した。
b) カットオフ時点では継続投与期72回目までの投与

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。赤血球中dAXPトラフ値は2例、血中dAXPトラフ値は4例で測定され、表18のとおりであった。

表18　赤血球中dAXPトラフ値及び血中dAXPトラフ値の推移（有効性解析対象集団）

評価項目		赤血球中dAXPトラフ値		血中dAXPトラフ値			
被験者		被験者1	被験者2	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
スクリーニング時		0.125	<0.002	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293
用量調節期	2回目（Day8）	0.070	<0.002	0.0477	0.00102	0.00861	0.017
	3回目（Day15）	0.046	<0.002	0.0279	<LLOQ	0.0102	0.00775
	4回目（Day22）	0.021	<0.002	0.0176	0.000474	0.00745	0.00429
	5回目（Day29）	0.019	<0.002	0.0114	<LLOQ	0.0087	0.00329
用量維持期	1回目（Day36）	0.016	<0.002	0.00838	0.000635	0.00391	0.00147
	2回目（Day43）	0.008	<0.002	0.00584	<LLOQ	0.0057	0.00102
	3回目（Day50）	—	—	—	—	0.00463	—
	5回目（Day64）	<0.002	<0.002	0.00303	<LLOQ	0.00726	0.000609
	6回目（Day71）	<0.002	<0.002	0.0032	0.000677	0.0058	0.0019
	7回目（Day78）	—	<0.002	—	0.000323	0.00295	—
	9回目（Day92）	<0.002	<0.002	0.0018	0.00141	0.00447	0.00267
	10回目（Day99）	<0.002	<0.002	0.00135	0.000614	0.00432	0.00189[a]
	11回目（Day106）	—	—	—	—	0.0041	—
	13回目（Day120）	<0.002	<0.002	0.00189	0.000335	0.00478	中止（死亡）
	14回目（Day127）	<0.002	<0.002	0.00117	0.00064	0.00506	
	15回目（Day134）	—	<0.002	—	0.000328	—	
	最終観察日（Day148）	<0.002	<0.002	0.00167	0.00114	0.00449	
継続投与期	17回目（Day260）	<0.002	<0.002	0.00109	0.00052	0.00218	
	33回目（Day372）	<0.002	<0.002	0.00242	0.000351	0.0021	
	49回目（Day484）	<0.002	<0.002	0.00225	0.000282	0.00244	
	65回目（Day596）	<0.002	<0.002	0.00152	<LLOQ	0.00233	
	81回目（Day708）	<0.002	<0.002	0.000819	0.000961	—	

単位：µmol/mL、LLOQ：定量下限
a) Day105に0.2 mg/kg/回を投与したのを最後にDay107に中止（死亡）した。

血漿中 ADA 活性トラフ値は 2 例、血清中 ADA 活性トラフ値は 4 例で測定され、表 19 のとおりであった。

表19　血漿中ADA活性トラフ値及び血清中ADA活性トラフ値の推移（有効性解析対象集団）

評価項目		血漿中ADA活性トラフ値[a]		血清中ADA活性トラフ値[b]			
被験者		被験者1	被験者2	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
スクリーニング時		<9.0	<9.0	20.7	223.7	884.0	—
用量調節期	2回目（Day8）	<9.0	<9.0	421.1	476.8	525.0	846.0
	3回目（Day15）	14.51	<9.0	733.5	540.2	655.5	1277.3
	4回目（Day22）	10.75	13.08	1014.0	741.5	762.0	1451.9
	5回目（Day29）	21.81	14.68	1438.0	724.0	1036.0	1830.0
用量維持期	1回目（Day36）	20.64	13.56	1327.7	622.5	796.0	1846.0
	2回目（Day43）	21.57	13.32	1475.0	717.5	1035.0	1666.7
	3回目（Day50）	—	—	—	—	1028.0	—
	5回目（Day64）	31.03	10.28	1782.0	717.0	1036.5	1554.8
	6回目（Day71）	29.51	12.38	1573.5	808.5	1086.8	2072.0
	7回目（Day78）	—	12.03	—	771.5	1334.0	—
	9回目（Day92）	31.92	19.77	1663.8	975.0	1281.2	2254.0
	10回目（Day99）	25.67	18.04	1396.6	954.4	1296.4	1451.2[c]
	11回目（Day106）	—	—	—	—	1302.4	—
	13回目（Day120）	34.17	20.15	2010.0	949.3	1433.2	中止（死亡）
	14回目（Day127）	33.44	20.77	1846.0	1027.0	1659.0	
	15回目（Day134）	—	18.83	—	979.4	—	
	最終観察日（Day148）	28.73	18.66	1550.6	998.7	1482.0	
継続投与期	17回目（Day260）	38.90	32.67	1934.0	1206.3	1649.3	
	33回目（Day372）	31.97	20.34	1617.1	974.6	1644.2	
	49回目（Day484）	31.04	22.32	1663.6	1288.5	1700.0	
	65回目（Day596）	28.30	27.90	1501.2	1321.5	1942.0	
	81回目（Day708）	26.41	20.48	1589.0	1162.4	—	

a) 単位：µmol/h/mL
b) 単位：U/L
c) Day105に0.2 mg/kg/回を投与したのを最後にDay107に中止（死亡）した。

免疫機能について、Absolute Lymphocytes（CD45+）及びCD19+（B Cells）Absoluteは、スクリーニング時に最も測定値が大きかった1例ではほとんど変化がなかったが、他の3例は本剤投与開始後に増加する傾向を示した。CD3+ CD4+（Helper Cells）Absoluteは治験薬投与開始後に維持又は増加を示した。

安全性について、評価期には4例中4例に、継続投与期には3例中3例に有害事象が発現した。発現した有害事象は表20のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表20　発現した有害事象（安全性解析対象集団）

期間	有害事象
評価期	中耳炎、肺炎、上気道感染、医療機器関連感染、真珠腫、貧血、好中球減少症、間質性肺疾患、肺出血、呼吸不全、上気道の炎症、吐血、肝機能異常、接触皮膚炎、カテーテル留置部位皮膚炎、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、気管出血、処置による疼痛、各 1 例
継続投与期	低カリウム血症 2 例、蜂巣炎、感染性皮膚炎、麦粒腫、膿痂疹、鼻咽頭炎、爪真菌症、上気道感染、細菌性上気道感染、RS ウイルス感染、アスペルギルス感染、好中球減少症、脱水、頭痛、感音性難聴、耳出血、耳管開放、上気道の炎症、痔瘻、齲歯、胃腸障害、口内炎、接触皮膚炎、脂肪肝、関節痛、背部痛、頚部痛、骨粗鬆症、発熱、血中クレアチニン増加、熱疲労、眼の擦過傷、尾骨骨折、挫傷、処置による疼痛、各 1 例

MedDRA/J ver.19.1

死亡例は1例に認められ、死亡に至った有害事象は呼吸不全であった。重篤な有害事象は、評価期に2例（好中球減少症/上気道感染、肺出血/呼吸不全）、継続投与期に2例（好中球減少症/脱水、RSウイルス感染/アスペルギルス感染）認められた。

投与中止に至った有害事象は、死亡例を除き認められなかった。

7.1.2　海外第 III 相試験（CTD5.3.5.2-2：STP-2279-002 試験＜2014 年 1 月～継続中（2017 年 4 月データカットオフ）＞）

免疫不全を伴うADA欠損症患者（目標症例数6例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が米国で実施された（薬物動態については、「6.2.2　海外第III相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、ADAGENを投与中の免疫不全を伴うADA欠損症患者であり、ADAGENの用量が6カ月以上変更されておらず、臨床症状が安定しており、ADAGEN導入期の血漿中ADA活性トラフ値が15 μmol/h/mL以上かつ赤血球中dAXPトラフ値が0.02 μmol/mL以下の患者とされた。

本試験は、導入期（3週間以上）、評価期（21週間）及び維持期（コホート1の3例が4年間投与されるまで）から構成された。また、評価期9週までの評価が得られた最初の被験者3例（コホート1）における中間データに基づき､治験依頼者が設置した独立データ安全性モニタリング委員会により本剤の有効性、安全性及び薬物動態が評価され、その後の3例（コホート2）の登録の可否を決定することとされた。

用法・用量について、導入期では、ADAGENを3週間以上、週1回筋肉内投与とされ、ADAGENの用量は組入れ時点での用量で投与開始し、赤血球中dAXPトラフ値及び血漿中ADA活性トラフ値により投与量を調節され、同一用量で赤血球中dAXPトラフ値0.02 μmol/mL以下及び血漿中ADA活性トラフ値15 μmol/h/mL以上を2週間維持された場合に評価期へ移行することとされた。評価期は、本剤を21週間、週1回筋肉内投与とされ、本剤の用量は、導入期における最終時のADAGEN投与量に基づき、換算式[4)]により設定することとされた。本剤投与後7週及び8週において赤血球中dAXPトラフ値0.02 μmol/mL超及び血漿中ADA活性トラフ値15 μmol/h/mL未満の場合には、9週目の投与量を調整することとされ、投与量が変更された場合、更に4回投与後、その直近の2回において上記の赤血球中dAXP及び血漿中ADA活性トラフ値の基準に基づき再度用量調節の必要性が検討された。維持期は、評価期を完了後に単一の用量を

継続投与することとされた。

本試験に組み入れられた8例（重複登録1例を含む）のうち、定期的な採血を拒否した1例を除く6例に本剤が投与され、As-treated集団とされた。As-treated集団における治験中止例は有害事象のため中止された1例であった[9]。なお、重複して登録された1例については、当初の組入れ時には治験実施計画書で事前に規定した評価期への移行基準を満たさず、評価期に移行しなかったが、再度組み入れられた際に評価期への移行基準に合致した症例である。本剤が投与された6例の患者背景等の要約は表21のとおりであった。

表 21　本剤が投与された各患者の患者背景等の要約（As-treated 集団）

コホート	コホート 1				コホート 2	
被験者	被験者 1[a)]	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6
体重（kg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性別	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性	[redacted]性
年齢（歳）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
導入期 ADAGEN 投与量 (U/kg)	43.9	28.2	34.5	30	31.3	42.9
本剤投与量（mg/kg/回）	0.292	0.188	0.224	0.2	0.209	0.285

a) 有害事象のため中止された1例

有効性について、主要評価項目である、本剤投与15、17、19、21週時の赤血球中dAXPトラフ値がいずれも0.02 μmol/mL以下であった患者の割合は、コホート1において本剤投与21週時までの結果が得られている3例中2例であり、残りの1例は、本剤投与17週時のみ赤血球中dAXPトラフ値が0.047 μmol/mLであった（表22）。

表 22　赤血球中 dAXP トラフ値の推移（As-treated 集団）

		被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6
スクリーニング時		<0.002	0.020	0.014	0.008	0.002
ADAGEN最終投与時		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
評価期	Week1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	Week3	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	Week5	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	—
	Week8	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	—
	Week9	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week10	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	—
	Week11	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	—
	Week13	<0.002	<0.002	0.032	—	—
	Week15	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week17	0.047	<0.002	<0.002	—	—
	Week19	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week21	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
維持期	Week34	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week47	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week73	0.006	<0.002	<0.002	—	—
	Week86	<0.002	<0.002	<0.002	—	—
	Week99	<0.002	<0.002	<0.002	—	—

単位：μmol/mL

副次的評価項目である血漿中ADA活性トラフ値については、表23のとおりであり、コホート1において本剤投与21週時までの結果が得られている3例では、本剤投与3週時から21週時まで血漿中ADA活性トラフ値15 μmol/h/mL以上を維持した。

[9] 最初に登録された症例であり、[redacted]を含む旧製剤を 2 回投与したところ、注射部位疼痛が発現し、治験を中止した。本試験の以降の被験者に対しては[redacted]を含まない申請製剤が投与された。

表 23　血漿中 ADA 活性のトラフ値の推移（As-treated 集団）

		被験者2	被験者3	被験者4	被験者5	被験者6
スクリーニング時		17.3	<1.8	<1.8	<LLOQ	25.2
ADAGEN最終投与時		14.5	17.6	22.4	9.0	16.1
評価期	Week1	10.9	10.2	17.4	11.3	14.3
	Week3	30.2	21.2	28.2	11.9	25.0
	Week5	25.9	28.4	30.1	−	−
	Week7	33.9	35.7	40.3	33.2	−
	Week8	29.2	33.8	48.7	30.4	−
	Week9	32.9	36.4	44.4	32.1	−
	Week10	29.0	37.7	46.2	23.5	−
	Week11	33.9	37.7	42.0	19.3	−
	Week13	35.6	36.6	46.6	−	−
	Week15	35.5	33.1	43.3	−	−
	Week17	32.3	27.6	29.9	−	−
	Week19	34.1	32.0	26.1	−	−
	Week21	28.2	31.4	28.9	−	−
維持期	Week34	31.1	31.1	29.8	−	−
	Week47	23.7	38.3	37.5	−	−
	Week73	40.0	47.6	42.2	−	−
	Week86	35.0	55.0	45.5	−	−
	Week99	27.3	49.0	57.1	−	−

単位：μmol/h/mL、LLOQ：定量下限

免疫機能について、コホート1の3例について、総リンパ球数、B細胞、T細胞及びNKリンパ球サブセット数を測定した結果、スクリーニング時に比較し、本剤投与開始後から維持期の本剤投与開始86～99週後までの期間をとおして、リンパ球数が増加した。

安全性について、ADAGEN が投与された導入期では、有害事象は 6 例中 5 例に発現した。発現した有害事象[10]は、全血球数異常、背部損傷、鼡径部膿瘍、浮動性めまい、嘔吐、リンパ節症、消化不良、上気道感染、気道感染、背部痛、尿中結晶陽性、胃腸炎各 1 例であり、重篤な有害事象は認められず、全血球数異常が副作用と判断された。

本剤が投与された評価期及び維持期では、有害事象は 6 例中 5 例に発現した。発現した有害事象[10]は、咳嗽 3 例、嘔吐 2 例、結膜炎、消化管感染、インフルエンザ、外耳炎、歯膿瘍、リンパ節症、片頭痛、耳の障害、耳垢栓塞、鼻出血、鼻浮腫、湿性咳嗽、口腔咽頭痛、齲歯、下痢、血便排泄、抜歯、発疹、顔面腫脹、腎結石症、無力症、疲労、注射部位疼痛、注射部位不快感、裂傷各 1 例であり、注射部位疼痛、注射部位不快感の各 1 例が副作用と判断された。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例中 3 例（注射部位疼痛、片頭痛、抜歯/歯膿瘍）に認められ、注射部位疼痛は副作用と判断された[9]。

投与中止に至った有害事象は、上記の注射部位疼痛が認められた 1 例を除き認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

申請者は、本剤の臨床試験で認められた有効性について、以下のように説明している。

本剤は、ADAGEN と同様に ADA 酵素欠損による代謝異常を速やかに改善して、免疫不全を軽減することによって、感染症に対するコントロール、発育等の予後の改善が期待される。国内第 III 相試験では、成人 2 例（[redacted]歳、[redacted]歳）及び乳児 2 例（生後[redacted]カ月齢、[redacted]カ月齢）が組み入れられ、4 例中 3 例は評価期（21 週）を完了した。評価期を完了しなかった乳児 1 例は、治験薬投与開始 107 日目に呼吸不全により死亡し、治験を中止した。当該被験者は同意取得時に極めて全身状態が不良であり、本剤 0.2 mg/kg

[10] MedDRA/J ver.19.1

を週 2 回の投与とされたが、治療開始時から持続する間質性肺炎等の複合的な要因により、肺組織障害が蓄積し呼吸不全の悪化を来し、死亡したものと考える。

有効性の評価項目である赤血球中 dAXP トラフ値については 2 例で測定され、試験開始前に ADAGEN を投与されていない 1 例では、スクリーニング時の赤血球中 dAXP トラフ値は 0.02 μmol/mL 超であったが、本剤投与後に低下し、用量調節期投与 5 回目以降は評価期終了時まで 0.02 μmol/mL 以下で推移した。試験開始前に ADAGEN を投与されていた 1 例ではスクリーニング時から評価期終了時まで 0.02 μmol/mL 以下で推移した。血中 dAXP トラフ値については 4 例で測定され、試験開始前に ADAGEN を投与されていない 2 例ではスクリーニング時の血中 dAXP トラフ値は、いずれも 0.02 μmol/mL 超であったが、いずれも本剤投与後に低下し、1 例は用量調節期投与 4 回目以降評価期終了時まで、もう 1 例は用量調節期投与 2 回目以降死亡に至るまで（用量維持期投与 10 回目まで）0.02 μmol/mL 以下で推移した。試験開始前に ADAGEN を投与されていた 2 例では、スクリーニング時から評価期終了時まで 0.02 μmol/mL 以下で推移した。また、継続投与期においても、評価されたいずれの症例及び時点でも、評価期と同様に赤血球中 dAXP 及び血中 dAXP トラフ値 0.02 μmol/mL 以下を維持していた（「7.1.1　国内第 III 相試験」の項、表 18 を参照）。

血漿中 ADA 活性トラフ値については 2 例で測定され、スクリーニング時の血漿中 ADA 活性トラフ値は、試験開始前の 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 未満であったが、本剤投与後に上昇し、それぞれ用量調節期投与 5 回目及び用量維持期投与 9 回目以降評価期終了時まで 15 μmol/h/mL 以上を維持した。血清中 ADA 活性トラフ値については 4 例で測定され、試験開始前に ADAGEN の投与を受けていない 2 例では、それぞれ用量調節期投与 3 回目及び 5 回目以降血清中 ADA 活性トラフ値は 1100 U/L 以上で推移した。試験開始前に ADAGEN の投与を受けていた 2 例のうち 1 例では、用量維持期投与 7 回目以降評価期終了時まで、血清中 ADA 活性トラフ値は 1100 U/L 以上で推移した。残る 1 例は評価期中に 1100 U/L 以上には達せず、用量維持期の後半は約 950～1000 U/L で推移した。また、継続投与期においては、血漿中 ADA 活性トラフ値については評価されたいずれの症例でも 15 μmol/h/mL 以上を維持し、血清中 ADA 活性トラフ値については、評価期に 1100 U/L 以上を満たさなかった 1 例での 33 回目投与時点を除き、評価されたいずれの症例及び時点においても 1100 U/L 以上を維持している（「7.1.1　国内第 III 相試験」の項、表 19 を参照）。

なお、死亡例の 1 例を除く 3 例については、継続投与期においても本剤の投与が継続され、101 週（2 例）、93 週時点の生存が確認されている。

海外第 III 相試験においては、6 例に ADAGEN 及び本剤が投与され、最初に登録した被験者 1 例 [9)]を除く 5 例について投与を継続している。本剤投与後 21 週までの結果が得られている 3 例において、2 例の各 1 評価時点を除き、本剤投与後 21 週までの赤血球中 dAXP トラフ値は 0.02 μmol/mL 以下であり、血漿中 ADA 活性のトラフ値は 3 例とも ADAGEN 導入期より上昇し、本剤投与 3 週以降 21 週後まで 15 μmol/h/mL 以上を維持した。また、維持期において、1 例の 1 評価時点を除き、赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 μmol/mL 以下及び血漿中 ADA 活性トラフ値 15 μmol/h/mL 以上を維持している（「7.1.2　海外第 III 相試験」の項、表 22 及び 23 を参照）。

なお、国内第 III 相試験においては、抗薬物抗体産生例は認められなかった。海外第 III 相試験においては、治験中止例 [9)]を除く 5 例のうち 2 例に抗薬物抗体が認められたものの（「6.2.2　海外第 III 相試験」の項を参照）、赤血球中 dAXP トラフ値及び血漿中 ADA 活性トラフ値に明らかな影響は認められず、個々の被験者において、抗体が陰性であった時点に比べて抗体陽性であった時点に、赤血球中 dAXP トラフ値が高値又は血漿中 ADA 活性トラフ値が低値を示す傾向は認められなかった。

機構は、赤血球中 dAXP トラフ値及び血中 dAXP トラフ値が 0.02 µmol/mL 以下に維持されること、並びに血漿中 ADA 活性トラフ値が 15 µmol/h/mL 以上及び血清中 ADA 活性トラフ値が 1100 U/L 以上に維持されることの臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。上記の各パラメータについては、ADAGEN の臨床試験で得られた結果等に基づき設定した。詳細は以下のとおりである。

赤血球中 dAXP トラフ値及び血中 dAXP トラフ値について、ADAGEN は、重症複合免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者 6 例を対象とした海外臨床試験成績に基づき、1990 年に米国において承認された。当該臨床試験においては、ADAGEN を 2 又は 5 U/kg/週から投与開始し、15 U/kg/週または 20 U/kg/週まで増量して投与した結果、赤血球中 dATP 濃度は 0.056～0.899 µmol/mL から 0.007～0.015 µmol/mL に減少し、免疫機能が改善した。また、ADA 欠損症患者に ADAGEN を投与した結果、赤血球中 dAXP 濃度が 2 nmol/mL 以下、1～3 nmol/mL 又は 7±1 nmol/mL に減少したとの報告がある（Immunologic Disorders in Infants & Children. 5th ed. 2004: 480-504, J Clin Invest 1993; 92: 596-602 等）。以上より、管理目標値として赤血球中 dAXP トラフ値を 0.02 µmol/mL 以下に低下させることが、臨床的に意義があると考えた。また、血中 dAXP 値と赤血球中 dAXP 値は平衡状態にあると考えられることから、血中 dAXP トラフ値も 0.02 µmol/mL 以下に低下させることが、臨床的に意義があると考えた。

なお、国内第 III 相試験において、赤血球中 dAXP トラフ値と血中 dAXP トラフ値の両方が測定された 2 例のうち、試験開始前に ADAGEN が投与されていない 1 例においては、赤血球中 dAXP トラフ値と血中 dAXP トラフ値は同様の推移を示し、0.02 µmol/mL 以下となった時期はほぼ同じであり、試験開始前に ADAGEN が投与されていた 1 例においては、いずれの時点においても赤血球中 dAXP トラフ値と血中 dAXP トラフ値は 0.02 µmol/mL 以下であった。

血漿中 ADA 活性トラフ値及び血清中 ADA 活性トラフ値について、ADAGEN の海外臨床試験においては、ADAGEN 投与により血漿中 ADA 活性トラフ値が 15～35 µmol/h/mL に上昇した。また、ADA 欠損症患者 17 例に ADAGEN を投与した結果、血漿中 ADA 活性値が 21.2～62.7 µmol/h/mL となったとの報告（J Clin Invest 1992; 89: 1643-51）、また、同様に ADA 欠損症患者に ADAGEN を投与した結果、血漿中 ADA 活性トラフ値が 1 例では投与後 7～25 週で平均 47.9±11.7 µmol/h/mL、他の 1 例では投与後 2～29 週で 65.8±13.9 µmol/h/mL となったとの報告がある（J Clin Invest 1993; 92: 596-602）。ADAGEN の臨床試験結果より、血漿中 ADA 活性トラフ値は 15 µmol/h/mL 以上の高値に維持した際に、dAXP 値の低下が維持されたことから、血漿中 ADA 活性トラフ値を 15 µmol/h/mL 以上に維持することが、臨床的に意義があると考えた。

血清中 ADA 活性については、国内第 III 相試験の実施にあたり、血漿中 ADA 活性値と血清中 ADA 活性値との関係を検討した結果、血漿中 ADA 活性値 15 µmol/h/mL は、血清中 ADA 活性値として約 1100 U/L に相当したことから、血清中 ADA 活性トラフ値を 1100 U/L 以上に維持することが、臨床的に意義があると考えた。

なお、国内第 III 相試験において、血漿中 ADA 活性トラフ値と血清中 ADA 活性トラフ値の両方を測定した被験者は 2 例であり、いずれの被験者でも、両パラメータは類似した推移を示した。また、血清中 ADA 活性トラフ値と赤血球中 dAXP トラフ値の両方が測定された 2 例のうち、試験開始前に ADAGEN が投与されていない 1 例では、血清中 ADA 活性トラフ値が 1100 U/L 以上となった時期に赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 µmol/mL 以下となった。試験開始前に ADAGEN が投与されていた 1 例では、赤血球中 dAXP トラフ値は治験開始時より評価期間をとおして 0.002 µmol/mL 未満であり、基準となる 0.02 µmol/mL 以下を維持したが、血清中 ADA 活性トラフ値は評価期中に 1100 U/L 以上には達せず、用

量維持期の後半においても約 950～1000 U/L で推移した。当該 1 例は治験開始時より臨床症状が重度であったため、用量維持期の途中で本剤が増量された症例であり、用量の増加に伴って、本剤投与後に血清中 ADA 活性トラフ値が徐々に増加した。

また、申請者は、米国で既に ADA 欠損症に関する適応で承認を取得している ADAGEN の投与が ADA 欠損症患者の予後に及ぼす影響について、以下のように説明している。

重症の免疫不全を来す ADA 欠損症の予後は極めて不良であり、造血幹細胞移植が施術されなければ 1 歳前後までにほとんどの患児が重症感染症で死亡する（The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. 2001: 2585-625、先天異常症候群辞典: 2001; 150-1）。米国等 20 カ国での ADA 欠損症患者 185 例に対する ADAGEN の使用例に関する報告（Blood 2009; 114: 3524-32）では、患者の 70%が 1 歳未満（50%は 6 カ月未満）、残りの患者の半数は 1～3 歳で治療を開始し、その生存曲線は図 1 のとおりであった。185 例中、死亡例が 18%、造血幹細胞移植又は遺伝子治療への移行に伴う中止が 28%であった。死亡例は、その 40%が投与最初の月、約半数が治療開始後 6 カ月以内に死亡し、死因は感染症によるものと考えられる。20 年を超える生存率は 78%と推測され、ADAGEN 使用後 6 カ月間生存した患者ではその 90%の患者がその後 12 年間生存した。ADAGEN 使用後 6 カ月以降の死亡原因は 1～3 年までが難治性の溶血性貧血、5～15 年までが慢性の肺疾患及びリンパ増殖性疾患である。長期投与に関しては、治療を受けている患者のうち、およそ 2/3 の患者で ADAGEN が 5 年以上投与されており、そのうち 20%は 15～22 年投与されている。

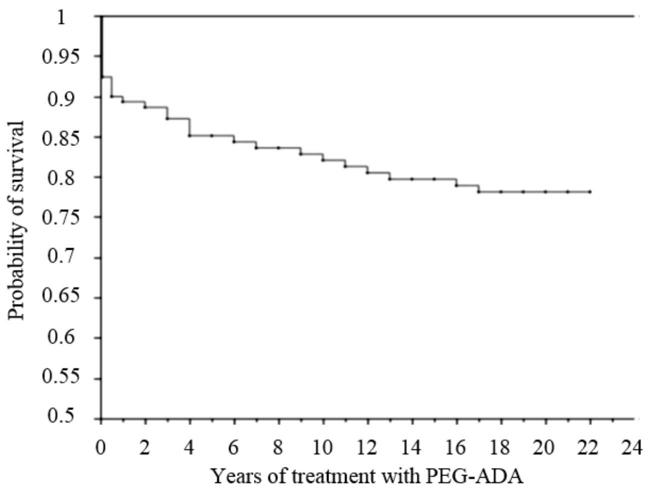

図 1　ADAGEN 投与時の ADA 欠損症患者の生存曲線（Blood 2009; 114: 3524-32）

以上、本剤と同様の ADA 欠損症患者に対する酵素補充療法である ADAGEN の長期使用において 20 年以上の ADA 欠損症患者の生存が確認されていることに加え、国内及び海外第 III 相試験において、ADAGEN の臨床試験成績等に基づき検討した赤血球中 dAXP トラフ値等の各パラメータの基準値を用いて本剤の有効性を検討した結果、本剤の ADA 欠損症患者に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験及び海外第 III 試験における赤血球中又は血中 dAXP トラフ値及び血漿中又は血清中 ADA 活性トラフ値を用いた検討に関し、有効性を評価する上で申請者が設定しているそれぞれの基準値について、根拠となるエビデンスは限られるものの、これらの各基準値は ADAGEN 投与時の臨床試験結果に基づき設定された値であること、及び ADAGEN 投与時の生存

期間については一定の結果が得られていることを踏まえると、申請者が設定した各パラメータの基準値を参考に有効性を評価することは可能と考える。

ADA 欠損症患者を対象とした国内第 III 相試験では、本剤が投与された 4 例において、赤血球中 dAXP トラフ値及び血中 dAXP トラフ値は、評価期において本剤投与により基準とされた 0.02 μmol/mL 以下となる、又は 0.02 μmol/mL 以下を維持した。血漿中 ADA 活性トラフ値又は血清中 ADA 活性トラフ値についても、本剤投与により評価期において概ね基準とされた 15 μmol/h/mL 以上又は 1100 U/L 以上となり、血清中 ADA 活性トラフ値が基準値を満たさなかった 1 例についても、ADAGEN が前投与されていた症例であったが、本剤投与により血漿中及び血清中 ADA 活性トラフ値の上昇が認められ、赤血球中 dAXP トラフ値については基準値以下で推移していた。また、評価期を完了した 3 例において、継続投与期でも同様の効果が維持されている。なお、呼吸不全により死亡し、評価期を完了しなかった乳児 1 例については、治療開始時から持続する間質性肺疾患等の肺組織障害に起因して死亡したと考えられ、本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。海外第 III 相試験では、治験中止した 1 例[9)]を除く 5 例において、いずれも赤血球中 dAXP 濃度は 0.02 μmol/mL 以下が維持され、血漿中 ADA 活性トラフ値は ADAGEN 導入期より上昇し、5 例とも 30 μmol/h/mL 以上で維持されている。また、本剤投与後 21 週の結果が得られている 3 例において、維持期でも同様の効果が維持されている。さらに、両試験において、本剤投与によりリンパ球が増加傾向を示しており、ADA 欠損症に合併する重症免疫不全症を改善する可能性が示唆されている。

以上より、本剤は ADA 欠損症患者における代謝異常の治療薬として、有効性は期待できると判断した。

なお、国内第 III 相試験において抗薬物抗体産生例は認められておらず、海外第 III 相試験において抗薬物抗体が認められた 2 例についても、抗薬物抗体の発現は散発的であり、抗体陽性であった時点において有効性に対する影響は認められなかったことから、現時点では抗薬物抗体に関して有効性に対する懸念を示す結果は認められていないと考えるが、現在実施中の国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験から得られる抗薬物抗体の産生に関する最新の情報等を踏まえ、抗薬物抗体が有効性に及ぼす影響について引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2　安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において、ADA 欠損症患者に対して本剤 0.1～0.292 mg/kg を週 1 回投与[11)]したときの有害事象の発現状況（国内第 III 相試験は評価期、海外第 III 相試験は 2017 年 4 月データカットオフ時点）は表 24 のとおりであった。有害事象は 10 例中 9 例に 63 件認められ、そのうち注射部位疼痛（1 例 2 件）及び注射部位不快感（1 例 7 件）の 2 例 9 件が、副作用と判断された。

[11)] 国内第 III 相試験における 1 例については、試験開始時から全身状態不良であったため、0.2 mg/kg を週 2 回投与され、Day105 での投与後、Day107 に中止（死亡）した。

表 24　国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団又は As-treated 集団）

事象名		国内第 III 相試験（4 例）	海外第 III 相試験（6 例）	合計（10 例）
すべての有害事象		100（4）	83.3（5）	90.0（9）
すべての副作用		0（0）	33.3（2）	20.0（2）
死亡に至った有害事象		25.0（1）	0（0）	10.0（1）
死亡に至った副作用		0（0）	0（0）	0（0）
重篤な有害事象		50.0（2）	50.0（3）	50.0（5）
重篤な副作用		0（0）	16.7（1）	10.0（1）
投与中止に至った有害事象		0（0）	16.7（1）	10.0（1）
投与中止に至った副作用		0（0）	16.7（1）	10.0（1）
重症度	軽度	0（0）	16.7（1）	10.0（1）
	中等度	100（4）	33.3（2）	60.0（6）
	重度	0（0）	33.3（2）	20.0（2）

発現割合%（発現例数）

死亡例は、呼吸不全の1 例であった。当該症例は、生後[redacted]カ月時に重症免疫不全症候群を伴うADA欠損症と診断され、試験開始後も気管出血、肺出血、間質性肺疾患等を認めていた。生後[redacted]カ月時にサイトメガロウイルス感染症によると考えられる肺出血を発症し、治療中に著しい頻呼吸及び低酸素血症を呈して呼吸不全に陥り、人工呼吸管理下で高濃度酸素投与及びステロイドパルス治療が施されたが、呼吸不全が進行して死亡した。細菌性肺炎及び気胸の既往、サイトメガロウイルス感染症、肺出血、高濃度酸素投与等の複合的要因による肺組織障害が呼吸不全の原因であると考えられたため、呼吸不全について治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、10 例中5例（好中球減少症/上気道感染、肺出血/呼吸不全、注射部位疼痛、片頭痛、抜歯/歯膿瘍、各 1例）に認められ、そのうち注射部位疼痛は副作用と判断された。 当該被験者は[redacted]を含む旧製剤2回投与後、注射部位疼痛により投与中止に至った。追加でマウスを用いた非臨床試験を実施した結果、[redacted]非添加の処方と比較して、[redacted] を添加した処方の製剤を投与した際に痛みの反応と腫れが認められたため、注射部位疼痛の原因は旧製剤に含まれていた[redacted]であったと考え、当該結果を踏まえ[redacted]を含まない処方（申請製剤）に変更した。海外第III相試験において、申請製剤に切り替えた後に本剤が投与された症例では、注射部位疼痛は認められなかった。

なお、 国内第 III 相試験では、2018 年 3月時点で本剤が投与されている被験者は 3例であり 、本剤の投与量及び投与状況は、0.167mg/kg（継続投与期 80 回投与）、0.267 及び 0.3 mg/kg （継続投与期 1～16 回までは0.267　mg/kg、17～80回までは0.3 mg/kg投与)、0.233 mg/kg(継続投与期72回投与）であった。継続投与期に認められた有害事象は表20のとおりであり、そのうち重篤な有害事象は2例（好中球減少症/脱水、RS ウイルス感染/アスペルギルス感染各1例）に認められた。副作用は認められなかった。海外第III相試験では、2017 年 11 月時点で 本剤が投与されている被験者は 5例であり、本剤の投与量及び投与状況は、0.188 mg/kg (総投与期間 146.1週)、0.224 mg/kg(総投与期間 137.1週)、0.2 mg/kg（総投与期間 141.1 週)、0.209 mg/kg(総投与期間 46.1週)、0.285 mg/kg(総投与期間 38.9週)であり、2017 年 4 月データカットオフ以降 、2017年 11月までに認められた有害事象は、上腹部痛、関節痛、痙攣、耳垂感染、皮膚真菌感染、歩行障害、ヘモフィルス感染、喀血、悪心、小結節、口腔カンジダ症、ストーマ部感染、上気道感染各1例で、副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。

免疫原性に関して、国内第III相試験では、抗薬物抗体産生例は認められず、海外第III相試験では、治験中止例[9] を除く5 例のうち2 例において陽性を示した測定時点が認められたが（「6.2.2　海外第III相試験」の項を参照）、本剤投与期間中の抗体産生は一時的であり、安全性への影響は認められなかった。

米国で実施されたADAGENに関する臨床試験においては、重症複合免疫不全症を伴うADA欠損症患者6 例にADAGENを投与した結果、副作用は注射部位疼痛2 例及び頭痛1 例であった。なお、海外の

市販後安全性情報として、溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血、血小板血症、血小板減少症、自己免疫性血小板減少症、注射部位紅斑、蕁麻疹及びリンパ腫が報告されているが、米国添付文書においては、これらの副作用は非常に限られた患者からの自発報告であり、発現頻度及び薬剤との関連性の評価には限界があるとされている。

以上、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験の結果等から、本剤投与時の安全性について特に注意すべき事象は特段認められていないと考えた。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における症例数は限られているものの、認められた有害事象の発現状況に一定の傾向は認められなかった。また、多くの事象は本剤との因果関係が否定されており、重篤な副作用は、旧製剤が投与された症例における注射部位疼痛のみであった。また、免疫原性に関しても、現時点では安全性を懸念する結果は得られていない。したがって、現時点では ADA 欠損症患者に対する本剤投与時に特に注意を要する事象は認められないと判断した。ただし、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験の投与例数及び投与期間は限られることから、製造販売後には本剤を長期間投与した際の安全性に関する情報を収集する必要がある。

7.R.3　臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。ADA 欠損症治療の第一選択は、根治療法である HLA 一致造血幹細胞移植である。しかし、HLA 一致ドナーが見つかる可能性は 30%程度であり（Blood 2009; 114: 3524-32）、HLA 不完全一致造血幹細胞移植の治療成績の成功率は 50～85%程度であると報告されている（Clin Immunol 2007; 123: 139-47、N Engl J Med 2009; 360: 518-21）。また、本邦では、ヒト ADA 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込んで自家造血幹細胞へ導入する遺伝子治療用医薬品[12)]や ADA 酵素補充薬である ADAGEN も未承認である。欧米の最新の診療ガイドラインにおいては、ADA 欠損症として診断され次第、すべての患者に対して酵素補充療法を開始する旨、及びその上で、HLA 一致血縁ドナーによる造血幹細胞移植と遺伝子治療を共に第一選択と位置付け、それらを選択できる場合は移行し、選択できない場合は、酵素補充療法を継続する旨が記載されている（J Allergy Clin Immunol 2018; doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.024.）。以上の記載及び遺伝子治療を選択できない本邦の状況を踏まえると、本邦における本剤の臨床的位置付けは、造血幹細胞移植のためのドナー探索中や移植前患者を含めたすべての ADA 欠損症患者に対して、最初に適用される治療法であり、また、造血幹細胞移植と異なりいずれの患者にも選択可能な治療法となると考える。本剤は、ADAGEN と同様に枯渇した ADA 活性を補うことにより dAXP を減少させ代謝異常を改善する ADA 酵素補充療法として、ADA 欠損症患者に対する新たな治療薬になると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、ADA 欠損症患者に対する酵素補充療法として代謝異常の改善及び重症免疫不全に起因する諸症状の改善が期待できる。ADA 欠損症患者を対象とした国内外の第 III 相試験成績における被験者数は限られているが、赤血球中及び血中 dAXP トラフ値又は血清中 ADA 活性トラフ値並びにリンパ球数等の検討において、本剤の有効性は期待できる（「7.R.1　有効性について」の項を参照）。安全性については、死亡例が 1 例に認められたが本剤との因果関係は否定され、旧製剤を投与した 1 例を除き重篤な副作用の発現は認められず、本剤投与時に特段の安全性上の懸念は現時点で

[12)] 欧州で既承認である Strimvelis

は認められていない（「7.R.2　安全性について」の項を参照）。本邦においては ADA 欠損症に対する薬剤は承認されていないことも踏まえると、遺伝子組換え製剤である本剤は ADA 欠損症に対する新たな ADA 酵素補充薬として位置付けられ、医療現場に提供する意義はある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4　効能・効果について

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において本剤の ADA 欠損症患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1　有効性について」及び「7.R.2　安全性について」の項を参照）。また、「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））において、ADA 欠損症は重症複合免疫不全を示す原発性免疫不全症候群の一つとして位置付けられている。以上より、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において組み入れられた患者も踏まえ、本剤の効能・効果を「アデノシンデアミナーゼ欠損症」とすることは適切である。

7.R.5　用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の用法・用量として、患者ごとに適切な ADA 活性の調節ができるように、以下に示す理由から「通常、1 回にエラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）として体重 1 kg あたり 0.2 mg を 1 週間に 1 回筋肉内注射する。なお、投与量は患者の状態及び臨床検査値に応じて適宜増減する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、1 回あたりの最大投与量、用量調節の増減幅・方法等を注意喚起することが適切と考えた。

7.R.5.1　投与開始時に漸増投与することの要否について

申請者は、以下のように説明している。ADAGEN の米国における添付文書では、ADAGEN の用法・用量として、投与 1 回目は 10 U/kg、2 回目は 15 U/kg、3 回目は 20 U/kg を投与することとされ、漸増投与の設定がされている。したがって、本剤の国内第 III 相試験では、ADAGEN の投与がされていない患者に対しては、安全性を考慮して本剤 0.1 mg/kg の週 1 回投与から開始し、漸増して用量調節する計画とした。しかしながら、組み入れられた患者のうち 1 例は試験開始時から全身状態不良で早期に ADA 活性値を上昇させる必要があったため、米国での ADAGEN の使用実態を考慮し、漸増せずに 0.2 mg/kg 週 2 回投与で投与開始することが適切であると治験責任医師により判断された。当該患者は、本剤投与 107 日後に死亡したが、投与期間中に副作用は認められなかった。また、ADAGEN の漸増後の維持用量は 30 U/kg/週（ADAGEN 30 U は本剤 0.2 mg と同等の酵素活性）とされているが、ADA 欠損症患者に対し投与開始時から ADAGEN 30 U/kg の週 2 回投与をした結果も報告されており、高用量の ADAGEN 投与による安全性上の懸念は認められていない（J Clin Invest 1993; 92: 596-602 等）。ADA 欠損症患者では治療開始時に ADA 活性値を速やかに上昇させる必要があることから、代謝異常をより早く改善するために、低用量からの漸増は不要と考える。

7.R.5.2　本剤の通常用量について

申請者は、以下のように説明している。ADAGEN の維持用量としての推奨用量は 30 U/kg/週であり、ADAGEN 30 U は本剤 0.2 mg と同等の酵素活性を有する。本剤の海外第 III 相試験では、ADAGEN からの切替え例に対して、等価の用量の本剤（評価期を完了した 3 例では 0.188～0.224 mg/kg/週）を投与し

た場合に、血漿中 ADA 活性トラフ値は本剤投与 3 週以降 21 週後までおよそ 30 μmol/h/mL であり、ADAGEN 最終投与時の約 15 μmol/h/mL に比較して約 2 倍であった。また、本剤の定常状態における用量補正した $AUC_τ$[13)]（平均値±標準偏差、4 例）は、5810±1350 h･μmol/h/mL であり、ADAGEN の定常状態における用量補正した $AUC_τ$[13)]（平均値±標準偏差、4 例）である 2970±399 h･μmol/h/mL（4 例）に比較して約 2 倍の値を示し、本剤は ADAGEN と比べて PEG リンカーの安定性が向上した結果、ADAGEN よりも曝露量が高くなったと考える。血漿中 ADA 活性トラフ値が高いほど治療効果が高まる可能性があること、及び安全性について特段の懸念は認められなかったことから、本剤の米国添付文書では、通常用量は 0.2 mg/kg/週とされ、血漿中 ADA 活性トラフ値を 30 μmol/h/mL 以上に維持するように用量調節することを推奨している。なお、ADAGEN の添付文書においては、血漿中 ADA 活性トラフ値は 15～35 μmol/h/mL に維持するように用量調節することを推奨している。

国内第 III 相試験では、用量調節期での結果を踏まえ、用量維持期における本剤の用量は 0.067～0.2 mg/kg の範囲で投与することと規定した。その結果、評価期を完了した 3 例における、用量維持期移行時の投与量は 0.167、0.2 及び 0.2 mg/kg/週、評価期最終投与時の投与量は 0.167、0.267 及び 0.233 mg/kg/ 週であり、血漿中 ADA 活性トラフ値が測定された 2 例についていずれもトラフ値の増加が認められ、安全性に特段の懸念は認められなかった。

以上より、本剤の通常用量として 0.2 mg/kg を 1 週間に 1 回筋肉内注射することと設定することが適切と考えた。

7.R.5.3　本剤の用量調節及び最大投与量について

申請者は、以下のように説明している。ADA 欠損症の患者に本剤を投与する際には、患者ごとの血漿中 ADA 活性値、赤血球中 dAXP 値及び免疫機能検査値等に応じた個別の用量調節を行うことが重要である。国内第 III 相試験では、これらの値等を用いて設定された用量変更基準（詳細は、「7.1.1　国内第 III 相試験」の項を参照）に従って、用量維持期及び継続投与期に 4 週ごとに 1 回あたり 0.033 mg/kg の単位で増減できるように規定した。その結果、評価期を完了した 3 例での継続投与期の投与量は週 1 回あたり 0.167、0.233 及び 0.3 mg/kg であり、いずれも副作用は認められていない。また、海外第 III 相試験においても赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性トラフ値等に基づき用量調節が実施され、その結果、本剤 0.285 mg/kg/週が投与された症例が 1 例認められ、当該症例では有効性は維持され、安全性上の特段の懸念は認められなかった。以上より、4 週ごとに 1 回あたり 0.033 mg/kg の単位で本剤の用量を増減し、効果が不十分な場合の週 1 回あたりの最大投与量として 0.3 mg/kg まで増量できる旨を設定することが適切と考える。

なお、ADAGEN では、投与開始時に血漿中 ADA 活性値が低値で臨床症状としても重度の症状を有する患者の場合には、投与開始時から 30 U/kg を週 2 回投与することを推奨している。国内第 III 相試験では、組入れ時点で症状が重症であった 1 例の患者に対し、本剤の用法・用量として、本剤 0.2 mg/kg を週 2 回投与することとされた。その結果、血中 dAXP トラフ値の低下及び血清中 ADA 活性トラフ値の増加が認められ、また、副作用は認められなかった。以上より、重症な免疫不全症を伴う場合は、より速やかに ADA 活性を上昇させるため、1 回あたり 0.2 mg/kg を週 2 回まで投与することができるように設定することが適切と考える。

[13)] 投与量補正: ADAGEN は 1500 U / week、本剤は 10 mg / week で補正

用量調節の基準については、国内第 III 相試験では、ADAGEN の添付文書及び本剤の海外第 III 相試験の用量調節基準を参考に、赤血球中 dAXP トラフ値が 0.02 µmol/mL 超又は血清中 ADA 活性トラフ値が 1100 U/L 未満の場合、用量調節を検討する設定とされ、臨床症状を踏まえて治験責任医師が用量変更することについても許容した。血清中 ADA 活性トラフ値に関する基準について、本剤の海外第 III 相試験では、血清中 ADA 活性トラフ値ではなく、血漿中 ADA 活性トラフ値が 15 µmol/h/mL 未満であることが用量変更基準とされているが、当該基準は血清中 ADA 活性トラフ値 1100 U/L に相当することを確認している。赤血球中 dAXP トラフ値に関する基準については、ADA 欠損症患者における ADA 酵素補充療法では、ADA 活性値の上昇に伴って dAXP 値が低下することが期待され、実際に本剤の国内外の臨床試験結果より、ADA 活性値の上昇に伴い、赤血球中 dAXP 値の低下が確認された。血清中 ADA 活性値の測定については本邦で保険適用されていることも踏まえ、本邦の添付文書においては、血清中 ADA 活性トラフ値、臨床症状及び臨床検査値に応じて投与量を調節する旨を注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験では、投与開始時は漸増して投与量を増量する設定とされていたものの、重症例 1 例において 1 回 0.2 mg/kg の投与から開始された経験があること、及び ADAGEN を 1 回 30 U/kg から投与したことが報告されていることに加え、ADA 欠損症患者では治療開始時に ADA 活性値を速やかに上昇させる必要があるとの申請者の説明は理解できることから、本剤の用法・用量において投与開始時の漸増投与を設定せず、通常用法・用量として 0.2 mg/kg を週 1 回投与する設定とすることは可能である。また、国内第 III 相試験で週 1 回 0.3 mg/kg を投与した症例において有効性が認められ、安全性上も特段の懸念は認められなかったこと等から、1 回投与量の上限を 0.3 mg/kg と設定することも可能であるが、1 回あたりの最大投与量については用法・用量として記載することが適切と考える。

さらに、国内第 III 相試験における設定及び結果等を踏まえ、用量調節の増減幅、血清中 ADA 活性トラフ値等を踏まえた用量調節の検討、臨床症状を踏まえて本剤 0.2 mg/kg の週 2 回投与を可能とする旨等について、添付文書において適切に注意喚起する必要がある。なお、本剤の用量として 0.2 mg/kg から投与開始することをはじめ、本剤の投与経験は限られることから、製造販売後においては、本剤投与初期の安全性や最大用量を投与した際の安全性に関する情報についても収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験では副作用は認められず、2018 年 3 月時点において最大 2 年間の本剤の継続投与が実施され、安全性上の問題は認められなかった。また、海外第 III 相試験では、副作用は旧製剤が投与された症例に認められた注射部位疼痛及び注射部位不快感のみであり、2017 年 11 月時点において最大 2.8 年の本剤の継続投与が実施され、安全性上の問題は認められなかった。ただし、医療現場で想定される投与期間に比較して臨床試験での投与期間は限られており、投与例数も限られている。したがって、長期使用における安全性及び有効性を、医薬品リスク管理計画書の安全性又は有効性の検討事項に設定した上で、本剤の承認後には、登録期間 6 年、観察期間 3～9 年（各症例について販売開始から 9 年後までの期間を観察）とする本剤が投与された全例を対象とする特定使用成績調査を実施する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において得られた情報は限られることから、本剤の長期使用時の安全性及び有効性情報を収集することを主な目的とし、本剤が投与された全例を対象とする特定使用成績調査を実施するとの申請者の方針は適切である。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ADA 欠損症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は ADA 欠損症に対する酵素補充療法を可能とする薬剤であり、ADA 欠損症に対する薬剤治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 31 年 2 月 12 日

申請品目

［販　売　名］　レブコビ筋注 2.4 mg
［一　般　名］　エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　帝人ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 6 月 29 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験及び海外第 III 試験において、赤血球中及び血中 dAXP トラフ値、血漿中及び血清中 ADA 活性トラフ値について ADAGEN 投与時の臨床試験結果に基づき設定された値に基づく評価がなされ、概ね当該基準値を満たしたこと、ADAGEN 投与時の生存期間については一定の結果が認められていること、また、両試験において、本剤投与によりリンパ球が増加傾向を示していることから、ADA 欠損症に合併する重症免疫不全症を改善する可能性が示唆されている。以上より、本剤は ADA 欠損症患者における代謝異常の治療薬として、有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における症例数は限られるものの、各症例で認められた有害事象の発現状況に一定の傾向は認められていない。また、多くの事象は本剤との因果関係が否定されており、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、旧製剤が投与された症例における注射部位疼痛のみであった。免疫原性に関しても、現時点では安全性を懸念する結果は得られていないことから、現時点では ADA 欠損症患者に対する本剤投与時に特に注意を要する事象は認められないと判断した。ただし、両試験の投与例数及び投与期間は限られることから、製造販売後には本剤を長期間投与した際の安全性に関する情報を収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本剤は、国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において ADA 欠損症患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えることから、ADA 欠損症患者に対する酵素補

充療法として代謝異常の改善及び重症免疫不全に起因する諸症状の改善が期待できる。本邦においては ADA 欠損症に対する薬剤は承認されていないことも踏まえると、遺伝子組換え製剤である本剤は ADA 欠損症に対する新たな ADA 酵素補充薬として位置付けられ、医療現場に提供する意義はあると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 効能・効果について

機構は、「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））において、ADA 欠損症は重症複合免疫不全を示す原発性免疫不全症候群の一つとして位置付けられていること、並びに国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験において組み入れられた患者を踏まえ、本剤の効能・効果を「アデノシンデアミナーゼ欠損症」とすることは適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内第 III 相試験では、投与開始時は漸増して投与量を増量する設定とされていたものの、重症例 1 例において 1 回 0.2 mg/kg の投与から開始された経験があり、類薬である ADAGEN については、本剤 0.2 mg/kg の酵素活性に相当する 1 回 30 U/kg から投与したことが報告されている（J Clin Invest 1993; 92: 596-602 等）。さらに、ADA 欠損症患者では治療開始時に ADA 活性値を速やかに上昇させる必要があるとの申請者の説明は理解できることから、本剤の用法・用量において投与開始時の漸増投与を設定せず、通常用法・用量として 0.2 mg/kg を週 1 回投与する設定とすることは可能である。また、国内第 III 相試験で週 1 回 0.3 mg/kg を投与した症例において有効性が認められ、安全性上も特段の懸念は認められなかったこと等から、1 回投与量の上限を 0.3 mg/kg と設定することも可能と判断したが、1 回あたりの投与量の上限については用法・用量として記載することが適切と考える。

また、血清中 ADA 活性トラフ値等に基づき用量調節すること、及び 4 週ごとに 0.033 mg/kg ずつ増減することについては、国内第 III 相試験における設定と同様であり、用法・用量の調節に関する内容であることから、用法・用量に関連する使用上の注意に記載することが適切と考える。さらに、国内第 III 相試験においては、重症例に対して本剤 0.2 mg/kg の週 2 回投与がなされ、一定の有効性が認められ、本剤投与による安全性上の懸念は特段認められなかったことから、重症例に対しては本剤 0.2 mg/kg の週 2 回投与を可能とすることが適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の専門協議における議論に加え、重症例に対する本剤 0.2 mg/kg の週 2 回投与については、通常用量を超える用量であることから、用法・用量として設定することが適切と判断し、用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

［用法・用量］

通常、エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）として 0.2 mg/kg を 1 週間に 1 回筋肉内注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 回あたりの最大投与量は 0.3 mg/kg とする。ただし、速やかに

アデノシンデアミナーゼ活性を上昇させる必要がある場合には、1 回 0.2 mg/kg を 1 週間に 2 回筋肉内注射することができる。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 本剤投与中は、血清中アデノシンデアミナーゼ（ADA）活性値、リンパ球数等の免疫に関する臨床検査値、臨床症状等を定期的に確認し、患者の状態に応じて投与量を調節すること。投与量の調節については、原則として、4 週ごとに検討することとし、1 回あたり 0.033 mg/kg までの範囲で増減すること（【臨床成績】の項参照）。

(2) 通常、本剤の投与は 1 週間に 1 回であるが、免疫不全症状が重度であり、速やかに ADA 活性を上昇させる必要がある場合にのみ、1 回あたりの最大投与量を 0.2 mg/kg までとした上で、投与回数を週 2 回（3〜4 日に 1 回：1 週あたりの最大投与量として 0.4 mg/kg）にすることができる（【臨床成績】の項参照）。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 26 及び表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	該当なし	・長期使用における安全性
有効性に関する検討事項		
・長期使用における有効性		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・製造販売後臨床試験 [a] ・特定使用成績調査（全例調査）	・該当なし

a) 本剤の承認取得後に STM-279-301 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関に本剤が納入されるまで実施

表 27 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ADA 欠損症患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（少なくとも 3 年間（最長 9 年間））
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、血清中 ADA 活性、免疫機能（リンパ球、リンパ球サブセット、免疫グロブリン）、赤血球中 dAXP 値、血中 dAXP 値、抗薬物抗体

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］

アデノシンデアミナーゼ欠損症

［用法・用量］

通常、エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）として 0.2 <u>mg/kg</u> を 1 週間に 1 回筋肉内注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが<u>、1 回あたりの最大投与量は 0.3 mg/kg とする</u>。<u>ただし、速やかにアデノシンデアミナーゼ活性を上昇させる必要がある場合には、1 回 0.2 mg/kg を 1 週間に 2 回筋肉内注射することができる。</u>

（下線部変更）

［承認条件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADA	Adenosine deaminase	アデノシンデアミナーゼ
ADAGEN	ー（該当なし）	米国で既に ADA 欠損症に関する適応で承認を取得している製剤である、ウシ腸から抽出した ADA に PEG を修飾した修飾タンパク質を含有する製剤
[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
CD	Cluster of differentiation	ー（該当なし）
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
dAXP	Deoxyadenosine nucleotides	デオキシアデノシンヌクレオチド（dATP（デオキシアデノシン三リン酸）、dADP（デオキシアデノシン二リン酸）及び dAMP（デオキシアデノシン一リン酸）の総称）
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
rADA	Recombinant adenosine deaminase	遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体
RP-HPLC	Reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SC-PEG	Succinimidyl carbamate linker-polyethylene glycol	スクシンイミジルカルバメートがリンカーとして付与されたポリエチレングリコール
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
TCRβ	T cell receptor beta chain	T 細胞抗原受容体 β 鎖
U	Unit	酵素活性の単位

		：毎分 1 µmol のイノシンを生成する酵素活性、1 U=60 µmol/h
機構	ー（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
旧製剤	ー（該当なし）	[redacted] を含む原薬を用いて製造された製剤
副作用	ー（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	ー（該当なし）	レブコビ筋注 2.4 mg
本薬	ー（該当なし）	エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）