

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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

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
エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)筋注製剤

レブコビ®筋注2.4mg
Rvcovi® 2.4mg for intramuscular injection

剤形	注射剤(バイアル)	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 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(1.5 mL)中エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)2.4 mg	
一般名	和名 : エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名 : Elapegamase (INN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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
	販売開始年月日	2019年5月29日
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 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/	

商標 レブコビ®/Rvcovi® is the registered trademark of Unikeris Limited, Manchester, UK.

本IFは2022年5月改訂(第1版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 薬理作用	32

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	41
2. 薬物速度論的パラメータ	43
3. 母集団(ポピュレーション)解析	43
4. 吸収	43
5. 分布	43
6. 代謝	44
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45

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	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
7. 相互作用	47
8. 副作用	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	50

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験51
2. 毒性試験51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分55
2. 有効期間55
3. 包装状態での貯法55
4. 取扱い上の注意55
5. 患者向け資材55
6. 同一成分・同効薬55
7. 国際誕生年月日55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準
収載年月日、販売開始年月日55
9. 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56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその
内容56
11. 再審査期間56
12. 投薬期間制限に関する情報56
13. 各種コード56
14. 保険給付上の注意56

XI. 文献

1. 引用文献57
2. その他の参考文献58

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況59
2. 海外における臨床支援情報60

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報61
2. その他の関連資料61

略語表

略語	略語内容
ADA	アデノシンデアミナーゼ (Adenosine deaminase)
ADAGEN [®]	一般名:Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬(日本では未承認)。
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
BALF	気管支肺胞洗浄液
C _{max}	最高血漿中濃度、最高活性値
C _{trough}	反復投与時のトラフ値
dAXP	デオキシアデノシンヌクレオチド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
kel	消失速度定数
PBS	リン酸緩衝生理食塩水 (phosphate-buffered saline)
PEG	ポリエチレングリコール
PEG-ADA	「ADAGEN [®] 」 (一般名:Pegademase bovine)
PEG-rADA	「REVCovi [®] 」 (一般名:エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)、ADA 類縁体、筋注製剤)
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画書
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血中濃度到達時間

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、重篤な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「ADAGEN[®]」(一般名: 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^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14)}。

その後、Leadiant 社は、PEG で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「REVCovi[®]」[エラペグアデマーゼ (遺伝子組換え)、以下、本剤] を新たに開発した。本剤は、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、天然ウシ腸由来製品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より厚生労働省に対し PEG-ADA の開発要望書が提出され¹⁵⁾、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」(以下、検討会議) から開発要請が出された。その後、米国で新たに遺伝子組換え製剤である本剤の開発が進んでいたことから、日本先天代謝異常学会は本剤の開発を優先するように要望を切り替え¹⁶⁾、2014 年 1 月、検討会議において本剤の優先開発が決定された。帝人ファーマ株式会社 (以下、帝人ファーマ(株)) は、本剤の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、2014 年 1 月から Leadiant 社が免疫不全を伴う ADA 欠損症患者 6 例を対象に本剤の週 1 回筋肉内注射の非盲検非対照による第Ⅲ相試験を開始した。本剤は、米国で Leadiant 社が 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)」の効能又は効果で製造販売承認を取得した (現在、Chiesi USA, Inc. が製造販売している)。本邦では、本剤 (治験成分記号 STM-279) は、2016 年 3 月に「ADA 欠損症」の効能又は効果にて希少疾病用医薬品の指定を受けた。2016 年 3 月から ADA 欠損症患者 4 例を対象とした本剤の国内非盲検非対照第Ⅲ相試験 (STM-279-301 試験) を開始した。本剤は、「レブコビ[®]筋注 2.4 mg」として、帝人ファーマ(株) が 2019 年 3 月に「ADA 欠損症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、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。

(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

- (2) 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 例に対して本剤を投与し、有効性評価項目として、赤血球及び血中のデオキシアデノシンヌクレオチド(dAXP)トラフ値、血漿及び血清中の ADA 活性トラフ値を評価した。

(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

- (3) 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.5.(4)検証的試験」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、遺伝子組換え製剤(リコンビナント製剤)であり、有効成分であるエラペグアダマラーゼは、PEG で修飾した遺伝子組換えウシ ADA 類縁体(PEG-rADA)である。

(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	(「I.6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、「ADA 欠損症」を予定効能・効果として、2016 年 3 月 16 日に厚生労働省により、希少疾病医薬品の指定(指定番号: (28 薬)第 377 号)を受けている。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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】	【重要な情報不足】
なし	なし	長期使用における安全性
有効性に関する検討事項		
長期使用時の有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査(全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画
特定使用成績調査(全例調査)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レブコビ®筋注 2.4 mg

(2) 洋名

Revcovi® 2.4 mg 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)

Elapegademase (INN)

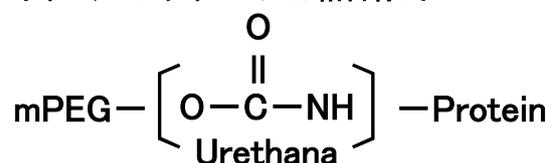
(3) ステム

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 ADA 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 : C₁₇₉₇H₂₇₉₅N₄₇₇O₅₄₄S₁₂(タンパク質部分)

分子量 : 約 115,000

Ⅱ.名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

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)

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(分解点)、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

pH : 6.8~7.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「IV.6. 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、定量法

確認試験法

- SDS ポリアクリルアミド電気泳動
- 液体クロマトグラフィー

定量法

- タンパク質含量 : 紫外可視吸光度測定法
- 生物活性 : 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状	無色澄明
外観	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.8~7.0

浸透圧比 : 約 1.3

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	レブコビ®筋注 2.4 mg	
有効成分	名称	エラペグアダマーゼ(遺伝子組換え) ^{注)}
	含量	1 バイアル中 2.4 mg
容量	1 バイアル中 1.5 mL	
添加剤	塩化ナトリウム 12.75 mg リン酸水素ナトリウム七水和物 12.70 mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 3.81 mg	

注) 本剤は大腸菌により産生した遺伝子組換えタンパク質である。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

エラペグアダマーゼ(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 1 μmol を生成する酵素量を1単位として測定。430 - 620 単位/mL

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物等

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存状態	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	規格内
加速試験	25±2℃	60±5%RH	—	ガラス製バイアル	6 ヶ月	3 ヶ月目で分解生成物の増加を認め規格外となった。
光安定性試験	25℃	成り行き	照射 ^{a)}	ガラス製バイアル	—	分解生成物の増加を認め規格外となった。
				ガラス製バイアル + 紙箱 ^{b)}	—	規格内
苛酷試験	-70℃	—	—	ガラス製バイアル	6 週	3 週間目で分解生成物の増加を認め規格外となった。

a) 総照度:120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー:200 W・h/m² 以上

b) 二次包装

<試験項目>

長期保存試験及び加速試験：性状、不溶性異物、含量、生物活性、比活性、確認試験、純度試験、不溶性微粒子、無菌

光安定性試験：性状、不溶性異物、含量、生物活性、比活性、純度試験

苛酷試験：確認試験、含量、生物活性、純度試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

筋注 2.4 mg :1 バイアル

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

アデノシンデアミナーゼ欠損症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(解説)

用法・用量は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、米国の添付文書(REVCOVI®)を考慮して設定した。なお、患者ごとに適切な ADA 活性の調節ができるように、「用法・用量に関連する注意の項」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を提示し、適切に投与されるよう設定している。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法・用量は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、米国の添付文書(REVCOVI®)を考慮して設定した。

国内第Ⅲ相試験では、本剤の用量は 0.067~0.2 mg/kg とし、週 1 回筋肉内注射し、規定時に 0.033 mg/kg で用量を増減する計画であった。国内第Ⅲ相試験の用量調節期(5 週間)では、同意取得時以前 60 日間以内に PEG-ADA による治療を受けていない患者は、PEG-ADA の添付文書に準じて 1 回目の本剤の投与は 0.1mg/kg、2 及び 3 回目は 0.133mg/kg を投与し、4 回目以降は以下のいずれかの用量変更基準に該当する場合に用量が増減された。PEG-ADA*による治療を受けていた患者は PEG-ADA と等価の本剤の用量から開始された。なお、用量調節期において、被験者の合併症又は ADA 欠損症に関連する臨床症状(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、赤血球中 dAXP をより短期間で低下させることが重要であり、用量が十分でないと治験責任医師が判断した場合、用量を変更することが許容された。重篤な状態にある被験者に対しては、用量調節期の用量は、0.4 mg/kg/週を最大とした。用量が 0.2 mg/kg/週を超える場合、連日投与を避け間隔を空けて週 2 回に分けて投与された。

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

<用量調節期の用量変更基準>

- ① 赤血球中dAXP*が0.02 $\mu\text{mol/mL}$ を超える
- ② 血清中ADA活性が1,100 U/L未満
- ③ 肺炎や下痢などの臨床症状の発現、不変、悪化又は免疫機能や肝機能などの臨床検査値の変動、異常値
- ④ 安全性への懸念

*：赤血球中dAXP測定結果が入手できない場合、血中dAXPの結果を使用することを許容した。

また、用量維持期(16週間)では、維持用量 (0.067~0.2 mg/kg) で投与された。用量維持期の4回目、8回目又は12回目の投与後、以下のいずれかに該当する場合、5回目、9回目又は13回目の用量変更の必要性が判断された。治験責任医師が、増量が必要と判断し、赤血球中 dAXP* 0.02 $\mu\text{mol/mL}$ 以下、血清中 ADA 活性 1,100 U/L 以上が達成できない場合、0.233 mg/kg 以上の用量の投与が許容された。

<用量維持期の用量変更基準>

- ① 直近2回の赤血球中dAXP*が0.02 $\mu\text{mol/mL}$ を超える
- ② 直近2回の血清中ADA活性が1,100 U/L未満
- ③ 肺炎や下痢などの臨床症状の発現、不変、悪化又は免疫機能や肝機能などの臨床検査値の変動、異常値
- ④ 安全性への懸念

*：赤血球中dAXP測定結果が入手できない場合、血中dAXPの結果を使用することを許容した。

国内第III相試験の結果、ADA欠損症患者(4例)に筋肉内注射した。評価期(用量調節期+用量維持期)を完了した被験者(3例)の開始用量はそれぞれ0.1、0.2、0.167 mg/kg/回、用量維持期の最終投与時用量は0.167、0.267、0.233 mg/kg/回であった。また、その後の継続投与期の最終観察時用量は、継続投与期では0.167、0.3、0.233 mg/kg/回であった。評価期を完了した被験者3例は血清中ADA活性値の増加、血中dAXP値の低下が認められ、安全性に問題は認められなかった。なお、同意取得時以前60日間以内にPEG-ADAによる治療を受けず漸増投与した患者は1例であった。漸増投与をしなかった2例の用量調節期の開始時用量は0.167、0.2 mg/kg/回であった。漸増投与をしなかった当該2例の用量調節期において、安全性に問題は認められなかった。

海外第III相試験では、PEG-ADA と等価の本剤の用量から開始して、週 1 回筋肉内注射した。連続する 2 回以上の評価において、下記の場合、用量を調節することとした。なお、用量の調節は 4 週間に 1 回までとされた。

- ① 赤血球中dAXPが0.02 $\mu\text{mol/mL}$ を超える
- ② 血漿中ADA活性が15 $\mu\text{mol/h/mL}$ 未満

PEG-ADA：一般名 Pegademase bovine、米国で承認されているADA欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

海外第III相試験の結果、ADA 欠損症患者 (6 例) に筋肉内注射した。評価フェーズを完了した 3 例では開始用量から評価フェーズ時の用量はそれぞれ 0.188、0.224、0.2 mg/kg /回であり、血漿中 ADA 活性値の増加、赤血球中 dAXP 値の維持が認められ、安全性に問題は認められなかった。

これらの結果から、漸増投与を必要とする懸念は少なく、投与開始時より通常用量として 0.2 mg/kg/回を投与し、より速やかに ADA 活性を増加させ dAXP 濃度を低下させることが適切であると考えられた。

国内第III相試験では、PEG-ADA は 30 U/kg 1 回を週 2 回投与されている実績を踏まえ、重篤な状態である患者に対し最大 1 回 0.2 mg/kg を週 2 回投与することを許容した。国内第III相試験に登録された重篤な状態であった被験者 1 例(乳児)に、1 回 0.2 mg/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。重篤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最大 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した。

以上のことから、本剤は漸増投与のための開始用量を規定するのではなく、ADA 活性、臨床検査値及び臨床症状に応じて適宜増減することが適切と判断され、「通常、エラペグアダマラーゼ(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。」とした本用法及び用量が設定された。

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[17.1.1、17.1.2 参照]

(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、用法及び用量に関連する注意に設定した。

- ① 直近2回の赤血球中dAXP*が0.02 µmol/mLを超える
- ② 血清中ADA活性が1,100 U/L未滿
- ③ 肺炎や下痢などの臨床症状の発現、不変、悪化又は免疫機能や肝機能などの臨床検査値の変動、異常値
- ④ 安全性への懸念

*: 赤血球中 dAXP 測定結果が入手できない場合、血中 dAXP の結果を使用することを許容した。

V. 治療に関する項目

7.2 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。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

PEG-ADA では重篤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 $\mu\text{mol/h/mL}$ に上昇させ、赤血球中 dAXP トラフ値を 0.02 $\mu\text{mol/mL}$ 以下に低下させるため、30 U/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 0.2 mg/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篤な状態であった被験者1例(乳児)に、1回 0.2 mg/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。

以上のことから、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 0.2 mg/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0.4 mg/kg)を投与するように用法及び用量に関連する注意に設定した。

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN[®]」(日本では未承認)。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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 ^{a)} 投与方法 投与期間	対象患者 ^{b)}	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:0.1 mg/kg 用量調節 0.067~ 0.2 mg/kg (0.233 mg/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 回目の用量を決定した。

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

b) 製造販売承認申請時点での評価対象被験者数

V. 治療に関する項目

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 ^{a)}	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	本剤 PEG-ADA 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 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

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

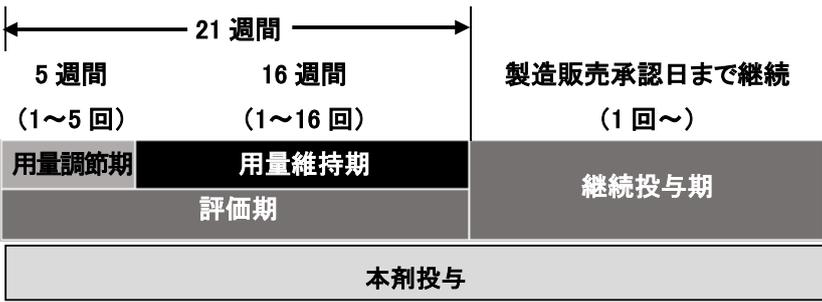
該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第 III 相臨床試験¹⁷⁾

項目	内容
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した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
試験方法	<p>【投与方法】 本剤を週 1 回筋肉内注射。用量は 0.067~0.2 mg/kg とし、規定時に 0.033 mg/kg で用量を増減した。</p> <p>①評価期: 用量調節期と用量維持期で構成される。</p> <p>1) 用量調節期: 本剤を週 1 回、計 5 回投与した。 PEG-ADA 未治療*の場合は 0.1 mg/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た。 * : 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</p> <p>2) 用量維持期 : 本剤を週 1 回、計 16 回投与した。 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*¹、血清中 ADA 活性*²、臨床症状、臨床検査値、安全性を考慮して判断した。 *1: 直近 2 回で 0.02 μmol/mL を超えた場合 *2: 直近 2 回で 1,100 U/L 未満の場合</p> <p>②継続投与期: 評価期を終了後、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した。</p>  <p>The diagram illustrates the trial timeline. A horizontal arrow at the top indicates a total duration of 21 weeks. This period is divided into two segments: a 5-week 'Dose Adjustment Period' (labeled '5 週間 (1~5 回)') and a 16-week 'Maintenance Period' (labeled '16 週間 (1~16 回)'). Below these, a shaded bar represents the 'Evaluation Period' ('評価期'), which encompasses both the 5-week and 16-week periods. To the right of the 16-week period, another shaded bar represents the 'Continuation Period' ('継続投与期'), labeled '製造販売承認日まで継続 (1 回~)'. A large shaded bar at the bottom, labeled '本剤投与' (Drug Administration), spans the entire duration from the start of the 5-week period to the end of the continuation period.</p>
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 投与の有無は問わない) 有効性解析対象集団 : 4 例 薬物動態解析対象集団 : 2 例 安全性解析対象集団 : 4 例

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN[®]」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

項 目	内 容
主な選択基準	<p>①及び②を満たす患者を選択した。</p> <p>①ADA欠損症と診断された患者 過去に遺伝子診断によりADA欠損症と診断された患者、又は治験責任医師が臨床症状及びADA活性によりADA欠損症と診断した患者。</p> <p>②治験責任医師が酵素補充療法を必要と判断した患者</p>
主な除外基準	<p>以下の項目のいずれかに該当する患者は除外した。</p> <p>① 重度の血小板減少症(血小板数が50×10^9個/L未満)の患者</p> <p>② 妊娠又は授乳中の患者</p> <p>③ 妊娠可能な女性のうち、同意取得時から継続投与期の終了時までの間、コンドームを用いた適切な避妊の合意が得られない患者</p> <p>④ その他、治験責任医師又は治験分担当医師が不適格と判断した患者</p>
評価項目	<p>本治験では、主要評価項目は設定しない。</p> <p>評価項目として、①有効性評価、②安全性評価、③薬物動態評価を実施した。</p> <p><有効性評価> 赤血球中dAXPTラフ値、血中dAXPT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)</p> <p><安全性評価> 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</p> <p><薬物動態評価> 血漿中ADA活性</p>
解析計画	<p>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した。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った。連続変数については記述統計量を算出し、カテゴリー変数については該当被験者数の集計を行った。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った。薬物動態に関しては、必要な薬物動態パラメータの算出も行った。</p>

PEG-ADA：一般名 Pegademase bovine、米国で承認されているADA欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

■ 被験者の背景

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

被験者4例のうち性別は男性が2例及び女性が2例、年齢は15歳未満が2例及び15歳以上が2例、同意取得時以前60日間のPEG-ADAの使用歴は、治療歴有が2例、治療歴無が2例であった。

用量調節期は全4例が完了したが、用量維持期に1例が呼吸不全による死亡により治験の中止となり、他の3例が用量維持期(評価期)を完了した。

	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

PEG-ADA: 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

■ 有効性評価

● dAXPのトラフ値

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 $\mu\text{mol/mL}$ 以下で推移した。

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 $\mu\text{mol/mL}$ 以下で推移した。

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 ($\mu\text{mol/mL}$)	投与前	0.125	<0.002	-	-
	21 週後	<0.002	<0.002	-	-
血中 dAXP トラフ値 ($\mu\text{mol/mL}$)	投与前	0.0952	0.000407	0.0107	0.0293
	21 週後	0.00167	0.00114	0.00449	0.00189**

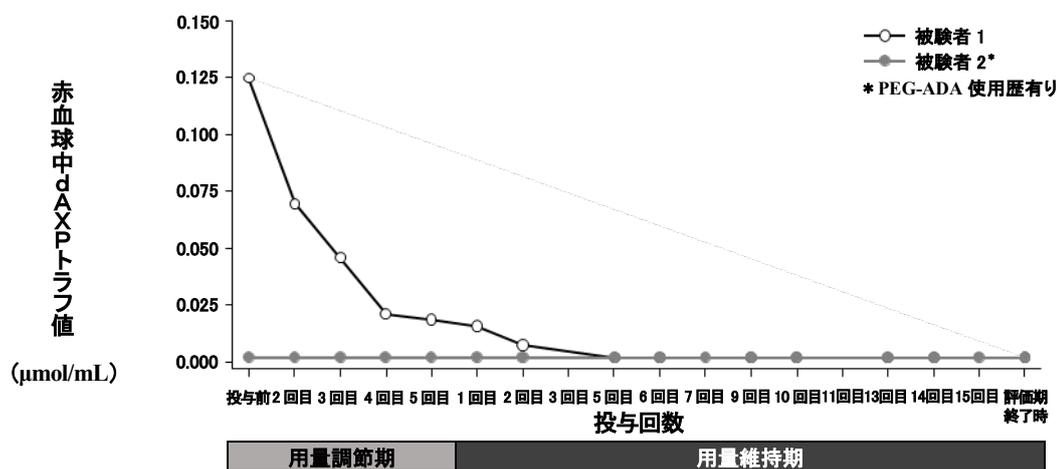
* : 1 例は投与開始時から全身状態が不良であったため、0.2 mg/kg/回を週 2 回投与し、投与開始 107 日目に中止した。

** : 投与開始 98 日目の値

投与前 : スクリーニング時

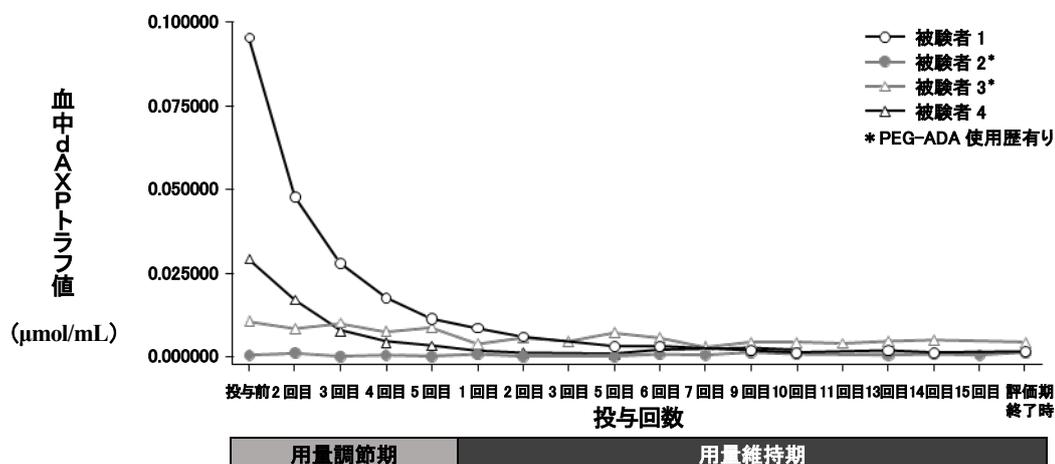
21 週後 : 評価期終了時(投与開始 148 日目)又は中止時

赤血球中 dAXP トラフ値の推移 (n=2)



V. 治療に関する項目

血中 dAXP トラフ値の推移 (n=4)



● ADA活性のトラフ値

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 $\mu\text{mol/h/mL}$ 以上で推移した。

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 1,100 U/L 以上を維持した。残り 1 例は評価期中に 1,100 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 950~1,000 U/L で推移した。

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*
血漿中 ADA 活性トラフ値 ($\mu\text{mol/h/mL}$)	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	1,550.6	998.7	1,482.0	1,451.2**

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

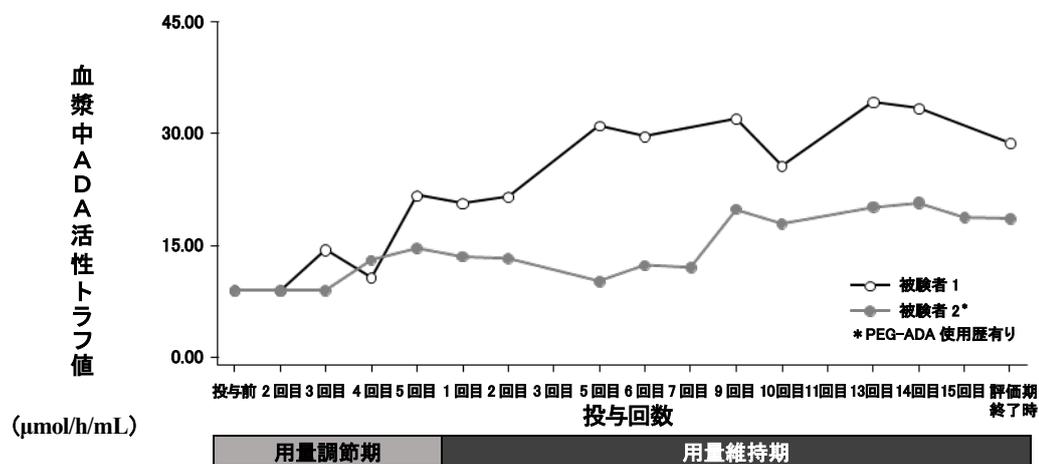
** : 投与開始 98 日目の値

投与前 : スクリーニング時

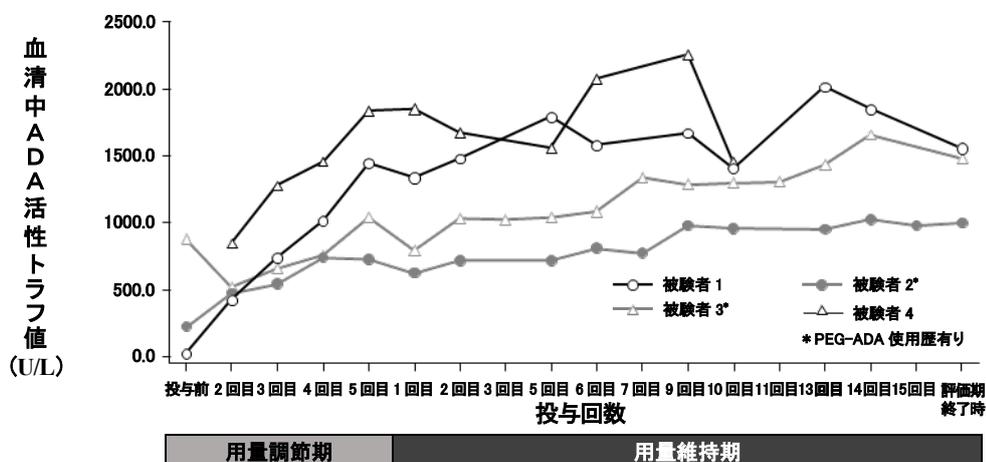
21 週後 : 評価期終了時 (投与開始 148 日目) 又は中止時

V. 治療に関する項目

血漿中 ADA 活性トラフ値の推移 (n=2)



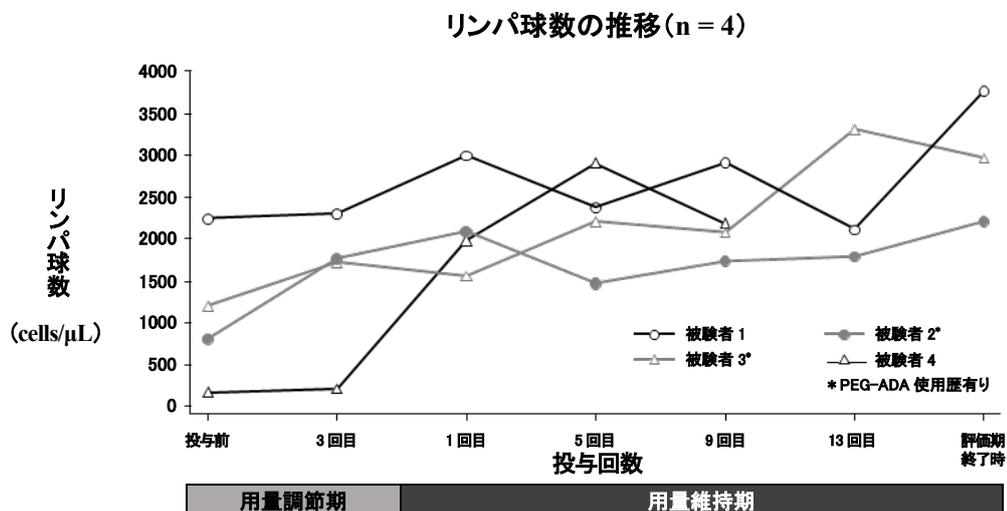
血清中 ADA 活性トラフ値の推移 (n=4)



V. 治療に関する項目

■免疫機能

リンパ球数の推移は、以下のとおりであった。



V. 治療に関する項目

■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 (32 U/kg)	有り (28 U/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				
		5 週	0.167			
	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 ^{a)}		0.167 (80 回)	0.26 (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 週後		<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 週後	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	1,550.6	998.7	1,482.0	1,451.2*	
リンパ球数 (cells/μL)	投与前	2,236	798	1,201	165	
	21 週後	3,774	2,204	2,955	2,180*	

* 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。

PEG-ADA: 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

■ 安全性評価

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。また、有害事象による投与中止例は認められなかった。

本試験において、本剤による副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

②海外第 III 相臨床試験¹⁸⁾

項目	内容
目的	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した。
試験デザイン	非盲検、非対照、一方向クロスオーバー
試験方法	<p>【投与方法】</p> <p>①導入フェーズ</p> <p>PEG-ADA を少なくとも 3 週間 7 日ごとに筋肉内注射した。</p> <p>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 μmol/mL 以下及び ADA 活性トラフ値 15 μmol/h/mL 以上を 2 週間維持できた場合、本剤を投与した。</p> <p>②評価フェーズ</p> <p>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した。切り替え時は導入期の PEG-ADA の投与量から本剤投与量を換算し、その用量を 21 週間投与した。</p> <p>本剤用量 (mg/kg) = PEG-ADA 用量 (U/kg) × 1mg 本剤/150 U PEG-ADA</p> <p>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した。</p> <p>③維持フェーズ</p> <p>評価期完了後、本剤投与開始後 22 週より維持期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した。</p> <p>【用法・用量の設定根拠】</p> <p>導入期の 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。</p> <p style="text-align: center;"> 3週間以上 21週間 第1コホートの3例が 4年間投与されるまで </p> <p style="text-align: center;"> 導入フェーズ 評価フェーズ 維持フェーズ </p> <p style="text-align: center;"> PEG-ADA投与 本剤投与 </p>
対象	<p>安全性解析例数：6例</p> <p>有効性解析例数：6例</p>

PEG-ADA：一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」（日本では未承認）。

V. 治療に関する項目

項 目	内 容
主な選択基準	① 免疫不全を伴うADA欠損症と診断された患者 ② PEG-ADAによる治療中で、臨床症状が安定している患者。過去に遺伝子治療を受けた、又は造血幹細胞移植を受けたがPEG-ADA治療を必要とする患者は適格である。PEG-ADAの投与量が治験開始前に少なくとも6か月間、安定している者。 ③ PEG-ADA導入フェーズ中に下記のいずれも満たす者 <ul style="list-style-type: none"> ●PEG-ADAの導入期中、血漿中ADA 活性トラフ値≥ 15 mmol/L/h ●血中のトラフサンプルにおいて、赤血球中dAXP ≤ 0.02 mmol/L ④ 患者又は両親/保護者から同意を取得できる者。
主な除外基準	① 免疫抑制剤治療を必要としている自己免疫疾患患者 ② スクリーニング期間中、中和抗-PEG-ADA抗体を認めた患者 ③ 重度の血小板減少症(血小板数 $< 50 \times 10^9$ 個/L) ④ 現在、免疫不全を伴うADA欠損症のための他の治療プロトコールを実施している患者 ⑤ 治験開始30日以内に、治験薬を投与する他の治験に参加している者 ⑥ 本治験期間中に遺伝子治療が予定されている者 ⑦ 治験責任医師がこの治験への参加が不適切と判断した者 ⑧ 1週間1回、PEG-ADA又は本剤の投与ができない者、希望しない者 ⑨ この治験実施計画書の規定を遵守することができない者 ⑩ 妊娠している女性 ⑪ 授乳中の女性 ⑫ FDAが承認した避妊方法を行っていない妊娠の可能性のある女性
評価項目	<主要評価項目> 評価期以降、15、17、19、21 週の赤血球中 dAXP トラフ値 $0.02 \mu\text{mol/mL}$ 以下 (解毒代謝)を達成した被験者の割合 <副次評価項目> ①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 ②有害事象、他覚所見、臨床検査値、免疫原性 ③血漿中 ADA 活性

PEG-ADA：一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

項 目	内 容
解析計画	<p>被験者のベースラインをコントロールとして評価した。</p> <p><有効性の解析></p> <p>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、記述統計量を算出した。</p> <p><安全性の解析></p> <p>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、重症度を要約した。重篤な有害事象は表に要約した。臨床検査値は時期毎、治療群毎に要約し異常値をリストした。免疫原性は抗体検査の結果を要約した。免疫原性、PK 及び毒性との関連性を検討した。</p>

V. 治療に関する項目

■ 被験者の背景

男性 4 例及び女性 2 例を試験に組入れ、本剤を投与した。2 例を除く全例が生後 1 年以内に免疫不全を伴う ADA 欠損症の診断を受けていた。組入れ時の PEG-ADA の用量は 28~88 U/kg/週 の範囲であった。

	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	ばら色糞粒疹、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) [†]	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	750 U/週を 3 週間投与	1,500 U/週を 4 週間投与	1,350 U/週を 10 週間投与 続けて 1,575 U/週を 3 週間投与	750 U/週を 2 週間投与 続けて 1,470 U/週を 3 週間 2,940 U/週を 4 週間投与	1,500 U/週を 5 週間投与 (中止) 1,500 U/週を 9 週間投与	2,000 U/週を 5 週間投与
本剤の投与量・投与期間 ^{a)}	8 日目まで、5 mg/週を 2 週間投与	10 mg/週を 115 週間投与	10.2 mg/週を 106 週間投与	19.6 mg/週を 110 週間投与	10 mg/週を 15 週間投与	13.3 mg/週を 8 週間投与
(mg/kg/回)	0.292	0.188	0.224	0.2	0.209	0.285

[†] 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)

PEG-ADA: 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN[®]」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

■ 有効性評価

評価期、15、17、19、21 週の赤血球中 dAXP トラフ値 0.02 $\mu\text{mol/mL}$ 以下(解毒代謝)を達成した被験者の割合を評価した。

本剤の 21 週投与時までの評価期を完了した 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 mg/kg/回で、副次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 $\mu\text{mol/mL}$ 以下であった。

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 $\mu\text{mol/h/mL}$ 以上で推移した。

投与開始時から 21 週までの赤血球中 dAXP 及び ADA 活性

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 15 週後	35.5	33.1	43.3
	本剤投与開始 17 週後	32.3	27.6	29.9
	本剤投与開始 19 週後	34.1	32.0	26.1
	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 $\mu\text{mol/h/mL}$)

PEG-ADA: 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

V. 治療に関する項目

免疫機能については、本剤投与完了例 3 例のリンパ球数及びリンパ球サブセットは以下のとおりであった。

投与開始前からのリンパ球及びリンパ球サブセット

生化学検査	測定時期	被験者 1	被験者 2	被験者 3
総リンパ球数 ($\times 10^9$ /L)	本剤投与開始前	0.57	0.52	1.71
	本剤投与開始 21 週後	0.73	0.99	1.76
	本剤投与開始 60 週後	1.03	0.76	2.23
	本剤投与開始 86 週後	0.70	1.40	2.26
CD3 ($\times 10^9$ /L)	本剤投与開始前	0.42	0.29	1.43
	本剤投与開始 21 週後	0.53	0.56	1.52
	本剤投与開始 60 週後	0.78	0.46	1.82
	本剤投与開始 86 週後	0.50	0.84	1.82
CD4 ($\times 10^9$ /L)	本剤投与開始前	0.16	0.22	0.24
	本剤投与開始 21 週後	0.25	0.37	0.30
	本剤投与開始 60 週後	0.36	0.31	0.47
	本剤投与開始 86 週後	0.20	0.58	0.41
CD8 ($\times 10^9$ /L)	本剤投与開始前	0.23	0.11	1.14
	本剤投与開始 21 週後	0.26	0.18	1.22
	本剤投与開始 60 週後	0.40	0.15	1.45
	本剤投与開始 86 週後	0.28	0.28	1.33
CD19 ($\times 10^9$ /L)	本剤投与開始前	0.030	0.138	0.070
	本剤投与開始 21 週後	0.076	0.285	0.052
	本剤投与開始 60 週後	0.107	0.206	0.131
	本剤投与開始 86 週後	0.054	0.347	0.193

■ 安全性評価

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 例とも評価期へ移行し、3 例は評価期を完了して維持期中である。残り 3 例のうち 2 例は現在評価期中で、1 例は評価期中に投与中止になった。

PEG-ADA 投与の導入期では 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。

本剤投与の評価期及び維持期では、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。

本試験における副作用と判断されたものは 6 例中 2 例に、注射部位疼痛 (1 例 2 件) 及び注射部位不快感 (1 例 7 件) であった。

V. 治療に関する項目

なお、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。

PEG-ADA: 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(全例調査)(実施中)

ADA 欠損症患者に対し、本剤の使用実態下での有効性及び安全性に関する情報を収集して検討し、適正に使用するための情報を得る。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

PEG-ADA

一般名:Pegademase bovine*

*:米国で承認されている ADA 欠損症治療薬 ADAGEN® (日本では未承認)。

注意 : 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

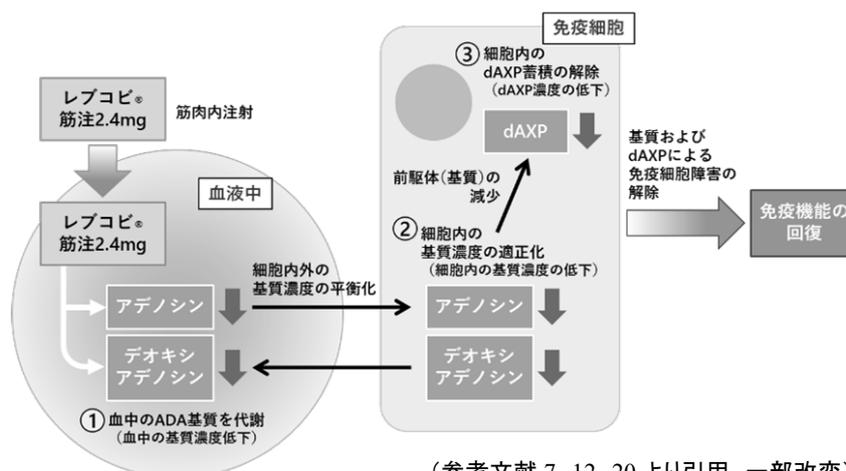
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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 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^{7,12)}。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¹⁹⁾。

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^{12,20)}。

本剤による細胞毒解除のメカニズム



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績²¹⁾

1) 血中 ADA 活性上昇作用(マウス)

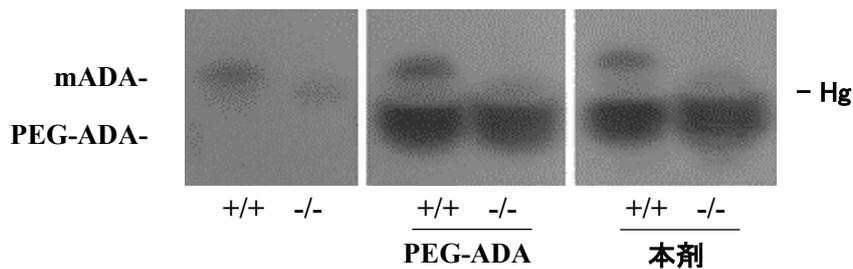
<方法>

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 5 U 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。

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)



+/+: ADA 野生型マウス、 -/- : ADA 欠損マウス
PEG-ADA: 投与薬剤由来の ADA
mADA : mouse ADA (個体由来の ADA)

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

VI. 薬効薬理に関する項目

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、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5 U 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($\mu\text{mol/h/mL}$) ^{a)}
ADA ^{+/+} マウス、無処置群	1.17 \pm 0.15
ADA ^{-/-} マウス、無処置群	0.02 \pm 0.01
ADA ^{-/-} マウス、PEG-ADA 投与群	46.5 \pm 8.21
ADA ^{-/-} マウス、本剤投与群	64.3 \pm 7.91

+/: ADA 野生型マウス、 -/- : ADA 欠損マウス
各群 6~8 例

a) : 平均値 \pm 標準誤差

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 気管支肺胞洗浄液(BALF)中アデノシン濃度増加抑制作用(マウス)

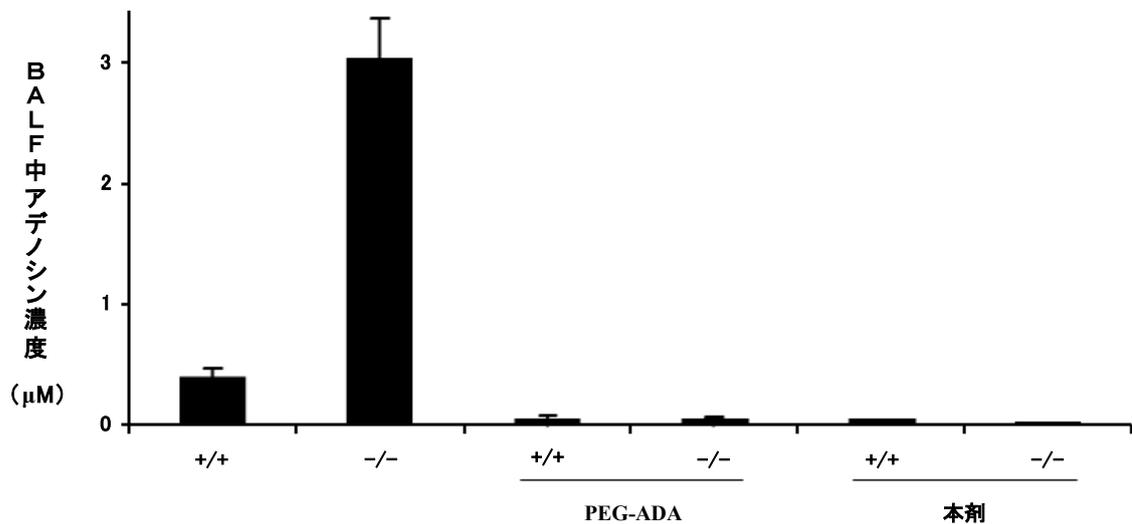
<方法>

生後 18 日目の ADA 欠損マウス及び ADA 野生型マウスに、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5 U 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 投与による BALF 中アデノシン濃度は図 2 のとおりであり、また、各投与量(0.5~5 U の範囲)における BALF 中アデノシン濃度抑制作用は図 3 のとおりであった。

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

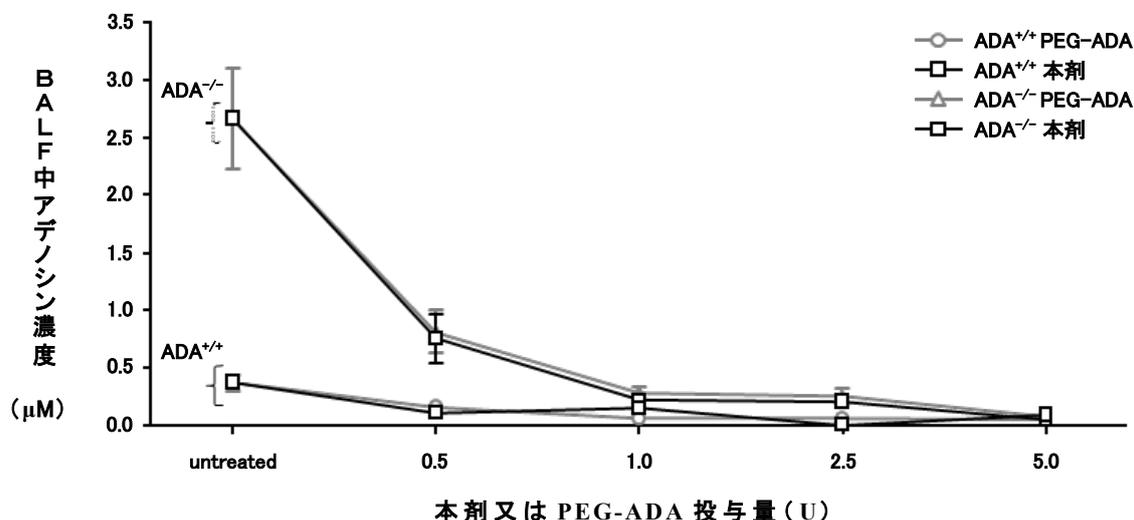


+/+: ADA 野生型マウス、-/-: ADA 欠損マウス
平均値±標準誤差、各群 6 例

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」
(日本では未承認)。

VI. 薬効薬理に関する項目

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)



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

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、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5 U 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。

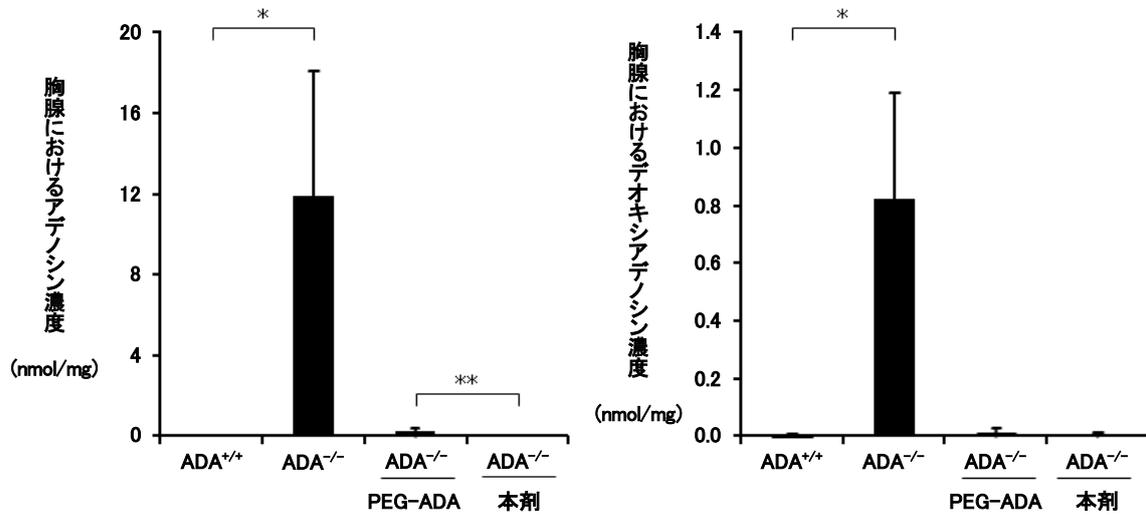
<結果>

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、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た。なお、本剤又は PEG-ADA 投与による結果は、図 4,5,6,7 のとおりであった。

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

VI. 薬効薬理に関する項目

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



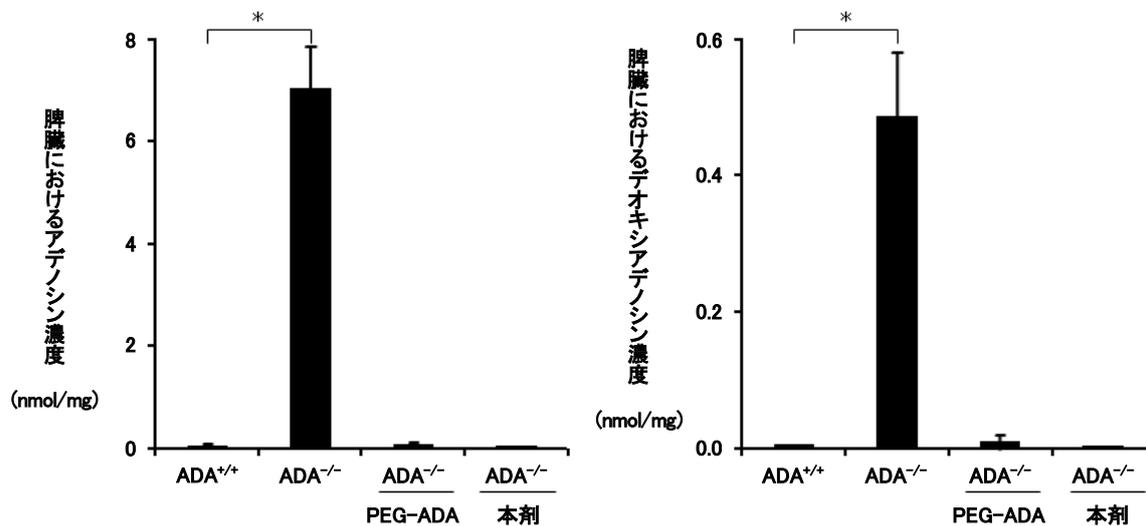
+/+ : ADA 野生型マウス、 -/- : ADA 欠損マウス

平均値±標準誤差、各群 5~10 例

* : P<0.05 (ADA^{+/+}群に対する Mann-Whitney 検定)

* * : P<0.05 (ADA^{-/-} PEG-ADA 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



+/+ ; ADA 野生型マウス、 -/- ; ADA 欠損マウス

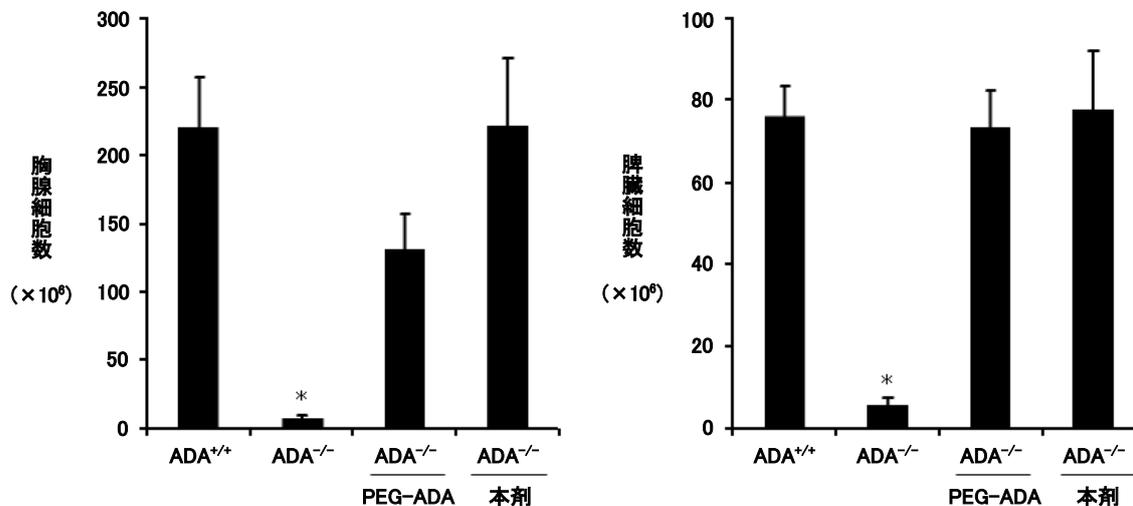
平均値±標準誤差、各群 5~10 例

* : P<0.05 (ADA^{+/+}群に対する Mann-Whitney 検定)

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

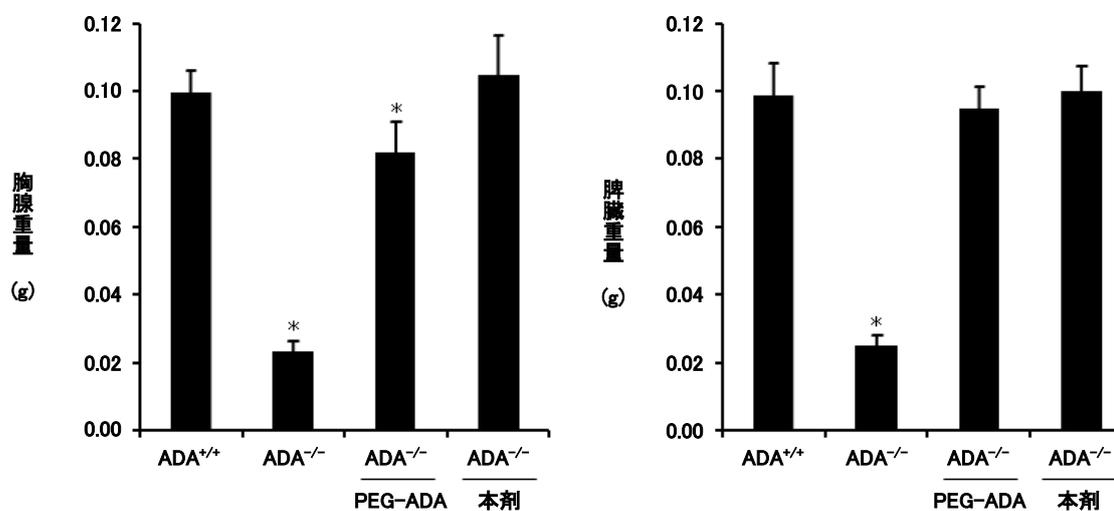
VI. 薬効薬理に関する項目

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



+/+ : ADA 野生型マウス、 -/- : ADA 欠損マウス
 平均値±標準誤差、各群 5~8 例
 * : P<0.05 (ADA+/+群に対する Mann-Whitney 検定)

図 7. ADA 欠損マウス胸腺及び脾臓重量減少抑制作用



+/+ : ADA 野生型マウス、 -/- : ADA 欠損マウス
 平均値±標準誤差、各群 7~10 例
 * : P<0.05 (ADA+/+群に対する Student の t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

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)

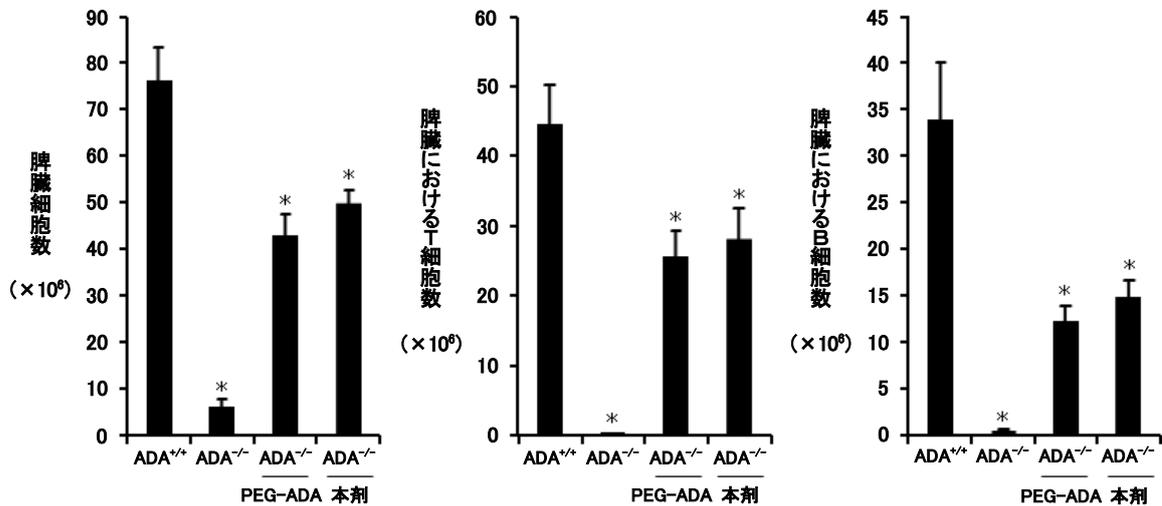
<方法>

生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5 U 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 週間まで、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 β 、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た。なお、本剤又は PEG-ADA 投与による結果は図 8 のとおりであった。

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



+/: ADA 野生型マウス、-/: ADA 欠損マウス

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 19 から引用

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

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 体重減少抑制作用(マウス)

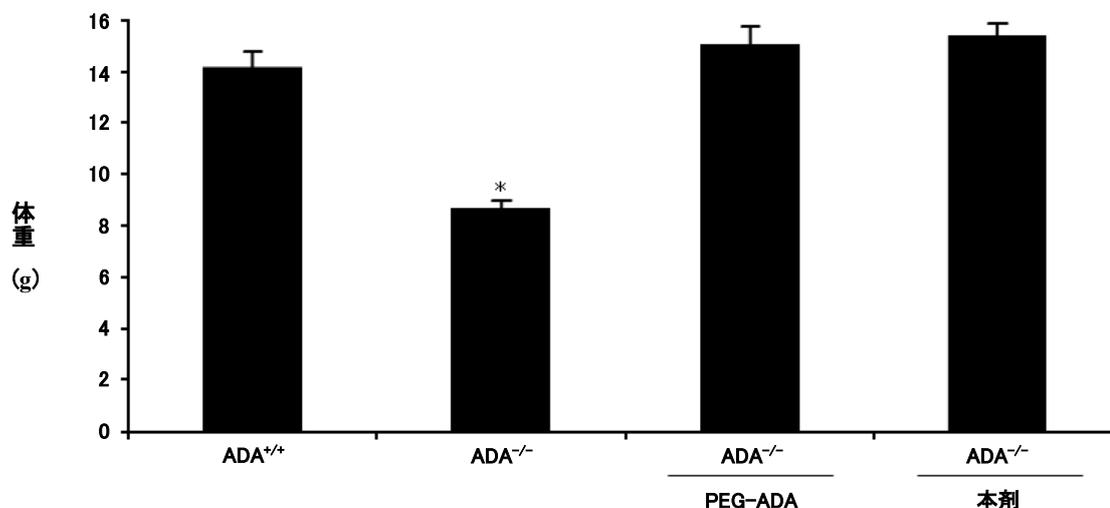
<方法>

生後 1 日目の ADA 欠損マウスに、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5 U 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なかった(図 9)。

図 9 . ADA 欠損マウスにおける体重減少抑制作用



+/: ADA 野生型マウス、-/-: ADA 欠損マウス
平均値±標準誤差、各群 14~21 例
*: P<0.05 (ADA^{+/+}群に対する Student の t 検定)

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、本剤又は PEG-ADA のそれぞれ 5 U 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¹⁹⁾、本剤又は PEG-ADA 投与によりそれぞれ 6 例中 6 例又は 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。

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

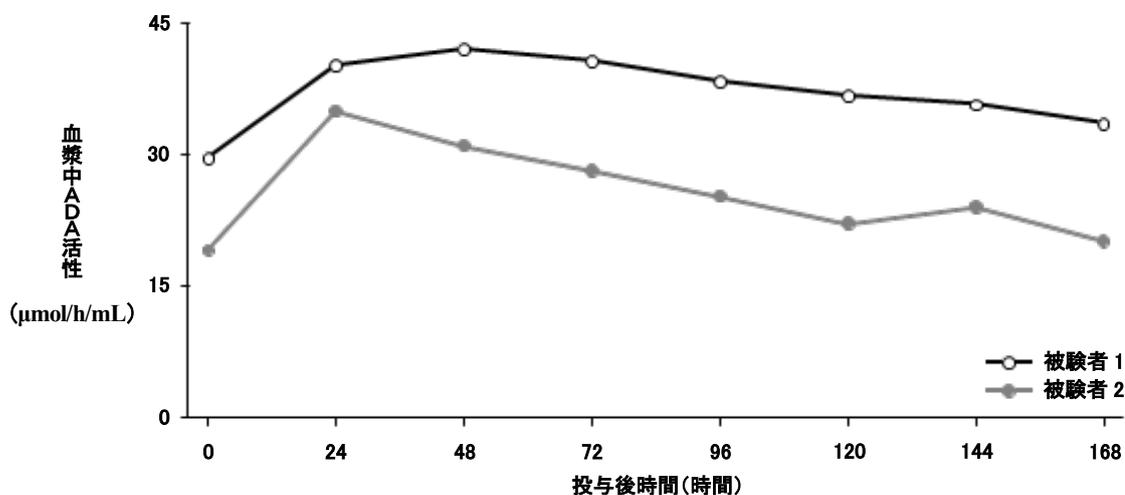
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与時の血漿中 ADA 活性(国内データ:ADA 欠損症患者)¹⁷⁾

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 0.233 mg/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。(「V. 治療に関する項目」の項参照)

定常状態における1投与間隔での血漿中 ADA 活性推移を下図に示した。薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、血漿中 ADA 活性はエラペグアダマーゼ濃度を ADA 活性値として表記した。用量 0.167 mg/kg(用量維持期投与 6 回目)の 1 例及び、0.233 mg/kg(用量維持期投与 12 回目)の 1 例の血漿中 ADA 活性は、投与後 48.0 及び 27.3 時間で最高活性値(C_{max})に達し、半減期は 359.59 及び 226.61 時間(約 15 及び 9 日)であった。

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



<投与量>

被験者 1:0.167 (mg/kg/週)

被験者 2:0.233 (mg/kg/週)

VII. 薬物動態に関する項目

定常状態における血漿中 ADA 活性推移の薬物動態パラメータ

国内 ADA 欠損症患者	被験者 1	被験者 2
用量 (mg/kg/週)	0.167	0.233
C _{max} (μmol/h/mL)	41.91	34.91
C _{trough} (μmol/h/mL)	33.50	20.15
t _{max} (h)	48.0	27.3
AUC _τ (h·μmol/h/mL)	6,279.20	4,430.89
k _{el} (1/h)	0.0019	0.0031
t _{1/2} (h)	359.59	226.61

<外国人データ>¹⁸⁾

海外で PEG-ADA を投与していた ADA 欠損症患者 (4 例) に本剤を 0.188~0.224 mg/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。

定常状態における血漿中 ADA 活性の薬物動態パラメータ

海外 ADA 欠損症患者の薬物動態パラメータ	
C _{max} (μmol/h/mL)	47.9 ± 10.0
C _{trough} (μmol/h/mL)	34.1 ± 9.97
t _{max} (h)	59.9 ± 13.9
AUC _τ (h·μmol/h/mL)	6,880 ± 1,450
k _{el} (1/h)	0.00331 ± 0.00144
t _{1/2} (h)	259 ± 161

平均値±標準偏差 (n=4)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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と考えられる。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²²⁾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(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(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。

(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。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。
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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
種類 \ 頻度	頻度不明
注射部位	注射部位不快感

(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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 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。
14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

(解説)

14.1.1 本剤は保存剤を含んでいないため設定した。

14.1.2 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤 0.167～0.4 mg/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 抗体は認められなかった。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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²³⁾

動物種/系統	投与方法	投与量(U/kg) ^{a)}	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²⁴⁾

動物種/系統	投与期間	投与方法	投与量(U/kg) ^{a)}	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300 U/kg(1.2 mL/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。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

<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 300 U/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 ヶ月齢)の各群 3 頭に、0(PBS)、30、100 及び 300 U/kg(0.4 mL/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 300 U/kg であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁵⁾

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(0.9 mL/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、HPLC 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(7) その他の特殊毒性²⁶⁾

不純物に関する試験

安定性試験(5±3℃(長期保存試験)及び25±2℃/60±5%RH(加速試験))において、本剤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 U/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。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_{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、抗エラペグアダマーゼ抗体測定の結果、抗エラペグアダ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)}

注) : 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

2年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること

20.2 冷蔵(2～8℃)で保管し、凍結したものは使用しないこと

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : なし

くすりのしおり : あり

その他患者向け資材 : アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症の患者さんご家族へ

<参照先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018年10月5日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レブコビ®筋注 2.4 mg	2019年3月26日	23100AMX00293000	2019年5月22日	2019年5月29日

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

10年:2019年3月26日～2029年3月25日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レブコビ®筋注 2.4 mg	3959421A1023	3959421A1023	1267426010101	622674201

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) PEG-ADA の添付文書
- 2) Bollinger ME、 et al.: N Engl J Med. 1996; 334(21): 1367-1371.(PMID: 8614422)
- 3) Booth C、 et al.: Biologics. 2009; 3: 349-358.(PMID: 19707420)
- 4) Booth C、 et al.: Clin Immunol. 2007; 123 (2): 139-147.(PMID: 17300989)
- 5) Gaspar HB、 et al.: Blood. 2009; 114 (17): 3524-3532.(PMID: 19638621)
- 6) Hershfield MS、 Semin Hematol. 1998; 35 (4): 291-298.(PMID: 9801258)
- 7) Hershfield MS、 Immunologic Disorders in Infants & Children. 5th ed. Philadelphia、 PA: Elsevier Saunders; 2004: 480-504.
- 8) Hershfield MS、 Immunol Allergy Clin North Am. 2000; 20: 161-175.
- 9) Hershfield MS、 et al.: N Engl J Med. 1987; 316 (10): 589-596.(PMID: 3807953)
- 10) Hershfield MS、 et al.: Pediatr Res. 1993; 33 (1): S42-47.(PMID: 8433874)
- 11) Hershfield MS、 et al.: The metabolic and molecular bases of inherited disease、 8th. 2001: 2585-2625.
- 12) Hershfield MS、 et al.: 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、 et al.: Ann Allergy. 1994; 72 (5): 395-403.(PMID: 8179225)
- 14) Kliegman RM. 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).
- 17) 社内報告:国内第 III 相試験(ADA 欠損症患者)、2019、(2019 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 18) 社内報告:海外第 III 相試験(ADA 欠損症患者)、2019、(2019 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 19) Blackburn MR、 et al.: J Biol Chem. 2000; 275 (41): 32114-32121.(PMID: 10908569)
- 20) Sauer AV、 et al.: Front Immunol. 2012; 3: 265.(PMID: 22969765)
- 21) 社内報告:免疫機能改善作用(ADA 欠損マウス)、2019、(2019 年 3 月 26 日承認、CTD 2.6.2.2)
- 22) Webster R、 et al.: Drug Metab Dispos. 2007; 35 (1): 9-16.(PMID: 17020954)
- 23) 承認時評価資料 : 単回投与毒性試験(2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.2)
- 24) 承認時評価資料 : 反復投与毒性試験(2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 25) 承認時評価資料 : 生殖発生毒性試験(2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.6)
- 26) 承認時評価資料 : 不純物に関する試験(2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.8.1)

XI. 文献

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

国名	米国
販売名	REVCOVI® injection
会社名	Leadiant Biosciences、 Inc.
剤形	単回投与バイアル溶液
規格	elapegamase-lvlr として 2.4 mg/1.5 mL (1.6 mg/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®に移行する患者</p> <p>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 30 U/kg 以下の場合、REVCOVI®の推奨最小開始用量は 0.2 mg/kg、週 1 回筋肉内注射である。</p> <p>患者の週 1 回の PEG-ADA 投与量が 30 U/kg を超える場合、換算式を用いて REVCOVI®の週 1 回投与量 (mg/kg) を算出する。</p> $\text{REVCOVI}^{\circledR} \text{ dose in mg/kg} = (\text{PEG-ADA dose in U/kg}) / (150)$ <p>その後の用量は、ADA 活性トラフ値が 30 mmol/h/L 未満、デオキシアデノシンヌクレオチド (dAXP) が 0.02 mmol/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、0.033 mg/kg/週の用量で増量しても良い。</p> <p>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</p> <p>REVCOVI®の週 1 回の開始用量は 0.4 mg/kg であり、0.2 mg/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 30 mmol/h/L 以上、dAXP トラフ値を 0.02 mmol/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。</p> <p>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>

XII. 参考資料

注意事項	<ul style="list-style-type: none">・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。・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。・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。・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。・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。・振とうしないでください。・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。・本剤は、注射器調製直後に投与すること。・バイアルに残っている薬剤は直ちに廃棄すること。
------	--

2023 年 3 月時点

PEG-ADA : 一般名 Pegademase bovine、米国で承認されている ADA 欠損症治療薬「ADAGEN®」(日本では未承認)。

本邦における効能・効果、用法及び用量は下記のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

アデノシンデアミナーゼ欠損症

6. 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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

<患者向け資料>

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症の患者さんとご家族へ

<参照先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ