

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

<p>処方箋医薬品<sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方箋 により使用すること</p>	<p>ポリエチレングリコール修飾 遺伝子組換えアデノシンデアミナーゼ酵素製剤</p> <p><b>レブコビ<sup>®</sup>筋注2.4mg</b></p> <p>Revcovi<sup>®</sup> 2.4mg for intramuscular injection エラペグ阿德マーゼ(遺伝子組換え)筋注製剤</p>
---	---

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル(1.5mL)中 エラペグ阿德マーゼ(遺伝子組換え)2.4mg
一般名	和名:エラペグ阿德マーゼ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:elapegademase(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日: 2019年3月26日 薬価基準収載年月日: 2019年5月22日 発売年月日: 2019年5月29日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 帝人ファーマ株式会社
医薬品情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.teijin-pharma.co.jp/">https://medical.teijin-pharma.co.jp/</a>

商標

レブコビ<sup>®</sup>/Revcovi<sup>®</sup> is the registered trademark of Lediand Biosciences Limited, London, UK.

本 IF は 2019 年 3 月作成(第 1 版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、医薬品医療機器等法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、医薬品医療機器等法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、医薬品医療機器等法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	6
		3. 臨床成績	7
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	17
2. 一般名	2	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	25
5. 化学名(命名法)	2	2. 薬物速度論的パラメータ	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3. 吸収	27
7. CAS 登録番号	2	4. 分布	27
		5. 代謝	28
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	28
1. 物理化学的性質	3	7. トランスポーターに関する情報	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8. 透析等による除去率	28
3. 有効成分の確認試験法	3	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	3	1. 警告内容とその理由	29
		2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 剤形	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 製剤の組成	4	5. 慎重投与内容とその理由	29
3. 注射剤の調製法	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	7. 相互作用	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用	30
6. 溶解後の安定性	5	9. 高齢者への投与	30
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
8. 生物学的試験法	5	11. 小児等への投与	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5		
10. 製剤中の有効成分の定量法	5		
11. 力価	5		
12. 混入する可能性のある夾雑物	5		
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に関する情報	5		
14. その他	5		

12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	31	XII. 参考資料	
13. 過量投与 .....	31	1 主な外国での発売状況.....	39
14. 適用上の注意.....	31	2. 海外における臨床支援情報 .....	39
15. その他の注意 .....	31	XIII. 備 考	
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		その他の関連資料.....	40
1. 薬理試験 .....	32		
2. 毒性試験 .....	32		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分 .....	35		
2. 有効期間又は使用期限.....	35		
3. 貯法・保存条件.....	35		
4. 薬剤取扱い上の注意.....	35		
5. 承認条件等 .....	35		
6. 包装 .....	35		
7. 容器の材質.....	35		
8. 同一成分・同効薬.....	36		
9. 国際誕生年月日 .....	36		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	36		
11. 薬価基準収載年月日 .....	36		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容.....	36		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	36		
14. 再審査期間 .....	36		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	36		
16. 各種コード.....	36		
17. 保険給付上の注意.....	36		
<b>XI. 文 献</b>			
1. 引用文献 .....	37		
2. その他の参考文献 .....	38		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アデノシンデアミナーゼ(Adenosine deaminase: ADA)欠損症は指定難病「原発性免疫不全症候群」に分類され、遺伝子変異により核酸代謝酵素の ADA が欠損する、極めてまれな常染色体劣性遺伝疾患である。ADA が欠損することで免疫細胞の T 細胞、B 細胞及び NK 細胞が減少し、重度の免疫不全状態が生じることで易感染性や成長障害等を引き起こす。

ADA 欠損症に対する ADA 酵素補充療法として、米国では、ウシ腸から抽出した ADA をポリエチレングリコール(PEG)で修飾した製剤である Pegademase bovine(以下、PEG-ADA)が、1990 年に重症複合免疫不全症を伴う ADA 欠損症を適応として承認(製造販売 Leadiant Biosciences Inc.: 以下、Leadiant 社)され、治療に使用されてきた。PEG-ADA の投与により免疫機能の改善、感染のコントロール、発育の回復といった臨床症状の改善のほか、長期の生存が得られることが報告されている<sup>1)~14)</sup>。

その後、Leadiant 社は、遺伝子組換え体である ADA 酵素補充製剤としてレブコビ<sup>®</sup>を開発した。レブコビ<sup>®</sup>は、ポリエチレングリコールで化学修飾した大腸菌由来の遺伝子組換えウシ ADA 類縁体(PEG-rADA)の筋注製剤である。大腸菌によって産生させたウシ ADA 類縁体を原料としていることから、ウシ腸由来特有のリスクが回避可能である。

本邦では PEG-ADA は未承認であったことから、日本先天代謝異常学会から厚生労働省に対し開発要望書が提出され<sup>15)</sup>、医療上の必要性が高いと判断された。その後、上記のとおり米国でレブコビ<sup>®</sup>が開発されたことから、改めて当該学会よりレブコビ<sup>®</sup>の開発を要望し<sup>16)</sup>、帝人ファーマ株式会社(以下、帝人ファーマ(株))が日本における臨床開発を申し出、開発を進めることになった。

米国では、Leadiant 社が免疫不全を伴う ADA 欠損症患者 6 例を対象にレブコビ<sup>®</sup>の週 1 回筋肉内注射の非盲検非対照による第Ⅲ相試験を 2014 年 1 月から実施し、本邦では、帝人ファーマ(株)が ADA 欠損症患者 4 例を対象とした非盲検非対照第Ⅲ相試験を 2016 年 3 月から実施した。

これらの臨床試験に基づいて、米国では 2018 年 10 月に「成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)」、本邦においては 2019 年 3 月に「ADA 欠損症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. レブコビ<sup>®</sup>筋注 2.4mg は、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症に対して適応をもつ日本初の薬剤で、週 1 回、筋肉内注射する製剤である。
2. レブコビ<sup>®</sup>筋注 2.4mg は、遺伝子組換え製剤(リコンビナント製剤)であり、エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)は、ポリエチレングリコール(PEG)で修飾した遺伝子組換えウシ ADA 類縁体(PEG-rADA)である。
3. 国内の非盲検非対照第Ⅲ相試験において、ADA 欠損症患者 4 例に本剤を投与した結果、ADA 活性が増加し、デオキシアデノシンヌクレオチド(dAXP)が減少した。(「V. 治療に関する項目」参照)
4. 承認時までの安全性評価対象 4 例において副作用は認められなかった。なお、安全性評価対象 4 例において、評価期における有害事象は 22 件であった。(「V. 治療に関する項目」参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名:レブコビ®筋注 2.4mg
- (2) 洋名:Revcovi® 2.4mg for intramuscular injection
- (3) 名称の由来:REVIVE+RECOVERY に由来する。

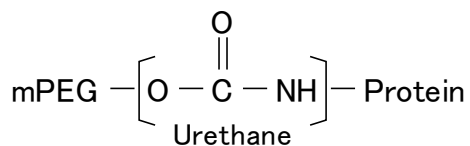
### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法):エラペグアダマーゼ(遺伝子組換え)(JAN)
- (2) 洋名(命名法)英名:elapegademase (INN)
- (3) ステム:酵素製剤-ase

### 3. 構造式又は示性式

エラペグアダマーゼは、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 (システイン)が Ser(セリン)に置換され、平均約 13 個のメ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)。エラペグアダマーゼは、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。

ポリエチレングリコールの結合様式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:C<sub>1797</sub>H<sub>2795</sub>N<sub>477</sub>O<sub>544</sub>S<sub>12</sub>(タンパク質部分)  
分子量:約 115,000

### 5. 化学名(命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号:STM-279(日本)、EZN-2279(米国)

### 7. CAS 登録番号

該当しない

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状  
無色澄明の液である。
- (2) 溶解性  
該当しない
- (3) 吸湿性  
該当しない
- (4) 融点(分界点)、沸点、凝固点  
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数  
該当しない
- (6) 分配係数  
該当しない
- (7) その他の主な示性値  
pH6.8～7.0

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

[IV.製剤に関する項目]-5.製剤の各種条件下における安定性 の項参照

#### 3. 有効成分の確認試験法

[IV.製剤に関する項目]-9.製剤中の有効成分の確認試験法 の項参照

#### 4. 有効成分の定量法

[IV.製剤に関する項目]-10.製剤中の有効成分の定量法 の項参照



## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別:水性注射剤

規格:1 バイアル(1.5mL)中エラペグアダマーゼ(遺伝子組換え)2.4mg 含有

性状:無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH6.8~7.0

浸透圧比:約 1.3

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル(1.5mL)中エラペグアダマーゼ(遺伝子組換え)2.4mg 含有

(2) 添加剤

塩化ナトリウム 12.75mg、等張化剤

リン酸水素ナトリウム七水和物 12.70mg、緩衝剤

リン酸二水素ナトリウム一水和物 3.81mg、緩衝剤

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における本剤の安定性試験の結果は下記のとおりであった。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	成り行き	—	ガラス製バイアル	24 ヶ月	安定(継続中)
加速試験	25±2℃	60±5%RH	—	ガラス製バイアル	6 ヶ月	1 ヶ月まで安定 3 ヶ月以降 分解生成物 増加
光安定性試験	25℃	成り行き	照射 <sup>a)</sup>	ガラス製バイアル	—	分解生成物増加
				ガラス製バイアル+紙箱 <sup>b)</sup>	—	安定
苛酷試験	-70℃	—	—	ガラス製バイアル	6 週	3 週で分解生成物増 加、生物活性低下

a) 総照度:120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー:200W・h/m<sup>2</sup> 以上

b) 二次包装

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) SDS ポリアクリルアミド電気泳動

(2) 液体クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) タンパク質含量:紫外可視吸光度測定法

(2) 生物活性:液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

エラペグアデマラーゼ(遺伝子組換え)の生物活性により 1 分間にアデノシン(基質)からイノシン 1μmol を生成する酵素量を 1 単位として測定。430 - 620 単位/mL

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物等

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アデノシンデアミナーゼ欠損症

### 2. 用法及び用量

通常、エラペグアダマーゼ(遺伝子組換え)として 0.2mg/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 0.3mg/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 0.2mg/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 0.033mg/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 0.2mg/kg とした上で、投与回数を週2回(3~4日に1回:1週あたりの最大投与量として 0.4mg/kg)にすることができる(【臨床成績】の項参照)。

用法・用量に関連する使用上の注意(1)の解説

国内第Ⅲ相臨床試験において投与量の調節については、下記のいずれかに該当した場合に検討することとしていたため、使用上の注意に設定した。

①赤血球中 Deoxyadenosine nucleotide (dAXP)トラフ値が 0.02 $\mu$ mol/mL 超、②血清中 ADA 活性トラフ値が 1100U/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。

用法・用量に関連する使用上の注意(2)の解説:

PEG-ADA では重症な免疫不全症を伴う PEG-ADA 治療未経験患者の場合は、最初の数ヵ月間、代謝異常を改善するまで、より速やかに血漿中 ADA 活性を 15~35 $\mu$ mol/h/mL に上昇させ、赤血球中 dAXPトラフ値が 0.02 $\mu$ mol/mL 以下に低下させるため、30U/kg/回を週2回投与されている。PEG-ADA での実績を踏まえ、国内第Ⅲ相臨床試験では臨床症状(肺、肝臓、腎臓、脳への感染症など)の病期、重篤性などを慎重に検討した上で、増量が必要と判断された場合に本剤を最大1回 0.2mg/kg を週2回投与することとした。国内第Ⅲ相臨床試験に登録された重症な状態であった被験者1例(乳児)に、1回 0.2mg/kg を週2回投与したが、治験薬との因果関係のある有害事象は発現しなかった。

この結果から、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 0.2mg/kg とした上で、投与回数を週2回(3~4日に1回:1週あたりの最大投与量として 0.4mg/kg)を投与するように使用上の注意に設定した。

## 3. 臨床成績

## (1) 臨床試験データパッケージ

## ①国内第 III 相臨床試験(日本)

試験の種類	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	治療薬 <sup>a)</sup> 投与方法 投与期間	対象患者 <sup>b)</sup>	評価項目	試験状況 評価/ 参考資料
第 III 相	STM-279-301	有効性 安全性	非盲検 非対照	本剤 1 週 1 回筋肉内注射 開始用量: 0.1mg/kg 用量調節 0.067~ 0.2mg/kg (0.233mg/kg 以上を 許容) 評価期:21 週間 継続投与期: 製造販売承認日まで	ADA 欠損症 患者:4 例	赤血球中 dAXP、 血中 dAXP、 血漿中 ADA 活性、 血清中 ADA 活性、 免疫機能 等	継続中 評価資料

a) 同意取得時以前 4 週間以内に PEG-ADA による治療を受けた患者は、直近の PEG-ADA 投与量に基づき下記の換算式を用い用量調節期の 1~3 回目の用量を決定する。

換算式:本剤用量(mg/kg)=PEG-ADA 用量(U/kg)×1mg 本剤/150U PEG-ADA

b) 製造販売承認申請時点での評価対象被験者数

## ②海外第 III 相臨床試験(米国)

試験の種類	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン	治療薬 投与方法 投与期間	対象患者 <sup>a)</sup>	評価項目	試験状況 評価/参考 資料
第 III 相	STP-2279-002	有効性 安全性 及び 薬物動態	非盲検 非対照 One-Way crossover	PEG-ADA(一般 名:Pegademase、 国内未承認) 3 週間以上 PEG- ADA を 1 週 1 回 筋肉内注射 導入フェーズ: 3 週間以上  本剤に切り替え 1 週 1 回筋肉内注 射 評価フェーズ: 21 週間 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	PEG-ADA(一 般名: Pegademase、国 内未承認)投与 を受けている ADA 欠損症患 者:6 例	主要評価: 全赤血球中 dAXP の解毒 代謝  副次評価: 血漿中 ADA 活性、 免疫機能 等	継続中 評価資料

a) 製造販売承認申請時点での評価対象被験者数

## (2) 臨床効果

①国内第 III 相臨床試験<sup>17)</sup>:

遺伝子診断、あるいは臨床症状及び ADA 活性により ADA 欠損症と診断された ADA 欠損症患者 (4 例、3 ヶ月～25 歳) に本剤 0.1～0.267mg/kg を週 1 回 21 週間筋肉内投与した。投与量の調節については、①赤血球中 Deoxyadenosine nucleotide (dAXP) トラフ値が 0.02 $\mu$ mol/mL 超、②血清中 ADA 活性トラフ値が 1100U/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に検討することとされた。

dAXP 及び ADA 活性の結果は下表のとおりであった。

生化学検査項目	時期	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4*
赤血球中 dAXP トラフ値 ( $\mu$ mol/mL)	投与前	0.125	<0.002	-	-
	21 週後	<0.002	<0.002	-	-
血中 dAXP トラフ値 ( $\mu$ mol/mL)	投与前	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293
	21 週後	0.00167	0.00114	0.00449	0.00189**
血漿中 ADA 活性トラフ値 ( $\mu$ mol/h/mL)	投与前	<9.0	<9.0	-	-
	21 週後	28.73	18.66	-	-
血清中 ADA 活性トラフ値 (U/L)	投与前	20.7	223.7	884.0	-
	21 週後	1550.6	998.7	1482.0	1451.2**

\* 1 例は投与開始時から全身状態が不良であったため、0.2mg/kg/回を週 2 回投与し、投与開始 107 日目に中止した。

\*\* 投与開始 98 日目の値

前:スクリーニング時、21 週:評価期終了時(投与開始 148 日目)又は中止時

②海外第 III 相臨床試験<sup>18)</sup>

PEG-ADA を投与していた免疫不全を伴う ADA 欠損症患者 (3 例、19～37 歳) に、本剤 0.188～0.224mg/kg を週 1 回 21 週間筋肉内投与した結果、dAXP 及び ADA 活性は下表のとおりであった。

生化学検査項目	時期	被験者 1	被験者 2	被験者 3
赤血球中 dAXP トラフ値 ( $\mu$ mol/mL)	本剤投与開始時	<0.002	<0.002	<0.002
	本剤投与開始 21 週時	<0.002	<0.002	<0.002
血漿中 ADA 活性トラフ値 ( $\mu$ mol/h/mL)	本剤投与開始時	10.9	10.2	17.4
	本剤投与開始 21 週時	28.2	31.4	28.9

## (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

[IIV. 薬物動態に関する項目] 参照

## (4) 探索的試験

実施していない

(5) 検証的試験

①国内第 III 相臨床試験

【実施国・担当】 日本・帝人ファーマ(株)

【実施時期】 2016年3月～継続中。製造販売承認申請時は評価期の投与開始 21 週後(2016年10月20日)にデータカットオフ。

【試験デザイン】 多施設共同、非盲検、非対照

【目的】 ADA 欠損症患者を対象に、本剤を週 1 回筋肉内注射した際の有効性及び安全性を検討する。

【対象】 遺伝子診断、あるいは臨床症状及び ADA 活性により ADA 欠損症と診断された ADA 欠損症患者(PEG-ADA\*<sup>1</sup> 投与の有無は問わない)

\*1 PEG-ADA:ウシの腸から抽出した天然型ウシ ADA に PEG が修飾された ADA 酵素補充療法剤(本邦では未承認)。

【投与方法】 本剤を週 1 回筋肉内注射。用量は 0.067～0.2mg/kg とし、0.033mg/kg で用量を増減する。

評価期:[用量調節期] PEG-ADA 未治療\*<sup>2</sup> の場合は 0.1mg/kg から、PEG-ADA 既治療の場合は PEG-ADA と等価の本剤から投与を開始し、5 回投与。

\*2 同意取得時以前 4 週間以内の PEG-ADA による治療なし:未治療、あり:既治療

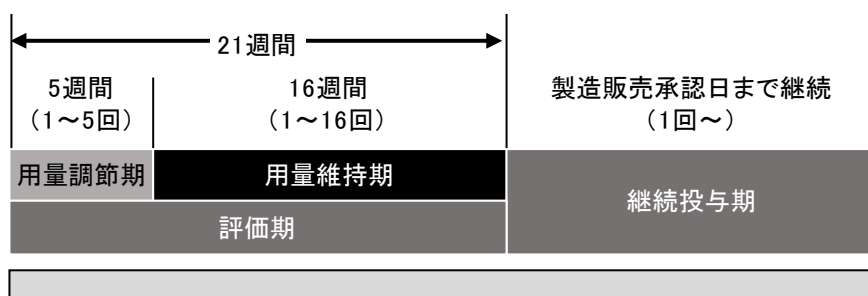
[用量維持期] 維持用量で 16 回投与

用量変更については、用量調節期の 3 回目又は 5 回目、及び用量維持期の 4 回目、8 回目又は 12 回目の投与後に、赤血球中 dAXP\*<sup>3</sup>、血清中 ADA 活性\*<sup>4</sup>、臨床症状、臨床検査値、安全性を考慮して判断

\*3 直近 2 回で 0.02μmol/mL を超えた場合

\*4 直近 2 回で 1100U/L 未満の場合

継続投与期: 維持用量で投与継続。原則、4 回投与ごとに用量変更について判断



レブコビ®投与

【評価項目】 (有効性を総合的に評価するため、主要評価項目の設定は無し)

[有効性] 赤血球中 dAXP トラフ値、血中 dAXP トラフ値、血漿中 ADA 活性トラフ値、血清中 ADA 活性トラフ値、免疫機能、臨床所見(身長、体重)

[安全性] 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、免疫原性

[薬物動態評価] 血漿中 ADA 活性

**【解析計画】**解析対象例数が 2 例までの場合は、有効性評価、安全性評価、及び薬物動態評価の各結果については一覧表で示し、更に必要に応じて推移図も作成する。解析対象例数が 3 例以上の場合はそれらに加え、集団としての解析を行う。連続変数については記述統計量を算出し、カテゴリ変数については該当被験者数の集計を行う。有害事象及び副作用については、発現例数及び発現件数の集計、並びに発現率の算出を行う。薬物動態に関しては、必要な薬物動態パラメータの算出も行う。

■ 被験者の背景

	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4
前治療	末梢血 T 細胞標的の遺伝子治療、血液幹細胞標的遺伝子治療	造血幹細胞遺伝子治療	無し	無し
合併症	尋常性疣贅(両手指、足底、足指)、両側慢性副鼻腔炎、両鼻内ポリープ、下痢、右滲出性中耳炎、倦怠感、体幹部皮疹、ニューモシスチス肺炎、低ガンマグロブリン血症、ほか	両側の感音性難聴、胃腸障害、気管支拡張症、栄養障害、肝機能障害、低形成骨髄、骨粗鬆症、肺アスペルギルス症、好中球減少症、低ガンマグロブリン血症、両側中耳炎、側弯症、夜尿症、ほか	血小板数高値、口内炎、低ガンマグロブリン血症、好中球減少症、リンパ球減少症、接触性皮膚炎(臀部)、細菌性肺炎、貧血、胃腸障害、発達遅延	細菌性肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、間質性肺炎、低ガンマグロブリン血症、呼吸不全、胃腸障害、リンパ球減少症、貧血、クレアチニン高値、気胸、血小板数低値、ほか
PEG-ADA の使用歴*	無し	有り	有り	無し

\* 同意取得時以前 4 週間の使用歴

**【有効性】**赤血球中 dAXP のトラフ値は頻回採血可能な 2 例のうち、1 例がスクリーニング時以降、1 例が用量調節期 5 回目以降評価期終了時まで  $0.02\mu\text{mol/mL}$  以下を維持した。血中 dAXP のトラフ値は 4 例のうち 2 例がスクリーニング時以降、1 例が用量調節期 4 回目以降評価期終了時まで、残り 1 例は用量調節期投与 2 回目以降死亡(用量維持期投与 10 回目)に至るまで  $0.02\mu\text{mol/mL}$  以下を維持した。

血漿中 ADA 活性のトラフ値は頻回採血可能な 2 例のうち 1 例が用量調節期投与 5 回目以降、1 例が用量維持期投与 9 回目以降評価期終了時まで  $15\mu\text{mol/h/mL}$  以上を維持した。血清中 ADA 活性のトラフ値は 4 例のうち 2 例がそれぞれ用量調節期投与 5 回目以降及び用量維持期投与 7 回目以降評価期終了時まで、1 例が用量調節期投与 3 回目以降死亡(用量維持期投与 10 回目)に至るまで  $1100\text{U/L}$  以上を維持した。残り 1 例は評価期中に  $1100\text{U/L}$  以上には達せず、用量維持期 9 回目以降評価期終了時まで約  $950\sim 1000\text{U/L}$  で推移した。

**【安全性】** 本剤の投与開始から評価期終了時までの 21 週間に対象患者全 4 例に 22 件の有害事象が認められ、重篤な有害事象は 2 例に 6 件あったが、いずれも本剤との因果関係はないと判断された。主な有害事象は好中球減少症、肺出血及び接触皮膚炎が各 1 例 2 件発現した。重篤な有害事象は、1 例に好中球減少症が 2 件、上気道感染が 1 件、死亡した 1 例に肺出血が 2 件、呼吸不全が 1 件であった。死亡は 4 例中 1 例に認められ、死亡に至った有害事象は呼吸不全であったが、持続する間質性肺炎など、複合的な要因により呼吸不全の悪化をきたし死亡したとして、本剤との因果関係は否定された。有害事象による投与中止例は認められなかった。

■ 個々の患者の転帰

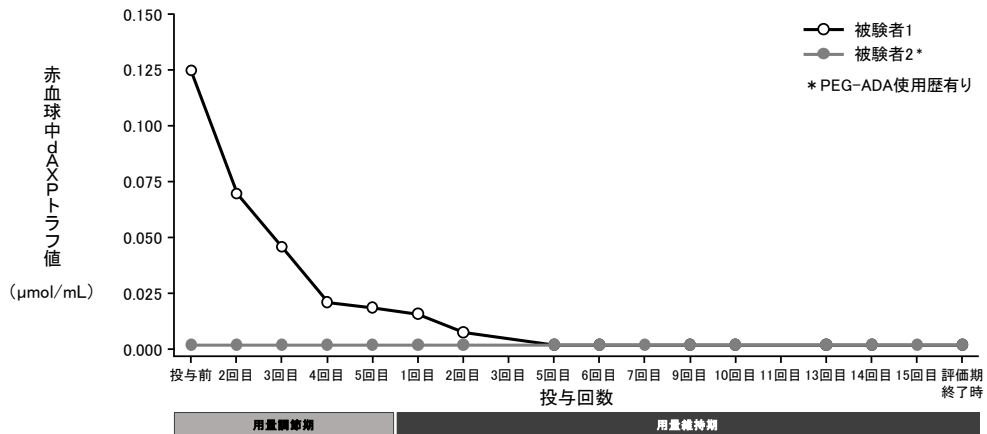
		被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4		
同意取得時以前 4 週間の PEG-ADA 使用歴 (直近の用量)		無し	有り (32U/kg)	有り (28U/kg)	無し		
評価期 (21 週間)		完了	完了	完了	中止 (Day107)		
併用薬		有り	有り	有り	有り		
評価期の 本剤の 投与量 (mg/kg)	用量 調節期	1 週	0.1	0.2	0.167	0.4(0.2/回×週 2 回:計 10 回投与)	
		2 週	0.133				
		3 週					
		4 週	0.167				
		5 週					
	用量 維持期	1~4 週	0.167	0.2	0.2		0.4(0.2/回×週 2 回:計 21 回投与)
		5~12 週		0.233	0.233		
		13~16 週		0.267			—
	継続 投与期 <sup>a)</sup>	0.167 (80 回)	0.267 (1~16 回) →0.3 (17~80 回)	0.233 (1~72 回)	—		
	赤血球中 dAXP トラフ値 (μmol/mL)	投与前	0.125	<0.002	—		—
21 週		<0.002	<0.002	—	—		
血中 dAXP トラフ値 (μmol/mL)	投与前	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293		
	21 週	0.00167	0.00114	0.00449	0.00189*		
血漿中 ADA 活性 トラフ値 (μmol/h/mL)	投与前	<9.0	<9.0	—	—		
	21 週	28.73	18.66	—	—		
血清中 ADA 活性 トラフ値 (U/L)	投与前	20.7	223.7	884.0	—		
	21 週	1550.6	998.7	1482.0	1451.2*		
リンパ球数 (cells/μL)	投与前	2236	798	1201	165		
	21 週	3774	2204	2955	2180*		

\* 投与開始 98 日目の値

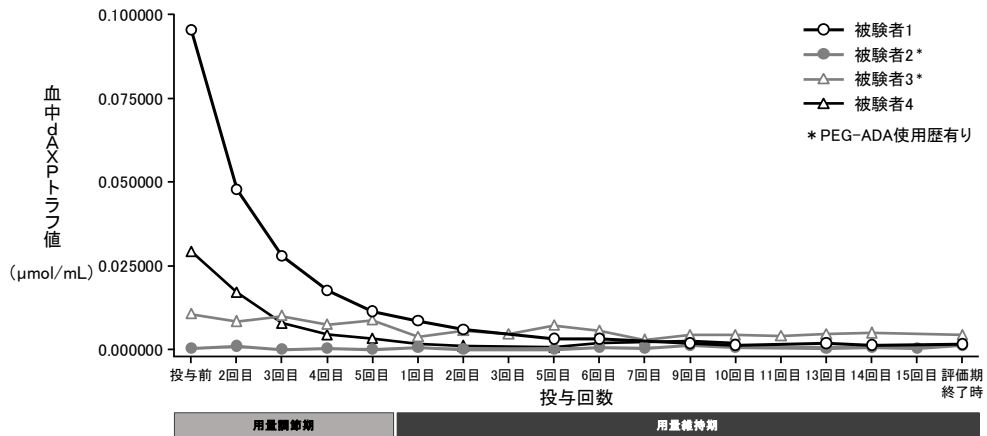
a) 2018 年 3 月までの投与量・投与回数を示す。



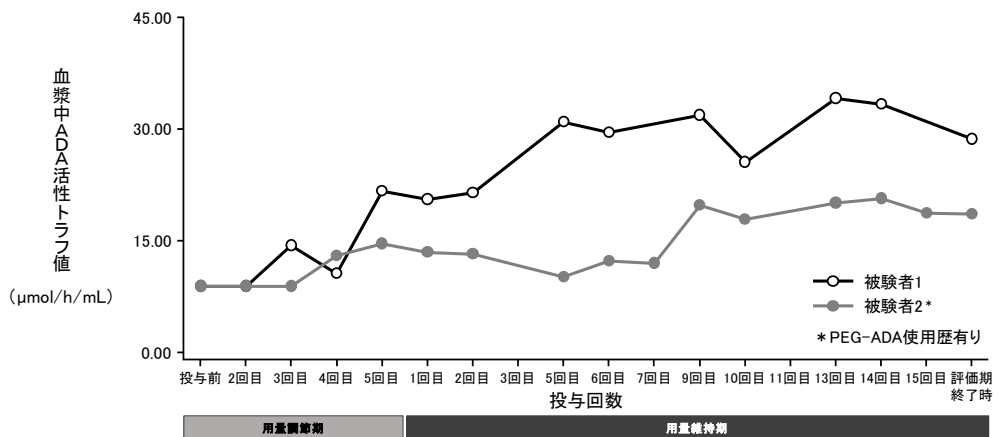
赤血球中 dAXP トラフ値の推移 (n=2)



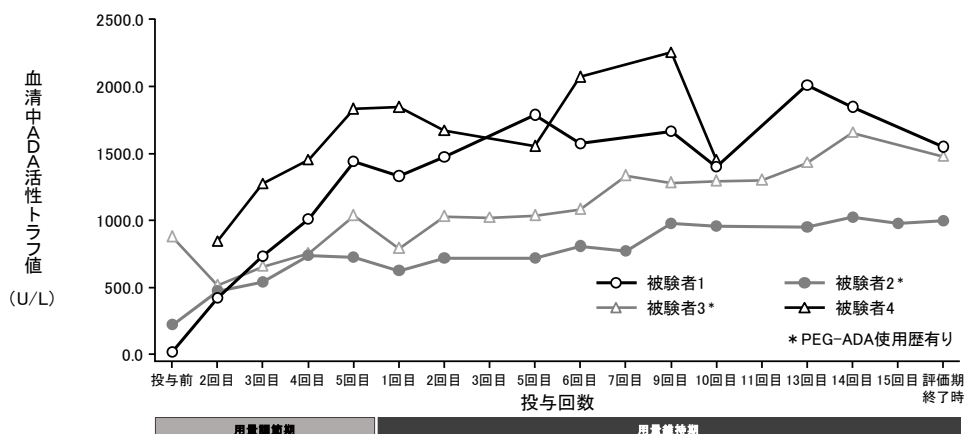
血中 dAXP トラフ値の推移 (n=4)



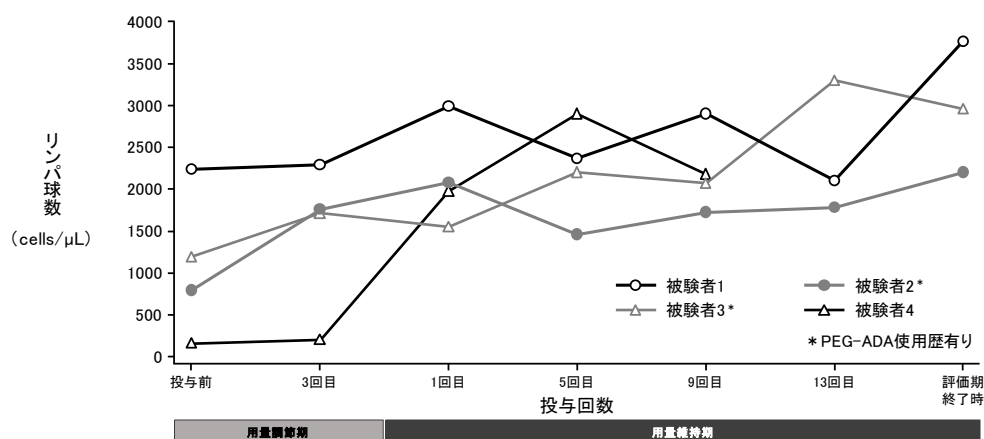
血漿中 ADA 活性トラフ値の推移 (n=2)



血清中 ADA 活性トラフ値の推移 (n=4)



リンパ球数の推移 (n=4)



②海外第Ⅲ相臨床試験

【実施国・担当】 米国・Leadiant 社

【実施時期】 2014年1月～継続中。製造販売承認申請時は2017年4月27日にデータカットオフ。

【試験デザイン】 非盲検、非対照、一方向クロスオーバー

【目的】 重症複合免疫不全症を伴う ADA 欠損症患者に PEG-ADA を投与した後、本剤に切り替え、本剤の安全性及び有効性を評価する。本剤を投与し、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。

【対象】 PEG-ADA 投与を受けている免疫不全を伴う ADA 欠損症患者

【投与方法】

(1)用法・用量

導入フェーズ:

PEG-ADA を少なくとも3週間7日ごとに筋肉内注射する。

赤血球中 dAXP 及び血漿中 ADA 活性値により投与量を調節する。維持用量で dAXP トラフ値  $0.02\mu\text{mol/mL}$  以下及び ADA 活性トラフ値  $15\mu\text{mol/h/mL}$  以上を2週間維持できた場合、本剤を投与する。

評価フェーズ:

本剤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 PEG-ADA の投与量から本剤投与量を換算し、その用量を21週間投与する。

$\text{Revcovi}^{\text{®}}\text{dose (mg/kg)} =$

$$\text{PEG-ADA dose (U/kg)} \times 1\text{mg Revcovi}^{\text{®}}/150\text{U PEG-ADA}$$

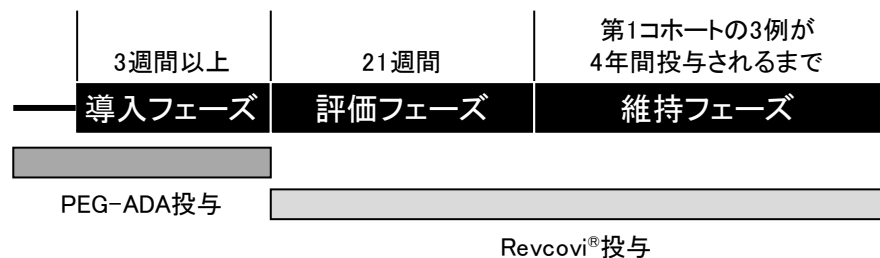
本剤投与開始後7週又は8週の dAXP 及び ADA 活性値により、9週目の投与量を調整する。

維持フェーズ:

評価フェーズ完了後、本剤投与開始後22週より維持フェーズに参加することができる。本剤単一用量を承認時まで投与する。

(2)用法・用量の設定根拠:

導入フェーズの PEG-ADA の投与量から本剤投与量を換算し、PEG-ADA と等価の本剤を投与することとした。



## 【評価項目】

主要評価項目：評価フェーズ以降、15、17、19、21 週の赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 $\mu$ mol/mL 以下(解毒代謝)を達成した被験者の割合

## 副次評価項目：

[有効性] 評価フェーズ以降、15、17、19、21 週の血漿中 ADA 活性トラフ値、赤血球中 dAXP トラフ値、免疫機能、臨床症状

[安全性] 有害事象、他覚所見、臨床検査値、免疫原性

[薬物動態評価] 血漿中 ADA 活性

【解析計画】被験者のベースラインをコントロールとして評価する。

有効性の解析：主要評価項目は赤血球中 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。

副次評価項目は、データをリストし、図表を作成し、記述統計量を算出する。

安全性の解析：有害事象は治療群毎に発現数と発現率を表に要約し、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、治療群毎に要約し異常値をリストする。免疫原性は抗体検査の結果を要約する。免疫原性、PK 及び毒性との関連性を検討する。

## ■被験者の背景

	被験者 0	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5
前治療	—	—	酵素置換療法	交換輸血	遺伝子治療	—
合併症	左耳鼓膜上の癒痕、聴覚障害、爪先歩行	便秘、胃食道逆流、セリアック病、眼感染、難聴、失明、発作性疾患、ADA 欠損による SCID、環境アレルギー、アレルギー性鼻炎、ほか	幽門狭窄、慢性下痢、喘息	ばら色糞糖疹、ポーエン病、蕁麻疹、慢性 C 型肝炎、肛門異形成、再発慢性腎結石、CVID、左側不全片麻痺、発作性疾患	高血圧、アレルギー(アベロックス、超音波ゲル)	乾癬、原発性甲状腺機能低下症、喘息、びまん性閉塞性肺症候群
本剤評価フェーズ	中止 (Day43) <sup>†</sup>	完了	完了	完了	継続中	継続中
導入フェーズでの PEG-ADA の投与量・投与期間	3 weekly doses of 750U	4 weekly doses of 1500U	10 weekly doses of 1350U followed by 3 weekly doses of 1575U	2 weekly doses of 750U followed by 3 weekly doses of 1470U and 4 weekly doses of 2940U	5 weekly doses of 1500U (中止) 9 weekly doses of 1500U	5 weekly doses of 2000U
本剤の投与量・投与期間 <sup>a)</sup>	2 weekly doses of 5mg through Day 8	115 weekly doses of 10mg	106 weekly doses of 10.2mg	110 weekly doses of 19.6mg	15 weekly doses of 10mg	8 weekly doses of 13.3mg
(mg/kg/回)	0.292	0.188	0.224	0.2	0.209	0.285

<sup>†</sup> 本試験に登録された最初の 1 例には、旧製剤が 2 回投与され、重篤な注射部位疼痛の発現により試験中止となった。そのため、2 例目以降(2014 年 11 月以降)は新製剤が投与されている。

a) PEG-ADA 及び本剤の投与量(2017 年 4 月 27 日現在)

**【有効性】** 本剤の 21 週投与時までの評価フェーズを完了した 3 例を有効性評価対象とした。3 例とも PEG-ADA 導入フェーズ中に赤血球中 dAXP 濃度が  $0.02\mu\text{mol/mL}$  以下を達成し、本剤評価フェーズに移行した。評価フェーズにおける本剤の投与量は、それぞれ 0.188、0.224、 $0.2\text{mg/kg/回}$  で、主要評価項目である赤血球中 dAXP トラフ値は本剤投与開始 15 週後から 21 週後まで、1 例の 17 週後を除き、いずれも  $0.02\mu\text{mol/mL}$  以下であり、概ね解毒を維持した。また、血漿中 ADA 活性は、3 例とも本剤投与開始 15 週後から 21 週後まで  $15\mu\text{mol/h/mL}$  以上を維持した。本剤投与開始後にリンパ球数及びリンパ球サブセットが増加し、免疫機能が改善した。

■ dAXP 及び ADA 活性の結果－評価フェーズ完了例

生化学検査	測定時期	被験者 1	被験者 2	被験者 3
赤血球中 dAXP ( $\mu\text{mol/mL}$ )	PEG-ADA 投与開始時	<0.002	0.020	0.014
	本剤投与開始時	<0.002	<0.002	<0.002
	本剤投与開始 15 週後	<0.002	<0.002	<0.002
	本剤投与開始 17 週後	0.047	<0.002	<0.002
	本剤投与開始 19 週後	<0.002	<0.002	<0.002
	本剤投与開始 21 週後	<0.002	<0.002	<0.002
血漿中 ADA 活性 トラフ値 ( $\mu\text{mol/h/mL}$ )	PEG-ADA 投与開始時	17.3	<1.8	<1.8
	本剤投与開始時	10.9	10.2	17.4
	本剤投与開始 21 週後	28.2	31.4	28.9

定量下限: 赤血球中 dAXP 濃度 ( $0.002\mu\text{mol/mL}$ )、血漿中 ADA 活性 ( $1.8\mu\text{mol/h/mL}$ )

**【安全性】** PEG-ADA 及び本剤を投与した 6 例を安全性評価対象症例とした。6 例とも評価フェーズへ移行し、3 例は評価フェーズを完了して維持フェーズ中である。残り 3 例のうち 2 例は現在評価フェーズ途中で、1 例は評価フェーズ中に投与中止になった。

PEG-ADA 投与の導入フェーズでは 6 例中 5 例に 12 件の有害事象が認められ、このうち 1 例の全血球数異常 1 件が PEG-ADA との因果関係があると判断された。重篤な有害事象は認められなかった。

本剤投与の評価フェーズ及び維持フェーズでは、6 例中 5 例に 41 件の有害事象が認められ、そのうち重篤な有害事象は 3 例 5 件に発現し、1 例が注射部位疼痛 (2 件)、1 例が片頭痛、1 例が歯腫瘍及び抜歯 (各 1 件) であった。注射部位疼痛 (1 例 2 件) 及び注射部位不快感 (1 例 7 件) の 2 例 9 件について、本剤との因果関係があると判断され、注射部位疼痛の 1 例は投与を中止したが、追加実施した動物実験の結果、本剤に含まれる添加物によるものと考えられたため、新製剤に変更したところ、残りの 5 例には注射部位疼痛は報告されなかった。死亡例は認められなかった。

(6) 治療的使用

1. 製造販売後臨床試験を実施予定
2. 特定使用成績調査を実施予定

## VI. 薬効薬理に関する項目

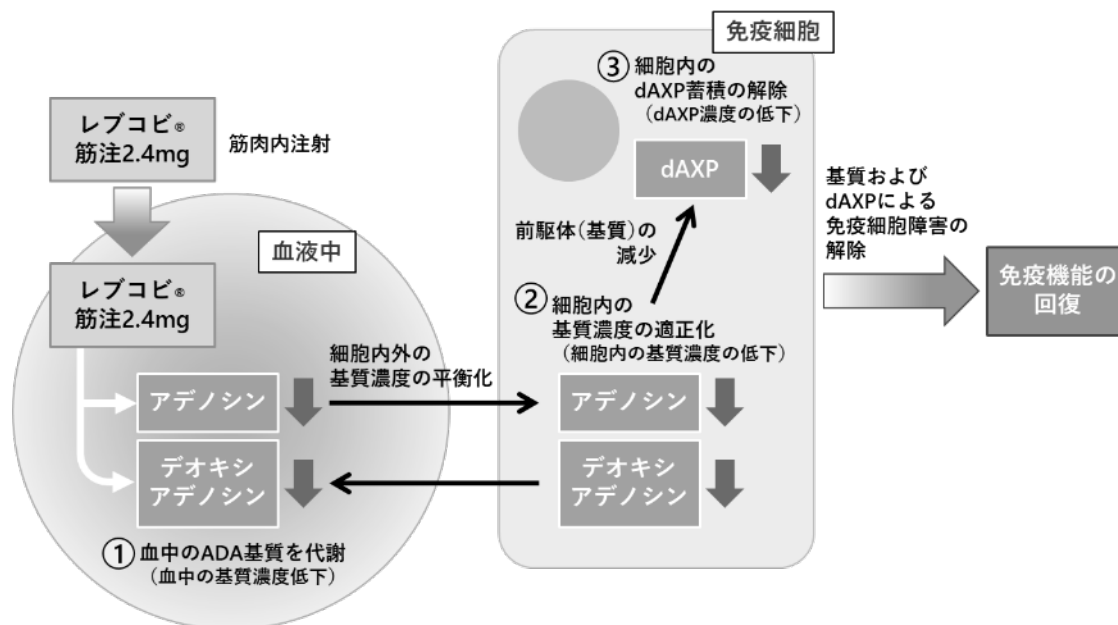
### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

PEG-ADA(一般名:Pegademase bovine)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アデノシンデアミナーゼ(ADA)はアデノシン、デオキシアデノシンをそれぞれイノシン、デオキシイノシンへ代謝するプリン代謝経路の酵素である。ADA 遺伝子の変異により発症する ADA 欠損症では、ADA 酵素の基質やリン酸化した基質(dAXP:deoxyadenosine nucleotides など)が蓄積し、これらが主に免疫細胞に対して細胞毒として働き、進行性に免疫不全を招く<sup>19),20)</sup>。ADA 欠損症のその他の特徴に肺障害があり、一般的に免疫不全によって引き起こされる二次的な病態と考えられているが、ADA 欠損による一次的な病態の可能性も示唆されている<sup>21)</sup>。本剤は、欠損した ADA の補充療法として機能し、PEG を付加することにより生体内からのクリアランスを遅延させ、分解酵素による代謝を低減して薬剤の半減期を延長させる。筋肉内投与された本剤は、血液を循環し、血液中に蓄積したアデノシン及びデオキシアデノシンを代謝する。これら ADA 基質の細胞内外の平衡化により、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され、免疫機能等の改善が図られると考えられる<sup>20),22)</sup>。



本剤による細胞毒解除のメカニズム

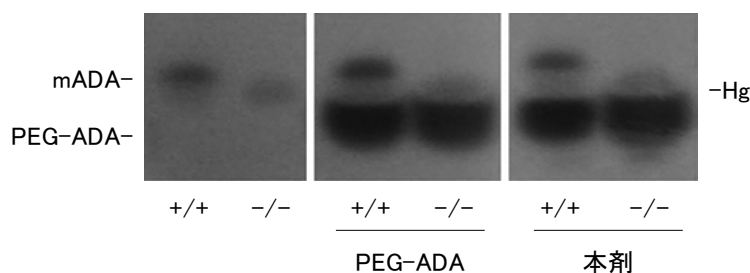
(参考文献 19、20、22 より引用、一部改変)

(2) 効力を裏付ける試験成績<sup>23)</sup>

## 1) 血中 ADA 活性上昇作用(マウス)

[方法]: 生後 18 日目の ADA 欠損マウス及び ADA 野生型マウスに、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5U を腹腔内に単回投与し、3 日後の生後 21 日目に解剖した。解剖時に血液を採取し、酵素電気泳動を用いて ADA 活性を検討した。

[結果]: 本剤又は PEG-ADA 由来の PEG-ADA が、ADA 欠損マウス及び ADA 野生型マウスの血液サンプルからそれぞれ検出され、その活性は同程度であった(図 1)。以上より、両剤を同量投与したとき、ADA 欠損マウス又は ADA 野生型マウスいずれにおいても ADA 活性が同程度血中に存在することが示唆された。



+/+; ADA 野生型マウス、-/-; ADA 欠損マウス

PEG-ADA; 薬剤投与由来の ADA、mADA; mouse ADA (個体由来の ADA)

図 1 ADA 欠損及び ADA 野生型マウスにおける血中 ADA 活性上昇作用  
(血液サンプルの酵素電気泳動像)

## 2) 血漿中 ADA 活性トラフ値上昇作用(マウス)

[方法]: 生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、それぞれ 5U の本剤又は PEG-ADA を筋肉内に投与し、その後 4 日ごとに生後 21 日目まで、同様に投与を繰り返した。最終投与の直前に血液を採取し、分光光度法で血漿中 ADA 活性トラフ値を測定した。

[結果]: 本剤又は PEG-ADA 投与によりいずれも血漿中 ADA 活性トラフ値は上昇し、その値はいずれも臨床において PEG-ADA を投薬した時の血漿中 ADA 活性の範囲(20~150 $\mu\text{mol/h/mL}$ )であった(表 1)。

表 1 ADA 欠損マウスにおける血漿中 ADA 活性トラフ値上昇作用

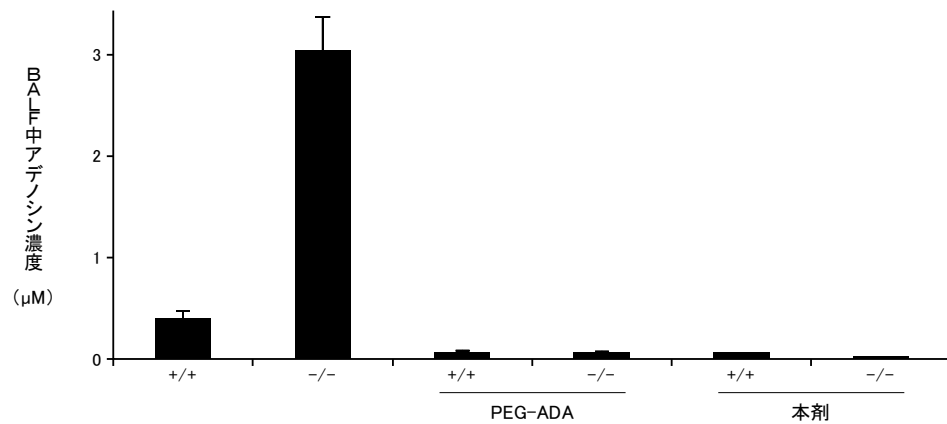
群	血漿中 ADA 活性トラフ値( $\mu\text{mol/h/mL}$ ) <sup>a)</sup>
ADA <sup>+/+</sup> マウス、無処置群	1.17 $\pm$ 0.15
ADA <sup>-/-</sup> マウス、無処置群	0.02 $\pm$ 0.01
ADA <sup>-/-</sup> マウス、PEG-ADA 投与群	46.5 $\pm$ 8.21
ADA <sup>-/-</sup> マウス、本剤投与群	64.3 $\pm$ 7.91

各群 6~8 例 a): 平均値 $\pm$ 標準誤差

3) BALF 中アデノシン濃度増加抑制作用 (マウス)

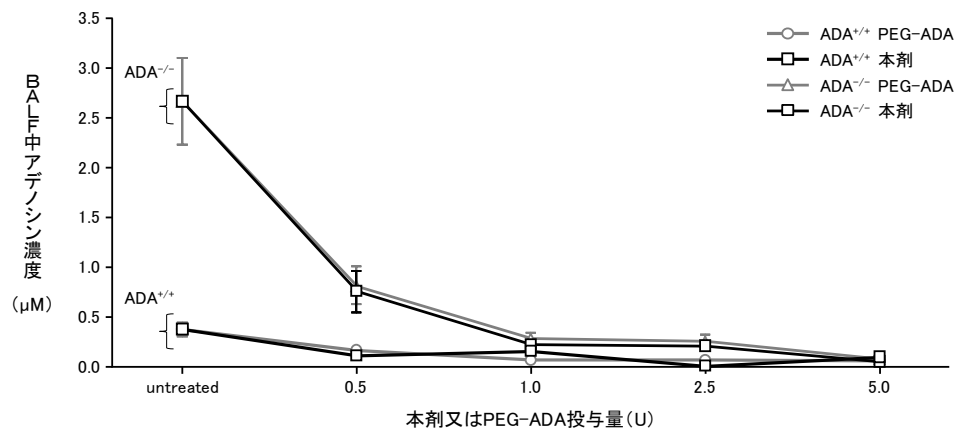
[方法]: 生後 18 日目の ADA 欠損マウス及び ADA 野生型マウスに、それぞれ 5U の本剤又は PEG-ADA を腹腔内に単回投与し、生後 21 日目に解剖した。解剖時に BALF を採取し、逆相 HPLC を用いてアデノシン濃度を測定した。

[結果]: ADA 欠損マウスでは ADA 野生型マウスに比べ、BALF 中アデノシン濃度は増加した。本剤又は PEG-ADA 投与により、BALF 中アデノシン濃度は ADA 野生型マウスよりも低下し、本剤と PEG-ADA の投与による抑制は同程度であった。ADA 野生型マウスにおいても、同様の結果が得られた (図 2)。また、投与量 0.5 ~5U の範囲において本剤又は PEG-ADA いずれについても同等の BALF 中アデノシン濃度抑制作用の用量依存性が確認された (図 3)。



+/+; ADA 野生型マウス、-/-; ADA 欠損マウス  
 平均値±標準誤差、各群 6 例

図 2 ADA 欠損及び ADA 野生型マウスにおける  
 BALF 中アデノシン濃度増加抑制作用



平均値±標準誤差、各群 6 例

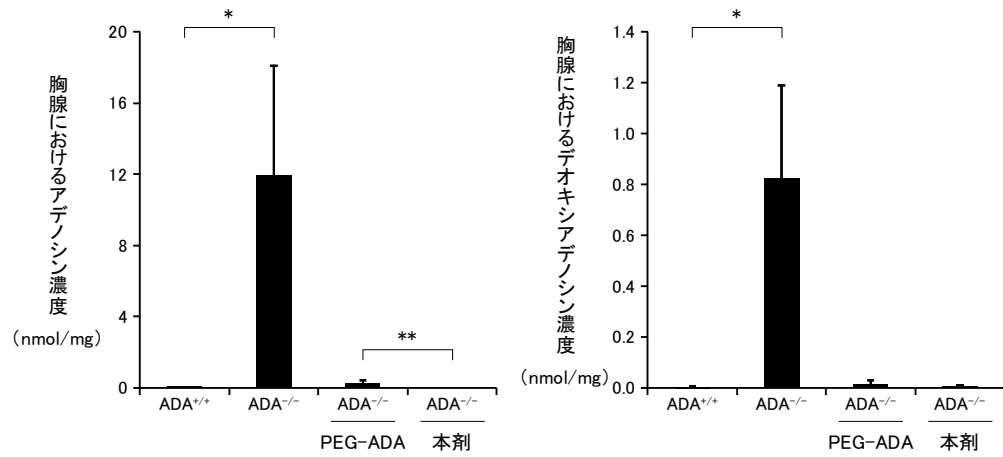
図 3 ADA 欠損及び ADA 野生型マウスにおける  
 BALF 中アデノシン濃度増加抑制作用 (用量依存性)



### 4) 胸腺及び脾臓中アデノシン及びデオキシアデノシン濃度、細胞数、器官重量の改善作用 (マウス)

[方法]: 生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、それぞれ 5U の本剤又は PEG-ADA を筋肉内に投与し、その後 4 日ごとに生後 21 日目まで、同様に投与を繰り返した。生後 21 日目に胸腺及び脾臓を採取し、器官重量を測定した。また、胸腺及び脾臓から細胞懸濁液を作製し、血球計算盤を用いてそれぞれの細胞数を測定するとともに、逆相 HPLC を用いてアデノシン及びデオキシアデノシン濃度を測定した。

[結果]: 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は、ADA 野生型マウスに比べ ADA 欠損マウスで有意に増加し、本剤又は PEG-ADA 投与により非投与の ADA 野生型マウス程度まで抑制された(図 4、5)。更に、胸腺及び脾臓細胞数、両器官重量は ADA 野生型マウスに比べ ADA 欠損マウスで有意に減少し、本剤又は PEG-ADA 投与により非投与の ADA 野生型マウス程度まで減少が抑制され、PEG-ADA に比べ本剤がより強く減少が抑制された(図 6、7)。

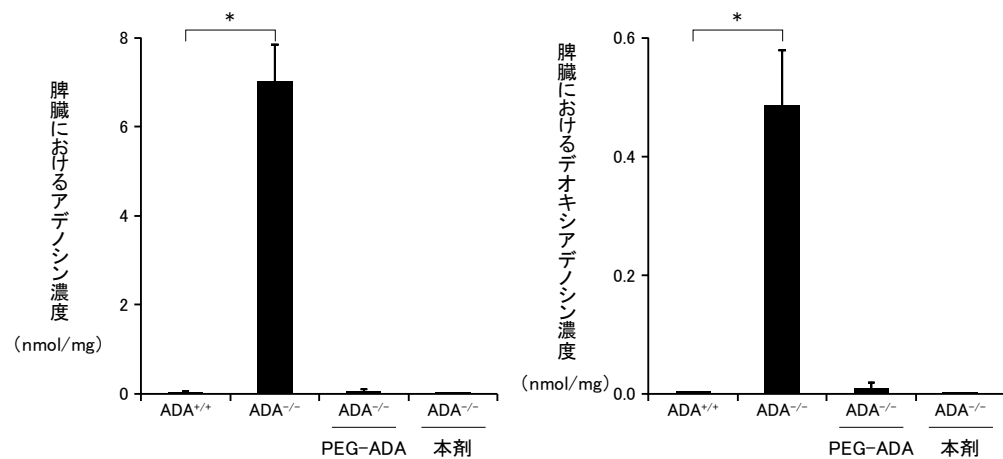


平均値±標準誤差、各群 5~10 例

\*: P<0.05 (ADA<sup>+/+</sup>群に対する Mann-Whitney 検定)

\*\* : P<0.05 (ADA<sup>-/-</sup> PEG-ADA 群に対する Mann-Whitney 検定)

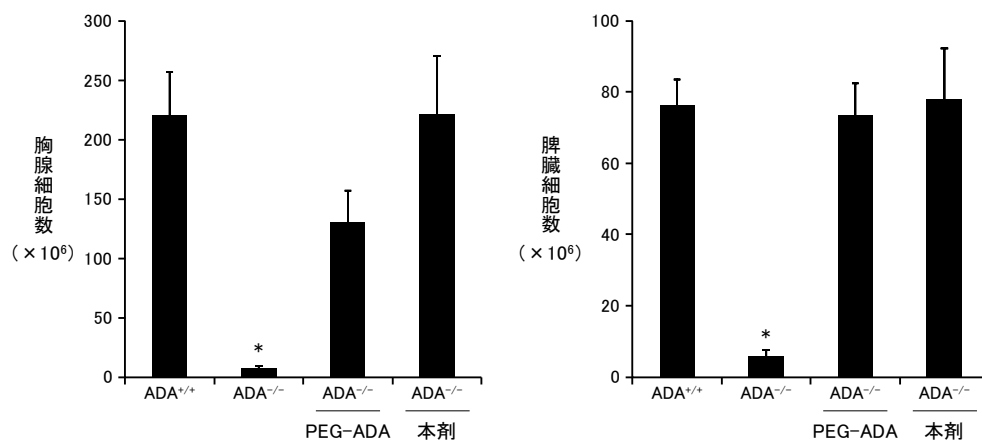
図 4 ADA 欠損マウス胸腺におけるアデノシン及び  
デオキシアデノシン濃度増加抑制作用



平均値±標準誤差、各群 5~10 例

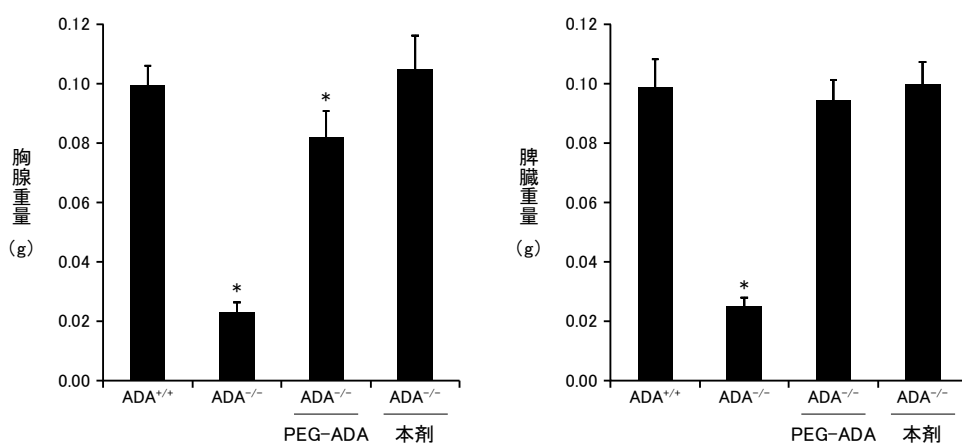
\*: P<0.05 (ADA<sup>+/+</sup>群に対する Mann-Whitney 検定)

図 5 ADA 欠損マウス脾臓におけるアデノシン及び  
デオキシアデノシン濃度増加抑制作用



平均値±標準誤差、各群 5~8 例  
 \*: P<0.05 (ADA<sup>+/+</sup>群に対する Mann-Whitney 検定)

図 6 ADA 欠損マウス胸腺及び脾臓における細胞数減少抑制作用



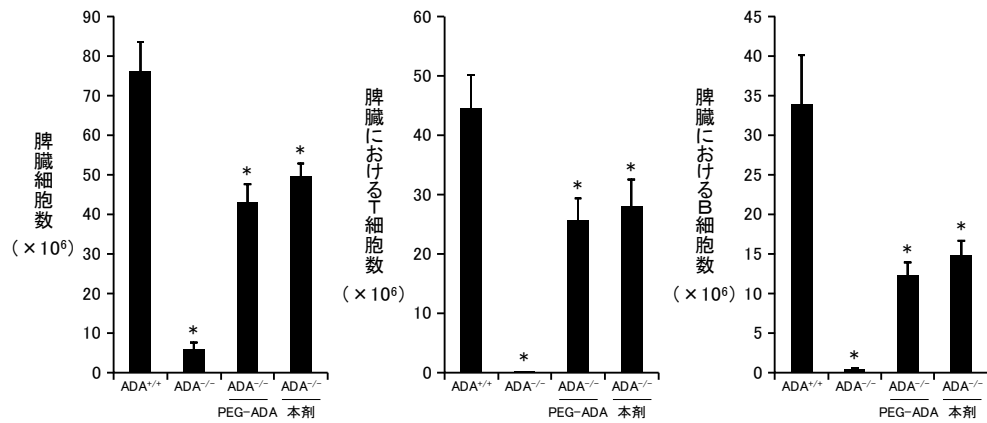
平均値±標準誤差、各群 7~10 例  
 \*: P<0.05 (ADA<sup>+/+</sup>群に対する Student の t 検定)

図 7 ADA 欠損マウス胸腺及び脾臓重量減少抑制作用

## 5) 脾臓における脾臓細胞数、T 及び B 細胞数の減少抑制作用 (マウス)

[方法]: 生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、それぞれ 5U の本剤又は PEG-ADA を筋肉内に投与し、その後 4 日ごと、生後 20 日目から週 1 回、6 週齢まで、同様に投与を繰り返した。最終投与後、胸腺及び脾臓を採取し、細胞懸濁液を作製して血球計算盤を用いて脾臓細胞数を測定した。また、T 細胞の表面マーカーとして CD3 及び TCR $\beta$ 、B 細胞の表面マーカーとして CD45R 及び IgM を指標として、フローサイトメリーにより T 及び B 細胞の割合を測定した。

[結果]: ADA 野生型マウスに比べ ADA 欠損マウスにおいて脾臓細胞数、脾臓 T 及び B 細胞数が有意に減少し、本剤又は PEG-ADA 投与により細胞数の減少が抑制され、その程度は本剤と PEG-ADA で同程度であった (図 8)。



平均値±標準誤差、各群 3~8 例

ADA 野生型及び欠損マウスの T 及び B 細胞数は文献 21 から引用

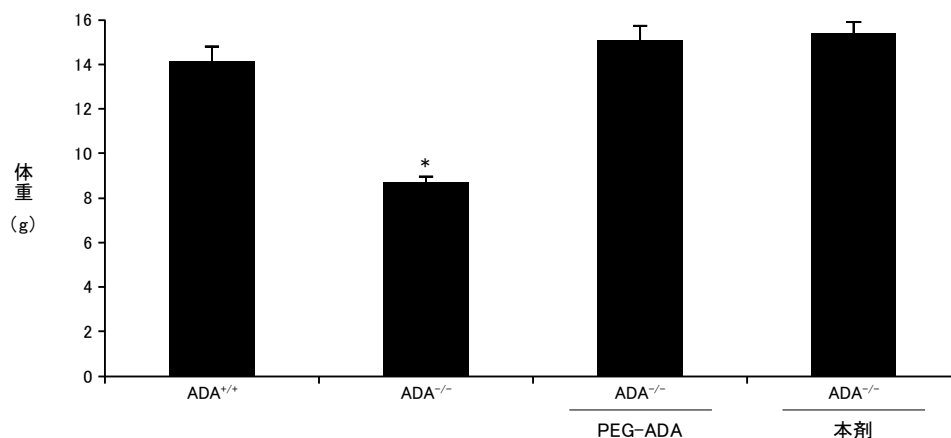
\*: P<0.05 (ADA<sup>+/+</sup>群に対する Student の t 検定)

図 8 ADA 欠損マウス脾臓における  
脾臓細胞数、T 及び B 細胞数の減少抑制作用

## 6) 体重減少抑制作用 (マウス)

[方法]: 生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、それぞれ 5U の本剤又は PEG-ADA を筋肉内に投与し、その後 4 日ごとに生後 21 日目まで、同様に投与を繰り返した。

[結果]: ADA 野生型マウスに比べ ADA 欠損マウスでは、体重の減少が観察されたが、本剤又は PEG-ADA 投与により、ADA 欠損マウスで観察される有意な体重減少が認められず、ADA 野生型マウスの体重といずれも同程度に維持された (図 9)。



平均値±標準誤差、各群 14~21 例

\*: P<0.05 (ADA<sup>+/+</sup>群に対する Student の t 検定)

図 9 ADA 欠損マウスにおける体重減少抑制作用

## 7) 生存率改善作用 (マウス)

[方法]: 生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、それぞれ 5U の本剤又は PEG-ADA を筋肉内に投与し、その後 4 日ごと、生後 20 日目から週 1 回、6 週齢まで、同様に投与を繰り返して生存率を比較検討した。

[結果]: 通常生後約 3~4 週間で死亡するのに対し<sup>21)</sup>、本剤、PEG-ADA 投与によりそれぞれ 6 例中 6 例及び 5 例が生後 6 週齢まで生存し、いずれも生存率が向上した。

## (3) 作用発現時間・持続時間

[VII. 薬物動態に関する項目]参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法、(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血漿中濃度(国内データ:ADA 欠損患者)<sup>17)</sup>

国内の ADA 欠損症患者(2 例)に維持用量として本剤を 0.167 又は 0.233mg/kg を週 1 回反復筋肉内投与したとき、血漿中 ADA 活性のトラフ値は同一用量を連続 4~6 回投与した後におおむね定常状態を示した。定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりである。

国内 ADA 欠損症患者(2 例)	被験者 1	被験者 2
用量(mg/kg/週)	0.167	0.233
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol/h/mL}$ )	41.91	34.91
C <sub>trough</sub> ( $\mu\text{mol/h/mL}$ )	33.50	20.15
t <sub>max</sub> (h)	48.0	27.3
AUC <sub>t</sub> (h $\cdot\mu\text{mol/h/mL}$ )	6279.20	4430.89
k <sub>el</sub> (1/h)	0.0019	0.0031
t <sub>1/2</sub> (h)	359.59	226.61

<外国人データ><sup>18)</sup>

海外で PEG-ADA を投与していた ADA 欠損症患者(4 例)に本剤を 0.188~0.224mg/kg で週 1 回反復筋肉内投与したとき、血漿中 ADA 活性のトラフ値は同一用量を連続 6~9 回投与した後におおむね定常状態を示した。本剤投与開始後 9 週時点での薬物動態パラメータは下表のとおりである。

海外 ADA 欠損症患者の薬物動態パラメータ	
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol/h/mL}$ )	47.9 $\pm$ 10.0
C <sub>trough</sub> ( $\mu\text{mol/h/mL}$ )	34.1 $\pm$ 9.97
t <sub>max</sub> (h)	59.9 $\pm$ 13.9
AUC <sub>t</sub> (h $\cdot\mu\text{mol/h/mL}$ )	6880 $\pm$ 1450
k <sub>el</sub> (1/h)	0.00331 $\pm$ 0.00144
t <sub>1/2</sub> (h)	259 $\pm$ 161

平均値 $\pm$ 標準偏差(n=4)

## 2) 血漿中濃度の推移(国内データ:ADA 欠損患者)

国内の ADA 欠損症患者(2 例)に本剤を維持用量として 0.167mg/kg 又は 0.267mg/kg を週 1 回反復筋肉内投与したときの定常状態における血漿中 ADA 活性推移は図 10 のとおりである。

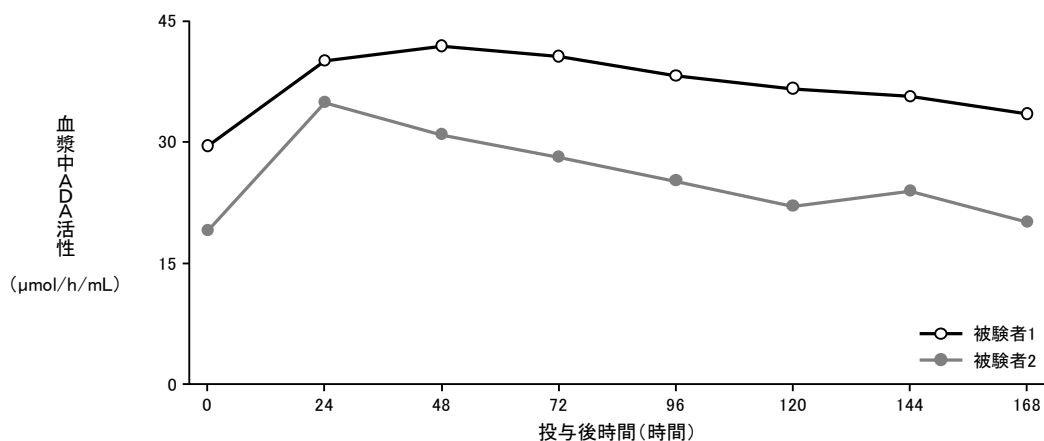


図 10 本剤を週 1 回反復投与した際の定常状態における血漿中 ADA 活性推移

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用」参照

## (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析法により本剤の薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし



## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤のタンパク質部分は、一般的なタンパク質の異化過程と同様に、小さなペプチド及び各アミノ酸へ代謝分解されることが考えられる。また高分子量の PEG は生体内で代謝されにくく、尿や胆汁中に排泄されることが報告<sup>24)</sup>されているため、代謝に関する検討は実施していない。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン、ネララビン	本剤がビダラビン、ネララビンの作用に影響を及ぼすおそれがある。本剤との併用は避けることが望ましい。	本剤の ADA 活性により、ビダラビン、ネララビンが代謝される。
ペントスタチン	ペントスタチンとの併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。本剤との併用は避けることが望ましい。	ペントスタチンの ADA 酵素の阻害により、本剤の効果が減弱するおそれがある。

#### (解説)

本剤の作用機序より、次の相互作用が推測された。本剤の主成分は ADA 酵素であるため、ADA の基質であるプリンヌクレオシドアナログ製剤や ADA 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は、相互作用を示す可能性がある。ビダラビン及びネララビンは ADA の基質であり、本剤との併用により、ビダラビンでは代謝促進による薬効の減弱の可能性が考えられる。また、ネララビンでは活性代謝物への代謝促進による薬効や副作用の増強の可能性が考えられる。また、ペントスタチンは ADA の強力な阻害剤であり、ペントスタチンと本剤を併用する場合は、本剤の薬効減弱に注意して本剤の投与量を調節する必要がある。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

承認時までの安全性評価対象 4 例において、副作用は認められなかった。

## (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(解説)

国内第 III 相臨床試験及び米国第 III 相臨床試験の安全性評価対象例に対する臨床成績結果より、本剤は重大な副作用は認められなかったため、設定していない。

## (3) その他の副作用

	頻度	頻度不明 <sup>注)</sup>
種類		
注射部位		注射部位不快感

注) 海外の臨床試験で認められている副作用は頻度不明とした。

(解説)

海外第 III 相試験で旧製剤が投与された 1 例を除く安全性評価対象 5 例において、副作用として注射部位不快感(1 例 7 件)が認められた。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当しない

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠している女性を対象とした臨床試験は実施していない。]
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[授乳婦又は動物を用いた乳汁移行試験を実施していない。]

(解説)

国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験では、妊婦、産婦、授乳婦等への投与経験はない。PEG-ADA 投与を受けていた ADA 欠損症患者で 2 例の妊娠成功例が報告されたが、PEG-ADA の催奇形性作用は報告されなかった。

ラットに本剤を妊娠 7～16 日目に反復筋肉内投与した結果、胎児に対する催奇形作用は認められなかった。

乳汁中の本剤の有無、授乳された児に対する影響又は母親の乳汁分泌に対する影響を評価する臨床及び非臨床乳汁移行試験は行っていない。授乳の発達上及び健康上の利益について、本剤が授乳される児に及ぼす有害作用の可能性と共に検討すること。

### 11. 小児等への投与

該当しない

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

薬剤調製時の注意:

- 1) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。
- 2) 他の製剤との混注は避けること。

適用上の注意の解説:

- 1) 本剤は保存剤を含んでいないため設定した。
- 2) 本剤は配合性試験を行っていない。本剤の pH 安定性を維持するため、希釈及び他の製剤との混注はしないこと。

### 15. その他の注意

本剤 0.167～0.4mg/kg/週を投与した国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、抗エラペグアダマーゼ IgM 抗体が 2/10 例に認められたが、有効性及び安全性への影響は認められていない。

(解説)

国内第Ⅲ相試験での安全性解析対象 4 例では、抗エラペグアダマーゼ抗体及び抗エラペグアダマーゼ IgM 抗体が認められなかった。米国第Ⅲ相試験で本剤が投与された 6 例では、抗エラペグアダマーゼ抗体は認められなかったが、抗エラペグアダマーゼ IgM 抗体が 2 例に認められた。

これまで抗体に起因する特異的な副作用や効果減弱は認められていない。しかし、抗体の発現により急速な ADA のクリアランスの変動が生じる可能性がある。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 副次的薬理試験

該当試験はない。

(3) 安全性薬理試験

該当試験はない。

(4) その他の薬理試験

該当試験はない。

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与量(U/kg) <sup>a)</sup>	性別及び動物数/群	概略の致死量(U/kg)
ラット/SD系	筋肉内	30、150	雌雄、10	> 150
イヌ/ビーグル	筋肉内	30、150	雌雄、5	> 150

a) 分光学的定量法による酵素活性を基に算出した投与量

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与期間	投与方法	投与量(U/kg) <sup>a)</sup>	無毒性量(U/kg)
ラット/SD系	4週間	筋肉内(3日又は4日おきの全9回投与)	0、30、100、300	300
イヌ/ビーグル	4週間	筋肉内(3日又は4日おきの全9回投与)	0、30、100、300	300

a) 分光学的定量法による酵素活性を基に算出した投与量

1) 本剤のラットにおける4週間反復投与及び4週間回復性試験

[方法]: 本剤をラット(SD、雌雄、投与開始時約8週齢)の各群10匹に、0(リン酸緩衝生理食塩水、以下PBS)、30、100及び300U/kg(1.2mL/kg)の投与量で4週間筋肉内投与(3日又は4日おきに計9回投与)した。検査は、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、トキシコキネティクス(血漿中ADA活性)及び抗エラペグアダマーゼ抗体測定を行った。また、各群雌雄5匹の回復群を設けて4週間の休薬による回復性を検討した。

[所見]: 本剤に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。トキシコキネティクスについて評価した結果、 $C_{max}$ 及びAUCは用量に応じて増加した。抗エラペグアダマーゼ抗体測定の結果、投与期間終了時又は回復期間終了時において多くの個体が抗エラペグアダマーゼ抗体陽性を示した。ラットに本剤を4週間反復筋肉内投与した場合の無毒性量は300U/kgであった。

## 2) 本剤のイヌにおける4週間反復投与及び4週間回復性試験

[方法]: 本剤をイヌ(ビーグル、雌雄、投与開始時約5又は6ヵ月齢)の各群3頭に、0(PBS)、30、100及び300U/kg(0.4mL/kg)の投与量で4週間筋肉内投与(3日又は4日おきに計9回投与)し、一般状態観察、心電図検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、トキシコキネティクス(血漿中ADA活性)及び抗エラペグアダマーゼ抗体測定を行った。また、各群雌雄2匹の回復群を設けて4週間の休薬による回復性を検討した。

[所見]: 本剤に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。トキシコキネティクスについて評価した結果、 $C_{max}$ 及びAUCは用量に応じて増加した。抗エラペグアダマーゼ抗体測定の結果、投与期間終了時又は回復期間終了時ににおいて多くの個体が抗エラペグアダマーゼ抗体陽性を示した。イヌに本剤を4週間反復筋肉内投与した場合の無毒性量は300U/kgであった。

## (3) 生殖発生毒性試験

## 1) 本剤のラットにおける胚・胎児発生に関する試験

[方法]: 本剤をラット(SD、雌、試験開始時約9~10週齢)の各群8匹に、0(PBS)、100(48)、300(143)及び500(238)U/kgの投与量で妊娠7~16日に反復筋肉内投与(0.9mL/kg、3日おきの全4回投与)し、母動物の生殖及び胚・胎児発生への影響を検討した。なお、高速液体クロマトグラフィーにより測定した酵素活性を基に算出した投与量(分光学的定量法による酵素活性に換算した場合の投与量)を、投与量として記載した。検査については、一般状態、体重、摂餌量、剖検、妊娠動物開腹検査(妊娠21日:黄体数、着床数、着床前胚損失率、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児を有する母動物数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎児の性比)、胎児検査(外表検査、内臓検査、骨格検査)、トキシコキネティクス(血漿中ADA活性)及び抗体測定(抗エラペグアダマーゼ抗体及び抗PEG抗体)を実施した。

[所見]: 母動物の生殖及び胚・胎児発生に本剤に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。トキシコキネティクスについて評価した結果、 $C_{max}$ 及びAUCは用量に応じて増加した。ラットにおける母動物の一般毒性及び生殖並びに胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも500(238)U/kgであった。

## (4) その他の特殊毒性

## 1) 不純物に関する試験

安定性試験 ( $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  (長期保存試験) 及び  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$  (加速試験)) において、PEG-rADA の不純物が継時的に増加することが確認されたため、不純物の安全性を評価する目的で本試験を行った。

[方法]: 不純物を含まない本剤又は 10% の不純物を含む本剤をラット (SD、雌雄、投与開始時 9 週齢) の各群 15 匹に、 $500\text{U}/\text{kg}$  の投与量で 4 週間反復筋肉投与 (週 2 回の全 8 回投与) した。対照群には媒体 (PBS) を同様の方法で投与した。検査については、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、トキシコキネティクス (血漿中 ADA 活性) 及び抗エラペグアデマーゼ抗体測定を行った。また、各群雌雄 5 匹の回復群を設けて 4 週間の休薬による回復性を検討した。なお、投与部位の病理組織学的検査のためのサンプリングが適切に実施されなかったため、投与部位の病理組織学的検査について各群雌雄 8 匹を用いて再試験を実施した。

[所見]: 不純物を含まない本剤及び 10% の不純物を含む本剤に関連した変化は認められなかった。トキシコキネティクスについて評価した結果、不純物を含まない本剤投与時の  $C_{\text{max}}$  及び AUC は、不純物を含む本剤投与時と同程度であった。また、抗エラペグアデマーゼ抗体測定の結果、抗エラペグアデマーゼ抗体陽性反応は、不純物を含まない本剤投与群と不純物を含む本剤投与群とで同程度であった。以上の結果、不純物含有の有無による毒性学的に意義のある差異は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤: 処方箋医薬品

注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分: 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間: 2年

### 3. 貯法・保存条件

貯法: 2～8℃で保存。

### 4. 薬剤取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

1. 外箱開封後は遮光して保存すること

2. 冷蔵(2～8℃)で保管し、凍結したものは使用しないこと

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

「VIII.14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

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。

本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

### 6. 包装

筋注 2.4mg: 1バイアル

### 7. 容器の材質

ゴム栓: ゴム

キャップ: アルミニウム

バイアル: ガラス(無色透明ガラス瓶)



## 8. 同一成分・同効薬

該当なし

## 9. 国際誕生年月日

2018年10月5日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

2019年3月26日

23100AMX00293000

## 11. 薬価基準収載年月日

2019年5月22日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

2019年3月から2029年3月(希少疾病用医薬品)

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レブコビ筋注 2.4 mg	1267426010101	3959421A1023	622674201

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) PEG-ADA の添付文書
- 2) Bollinger ME, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Schwarz K, Hershfield MS, Lederman HM Brief report: hepatic dysfunction as a complication of adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 1996; 334(21): 1367-71.
- 3) Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics.* 2009; 3: 349-358.
- 4) Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Hoenig M, Mahlaoui N, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceeding of the EBMT satellite workshop. *Clin Immunol.* 2007; 123(2): 139-147.
- 5) Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood.* 2009; 114: 3524-3532.
- 6) Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. *Semin Hematol.* 1998; 35(4): 291-298.
- 7) Hershfield MS. Combined immune deficiencies due to purine enzyme defects. In: *Immunologic Disorders in Infants & Children.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2004: 480-504.
- 8) Hershfield MS. Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2000; 20: 161-175.
- 9) Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, Melton AL, Schiff R, Hatem C, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med.* 1987; 316(10): 589-596.
- 10) Hershfield MS, Chaffee S, Sorensen RU. Enzyme replacement therapy with polyethylene glycol-adenosine deaminase in adenosine deaminase deficiency: overview and case reports of three patients, including two now receiving gene therapy. *Pediatr Res.* 1993; 33(1): S42-7.
- 11) Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: *the metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th. 2001: 2585-2625.
- 12) Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7th ed. NY: McGraw-Hill; 1995: 1725-1768.
- 13) Hilman BC, Sorensen RU. Management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency. *Ann Allergy.* 1994; 72(5): 395-403.
- 14) Kliegman RM. Primary combined antibody and cellular immunodeficiencies. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th. 2015: 1022-1032.
- 15) 未承認薬・適応外薬の要望書 (PEG-ADA).  
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-255.pdf>]
- 16) 未承認薬・適応外薬の要望書 (PEG-rADA).  
[<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000035157.pdf>]
- 17) 社内報告: 国内第 III 相試験 (ADA 欠損症患者)
- 18) 社内報告: 海外第 III 相試験 (ADA 欠損症患者)
- 19) Hershfield MS. Combined immune deficiencies due to purine enzyme defects. In: *Immunologic Disorders in Infants & Children.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2004: 480-504.
- 20) Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7th ed. NY: McGraw-Hill; 1995: 1725-1768.
- 21) Blackburn MR, Aldrich M, Volmer JB, Chen W, Zhong H, Kelly S, et al. The use of enzyme therapy to regulate the metabolic and phenotypic consequences of adenosine deaminase deficiency in mice. *J Biol Chem.* 2000b; 275: 32114-32121.
- 22) Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol.* 2012; 3: 265.
- 23) 社内報告: 免疫機能改善作用 (ADA 欠損マウス)
- 24) Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. *Drug Metab Dispos.* 2007; 35(1): 9-16.

2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

外国における販売状況

国名	米国
販売名	REVCovi <sup>®</sup> injection
会社名	Leadiant Biosciences, Inc.
剤形	単回投与バイアル溶液
規格	elapegademase-lvlrとして2.4mg/1.5mL(1.6mg/mL)
承認年月	2018年10月
効能・効果	成人及び小児の重症複合免疫不全症を伴うアデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)
用法・用量	<p>PEG-ADA から REVCovi<sup>®</sup>に移行する患者            患者の週1回のPEG-ADA投与量が不明である場合、又は患者の週1回のPEG-ADA投与量が30U/kg以下の場合、REVCovi<sup>®</sup>の推奨最小開始用量は0.2mg/kg、週1回筋肉内注射である。            患者の週1回のPEG-ADA投与量が30U/kgを超える場合、換算式を用いてREVCovi<sup>®</sup>の週1回投与量(mg/kg)を算出する。  <math display="block">\text{REVCovi}^{\text{®}} \text{ dose in mg/kg} = (\text{PEG-ADA dose in U/kg}) / (150)</math>           その後の用量は、ADA 活性トラフ値が30mmol/h/L未満、デオキシアデノシンヌクレオチド(dAXP)が0.02mmol/L以上、及び/又は患者の臨床評価に基づいて免疫機能回復が不十分である場合、0.033mg/kg/週の用量で増量しても良い。            週1回の総投与量は、1週間の反復筋肉内投与(MI)に分けることができる。</p> <p>PEG-ADA 未治療患者            REVCovi<sup>®</sup>の週1回の開始用量は0.4mg/kgであり、0.2mg/kgの週2回に用量を分けて、免疫機能が回復するまで最低12～24週間筋肉内投与する。その後、ADA 活性トラフ値を30mmol/h/L以上、dAXPトラフ値を0.02mmol/L未満に維持するように、及び/又は患者の臨床評価に基づく適切な免疫機能回復を維持するように、徐々に投与量を減量する。            至適な長期投与量及び投与スケジュールは、各患者について担当医師が個別に判断すべきであり、ADA 活性トラフ値、dAXPトラフ値、及び/又は患者の臨床状態に関する担当医師の医学的評価に基づいて調節することができる。</p>
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は筋肉内注射であるため、出血する可能性が高い患者(血小板減少症患者)に投与する場合は、患者の状態を十分に観察すること。</li> <li>・動脈又は神経の内部あるいは近くに注射しないように注意すること。定期的に注射部位を交換すること。</li> <li>・本剤は希釈してはならない、また、他の製剤との混注は避けること。</li> <li>・投与前に本剤の粒子状物質及び変色を目視で確認すること。本剤は無色澄明の液で、液に変色、混濁又は粒子状物質を認められた場合は廃棄すること。</li> <li>・凍らせないでください。凍結している可能性がある場合は、本剤を使用しないこと。冷蔵庫から取り出したら、本剤を30分間室温に戻してから投与すること。</li> <li>・振とうしないでください。</li> <li>・本剤はポリプロピレン製の注射器を用いて投与する。バイアルから溶液を25ゲージ以上の針で吸引すること。患者の年齢に応じて筋肉内投与に適した長さ及びゲージ針に交換してください。</li> <li>・本剤は、注射器調製直後に投与すること。</li> <li>・バイアルに残っている薬剤は直ちに廃棄すること。</li> </ul>

国内で承認された効能・効果、用法用量

効能・効果:「アデノシンデアミナーゼ欠損症」

用法・用量:「通常、エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)として0.2mg/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0.3mg/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0.2mg/kgを1週間に2回筋肉内注射することができる。」

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備 考

---

その他の関連資料

**TEIJIN** 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号  
資料請求先: メディカル情報グループ ☎ 0120-189-315