

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本先天代謝異常学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ポリエチレン・グリコール包埋ウシ由来アデノシン・デアミナーゼ (PEG-ADA)</p>
	<p>販売名</p>	<p>アダジェン (ADAGEN®)</p>
	<p>会社名</p>	<p>Sigma-tau Pharmaceuticals, Inc (米国)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本先天代謝異常学会、小児免疫不全研究会 日本小児科学会 (選定理由) 疾患が先天性代謝異常症のため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬      <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対する酵素補充療法</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>7日毎に筋肉注射。1回目は10U/kg、2回目は15U/kg、3回目は20U/kg。通常維持量は1週間に20U/kg。必要時1週間に5U/kgの追加可。1回最大量は30U/kg。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p>	

<p>準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ADA 欠損症は重症複合免疫不全症に分類される疾患で、根治療法である造血幹細胞移植が行われない限り、早期のうちに死に至る疾患である。ただ、HLA が一致したドナーが見つかる確率はおよそ 30%程度であり、その場合、HLA 不完全一致の造血幹細胞移植が行われるが、その成功率は 50%と極めて低い。また、近年、患者造血幹細胞を用いた遺伝子治療が欧米を中心に行われるようになってきたが、いまだ実験的な医療の範疇を超えず、実施できる機関は限られる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ADAGEN®はウシ由来の ADA であり、治療としては酵素補充療法 (Enzyme Replacement Therapy: ERT) である。この他に製剤が存在しないため、その代替えはない。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1469 1382 2045"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>ADAGEN (Sigma-tau Pharmaceuticals, Inc)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対する酵素補充療法</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>7日毎に筋肉注射。1回目は 10U/kg、2回目は 15U/kg、3回目は 20U/kg。通常維持量は 1週間に 20U/kg。必要時 1週間に 5U/kg の追加可。1回最大量は 30U/kg。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	ADAGEN (Sigma-tau Pharmaceuticals, Inc)	効能・効果	アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対する酵素補充療法	用法・用量	7日毎に筋肉注射。1回目は 10U/kg、2回目は 15U/kg、3回目は 20U/kg。通常維持量は 1週間に 20U/kg。必要時 1週間に 5U/kg の追加可。1回最大量は 30U/kg。	備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																			
米国	販売名 (企業名)	ADAGEN (Sigma-tau Pharmaceuticals, Inc)																		
	効能・効果	アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対する酵素補充療法																		
	用法・用量	7日毎に筋肉注射。1回目は 10U/kg、2回目は 15U/kg、3回目は 20U/kg。通常維持量は 1週間に 20U/kg。必要時 1週間に 5U/kg の追加可。1回最大量は 30U/kg。																		
	備考																			
英国	販売名 (企業名)																			
	効能・効果																			
	用法・用量																			

		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・	

		用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			
ガイドライ			

		ンの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2011年9月9日、PubMedにおいて「adenosine deaminase deficiency」+「enzyme replace replacement therapy」で検索すると40程度の文献が抽出できたが、この中で純粋に無作為化比較試験及び薬物動態試験等に当たる文献は見つからなかった。総説に類するもの8文献を(2)に示す。なお、下記の米国添付文書の和訳は別紙として提出する。

Adagen [package insert]. Gaithersburg, MD: Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.; 2011. (文献1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics*. 3: 349-358, 2009. (文献2)

### 要約

アデノシン・デアミナーゼ欠損症(ADA)は、免疫不全、成長障害および同化作用異常を特徴としたプリン代謝異常症である。ADAの不足は、細胞性免疫及び液性免疫の両方の欠陥を引き起こす疾患で、早期のうちに造血幹細胞移植を行わなければ致命的になりうる。他の治療法として、牛由来のADAを使用する酵素補充療法がある。PEG-ADAは世界中で150人以上の患者に使用され、代謝的解毒と免疫機能の回復が期待される。ただ、長期にわたる免疫能の改善は不明である。この論文ではPEG-ADAの薬物動態学、免疫の再構成、全身性疾患に対する影響および治療の副作用について検討し、さらにはERTを受ける患者の長期転帰を調査して、ADA-SCID患者におけるPEG-ADAの役割について議論する。

- 2) Gaspar HB, Aiuti A, Porta F et al. How I treat ADA deficiency. *Blood* 114: 3524-3532, 2009. (文献3)

### 要約

アデノシン・デアミナーゼ欠損症は、重症複合型免疫不全(ADA-SCID)の原因となるプリン代謝異常症である。根治療法は造血幹細胞移植であり、早期に行わない限り、患者は致死的になる。ただ、他のSCIDと異なり、ADA欠損症は2つの他のオプションが可能であり、その一つがポリエチレングリコールにて包埋されたウシ由来のADAであり、他方が患者造血幹細胞を用いた遺伝子治療である。ただ、現在まで大規模なデータ集積が行われておらず、その治療方針の決定は困難となっている。我々は現在、利用可能な情報を下に調査を行い、その情報をもとに治療のガイドラインを提案する。第一の選択は血縁によるHLA一致の造血幹細胞移植であり、高い生存率および優れた免疫の回復が期待できる。ただ、HLAが一致しない移植では治療成績が不良で、その場合は他の選択肢が考慮され、酵素補充療法は長期間にわたる患者のフォローアップを必要とし、遺伝子治療に関しては白血病などの潜在的な危険性を考慮しなければならない。

- 3) Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Mahlaoui N, Cavazzana-Calvo M, Aiuti A, Gaspar HB. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceeding of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol* 123(2): 139-147, 2007. (文献4)

### 要約

アデノシン・デアミナーゼ欠乏は、重症複合型免疫不全(SCID)に結びつく免疫系の異常で、その原因はプリン・サルベージ経路の障害である。ADA-SCIDに対する治療法は造血幹細胞移植、酵素補充療法および遺伝子治療で、3つの治療法に関する治療成績は限られる。そこで、このシンポジウムはヨーロッパと米国における主な研究者から貴重な経験を集めるために行われた。HLAが一致した血縁ドナーからの移植は最適であるが、適合非血縁ドナーや半一致の移植では治療成績がそれぞれ63%および50%まで下がる。PEG-ADAは、移植が行えない症例や病状を安定させる目的で使用され、現時点で世界中の150人以上の患者が使用している。全体として大多数の患者が臨床的な改善を見た。ただ、長期にわたる免疫の回復は難しく、免疫グロブリンの補充を必要とする例も多くいた。遺伝子治療はヨーロッパの2カ所で行われ、9人の患者からその安全性や有効性が証明された。ただ、いずれの治療においても、長期追跡調査から認識の異常、神経学的な異常および聴覚科学の異常に関する非免疫学の問題が生じる。

4) Russell CS, Clarke LA. Recombinant proteins for genetic disease. Clin Genet 55(6): 389-394, 1999. (文献5)

要約

分子生物学の時代は、遺伝病用治療学を生成することができる強力なツールの開発に結びついた。ヒト疾病のための「遺伝子治療」の開発に、現在、重点が置かれているが、組換え型タンパク質の生産および有効性での開発は短期で遺伝病により本質的な影響を及ぼす。組み換えのタンパク質の臨床評価は、遺伝子ベースの治療の最初の「原理の証拠」として役立つ、この分野の進歩を促進する。具体例は重症複合免疫不全のアデノシン・デアミナーゼ欠損症に対する牛由来ADA、あるいはゴーシェの疾病に対するglucocerebrosidaseの使用である。臨床試験におけるこれらの2つの酵素置換政権の成功は、これらの病気の遺伝子ベースの治療開発にとって大きな推進力となった。

5) Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. 35(4): 291-298, 1998. (文献6)

要約

アデノシン・デアミナーゼ欠乏は重症複合型免疫不全疾病の最初に認識された疾患である。過去25年にわたって、免疫不全における代謝異常の機序は解明され、また、その臨床症状も広く報告されるようになった。ADA遺伝子の同定によりそのタンパク構成が決定され、その結果、酵素補充療法や遺伝子治療への新しいアプローチの第一歩となった。ポリエチレングリコール包埋ウシ由来ADAは造血幹細胞移植の適応とならない患者に対して使用され、その有効性を発揮した。ただ、その値段は極めて高価である。遺伝子治療もPEG-ADAを受け取る患者の中で調査され、その結果、T細胞遺伝子治療が行われた。ただ、この治療によるだけでは完全な免疫能の回復は認められなかった。これは、レトロウイルス・ベクターの造血幹細胞への低い遺伝子導入効率による。

6) Hilman BC, Sorensen RU. Management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency. Ann Allergy 72(5): 395-403, 1994. (文献7)

要約

ADA欠損症の根治治療はHLAが一致した造血幹細胞移植である。ただ、これらドナーが見つからない場合は、HLA不適合移植か酵素補充療法を考慮する必要があるが、前者の場合、治療成績は決して良いものではない。PEG-ADAの使用は状態の悪い患者に対して行うことができる。PEG-ADAは、通常入院期間を短縮できるが、長期療法には非常にお金がかかり、患者の体重が増えることで、その費用は増大してゆく。ただ、PEG-ADAはADA欠損症患者に対して重篤な副作用もなく、また、治療効果も高いことが示されているが、管理医療と医療保険制度改革の現在の時代の長期療法のための費用によりこの治療の継続が危険にさらされるかもしれない。

7) 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 33(1 Suppl):S42-7; discussion S47-8, 1993. (文献8)

要約

過去の6年における29名のADA欠損症患者がPEG-ADAにて治療された。このPEG-ADAはウシ由来であり、その投与後から患者血漿のADAの動態、治療効果、およびPEG-ADAに

対する抗体を評価した。この研究は、北アメリカ、ヨーロッパおよびオーストラリアの免疫学者および臨床医と共同で行われた。実際、PEG-ADAを受けた後、遺伝治療を受けた患者がいたが、それら患者はいまだPEG-ADAを使用している。

8) Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med.* 16: 589-596, 1987. (文献9)

#### 要約

我々は、ポリエチレングリコールにて包埋したウシ由来アデノシン・デアミナーゼにて2名のADA欠損症患者を治療した。使用する酵素は筋肉内に注射され、その後急速に吸収されて、48〜72時間の半減期をもって血漿中で維持した。投与した量は体重あたりおよそ15Uで、正常コントロールと比較して2〜3倍の血漿アデノシン・デアミナーゼ値を維持した。アデノシン・デアミナーゼ欠損症による代謝産物はほとんど完全に代謝された。また、赤血球中でアデノシン・ヌクレオチドは増加し、deoxyadenosineは0.5パーセント未満まで減少した。赤血球および骨髄細胞中のS-adenosylhomocysteine値は増加した。副作用は観察されなかった。患者Tリンパ球は試験管内で刺激に対して著しく反応し、臨床的には感染症の予防ならびに体重の増加を認めた。この結果から、我々は、効能、便宜および安全性の見地から、PEG-ADAがADA欠損症の治療法として赤血球輸液より好ましいと結論する。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

- 1) 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. (文献10)
- 2) Hershfield MS and Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: *the metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup>. 2585-2625. (文献11)
- 3) Buckley RH. Primary combined antibody and cellular immunodeficiencies. In. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17<sup>th</sup>. 695-700. (文献12)

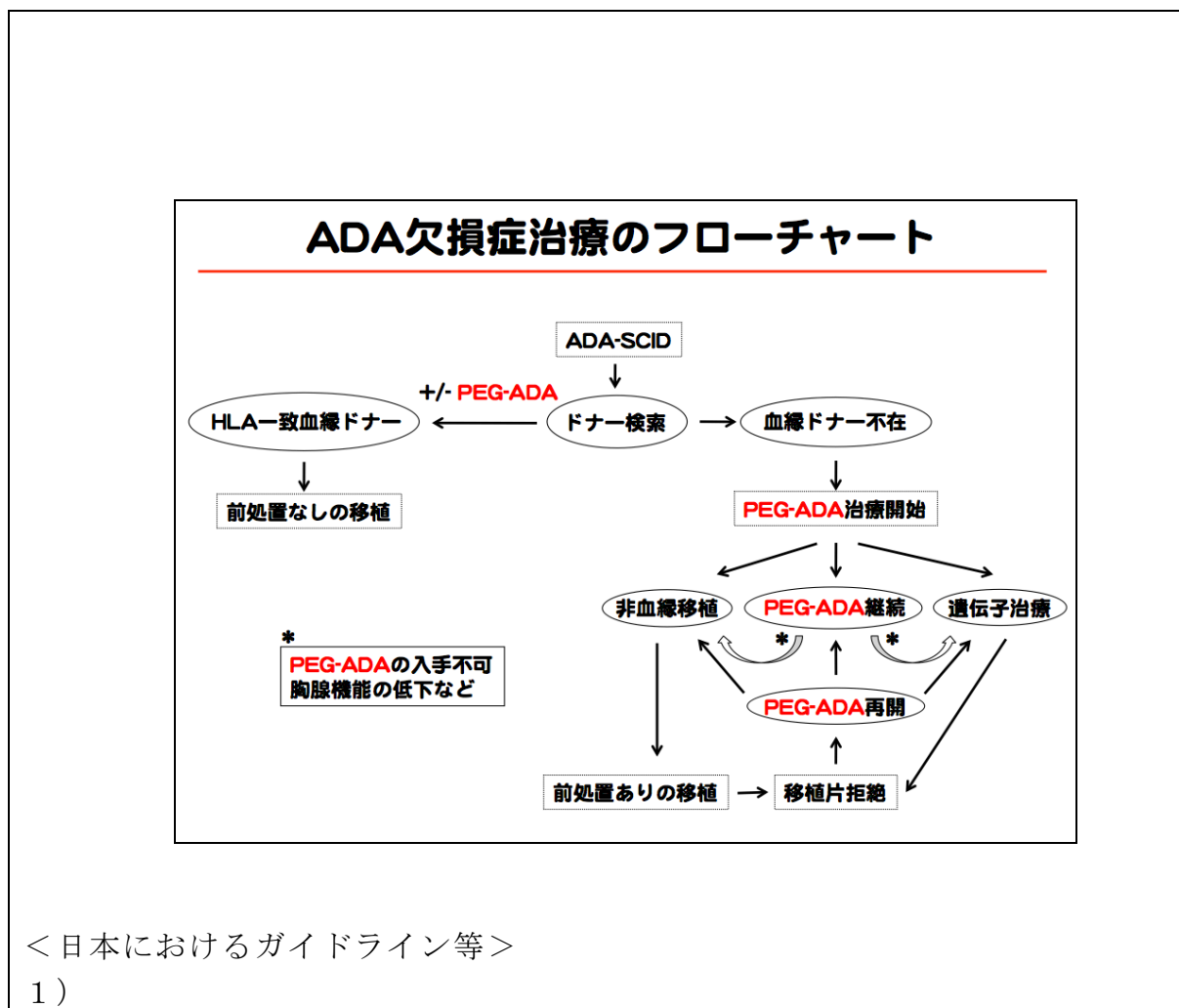
上記教科書においてADA欠損症に対する治療法としてHLA一致ドナー不在の場合PEG-ADAの有効性が示されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <海外におけるガイドライン等>

Gasparらより以下のようなADA欠損症に対する治療ガイドラインのスキーマが提唱されている。(文献3)





(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1) 北海道大学小児科にて1993年～2003年まで使用（1名、2000年より2名）
- 2) 国立成育医療研究センターにて2010年より使用（1名）

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

米国の添付文書の記載を参考に、以下のように考える。

ADAGENによる酵素補充療法の対象はADA欠損症患者のうち、HLA一致ドナーが不在で造血幹細胞移植の実施が難しい症例や造血幹細胞移植、時に造血幹細胞遺伝子治療の成績が思わしくなかった症例であり、投与開始時期はADA欠損症の診断のついた段階であり、出生当初からの使用も可能である。その効果に関しては、ADAGEN投与により全身状態の改善（体重増加、消化器症状の改善）ならびに免疫能の改善が認められる。

<要望用法・用量について>

米国の添付文書の記載を参考に、以下のように考える。

ADAGENは週一回で筋肉注射され、初回投与は体重あたり10U、副作用等を確認しながら2回目は15U、3回目は20Uと漸増していく。維持量は体重あたり20Uを週一回投与する。また、必要に応じて体重あたり5Uを増加させ、最大投与量を体重あたり週30Uと

する。維持量の決定に際しては、血漿 ADA 活性値が 15～35 $\mu\text{mol/hr/mL}$ 、赤血球 dATP が 0.005～0.015 $\mu\text{mol/hr/mL}$  以下、全赤血球のアデニン核酸濃度が 1%以下で維持されるような投与量とする。ただ、維持量を決定するには、検査値のみではなく、継続して患者の免疫機能や臨床症状に留意する必要がある。

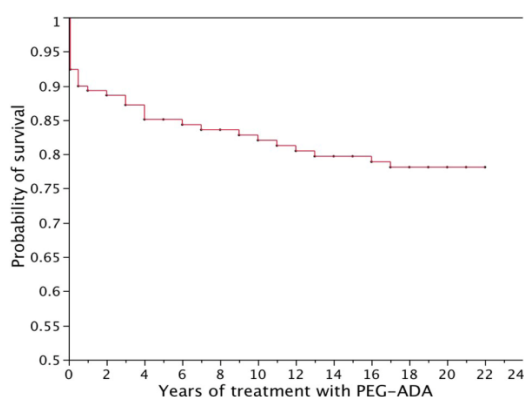
< 臨床的位置づけについて >

原発性免疫不全症である ADA 欠損症の唯一の根治療法は、HLA 一致造血幹細胞移植であるが、適当なドナーが見つかる可能性はおよそ 30%と低く、また、置換される細胞が血液系以外の細胞であるため、全身の解毒が追いつかず、移植によっても完全な臨床症状の改善は望めない場合がある。また、最近ではレトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療も行われてはいるが、いまだ遺伝子治療自体が最先進医療の範疇に属するため、各医療機関で容易には行うことはできない。

これに対し ADAGEN は 1990 年に米国 FDA により ADA 欠損症に対して治療薬として承認され、欧州においては compassionate use (人道的使用) されている。

米国の Hershfield が 1986 年から 2008 年までの米国を含む 20 カ国、185 名の ADA 欠損症患者の ADAGEN 使用状況をまとめている (文献 3) が、それによると ADAGEN は HLA 一致ドナーがない、あるいは遺伝子治療の準備を進めている期間の最初の治療法として選択され、また、造血幹細胞移植や遺伝子治療の不成功例に対しても使用されている。このことはほぼ全ての ADA 欠損症患者に対し、何らかの形で ADAGEN が使用されることを意味している。

使用開始時期は 70%が 1 歳前であり、15%が 1～3 歳、残り 15%が 3～34 歳である。現時点 (2008 年 9 月) での ADAGEN 使用者は 98 名で、これはのべ使用者の約半数を占める (185 名中 98 名)。使用を中止した例は、20%が死亡例、20%が造血幹細胞への移行、8%が遺伝子治療への移行である。死亡例に関しては約半数が 6 ヶ月以内 (最初の月で 40%) であり、死因としては診断時の感染症によるものと考えられる。20 年を越える生存率は 78%であり、ADAGEN 使用後 6 ヶ月間生存した患者ではその 90%の患者が次の 12 年間、生存可能と推測される。6 ヶ月以降の死亡原因は 1～3 年までが難治性の溶血性貧血、5～15 歳までが慢性の肺疾患、5～15 年までがリンパ増殖性疾患である。9 名に ADAGEN に対する中和抗体が出現し、うち 7 名では投与量を増加させることで治療が継続されている。長期投与に関しては、治療を受けている患者の 2/3 は ADAGEN を 5 年以上受けており、うち 20%は 15～22 年と長期にわたる。これら患者は一般的に副作用もなく、日和見感染等から回避される。但し、症例は少ないが、一部の患者で長期投与によりリンパ球の減少や機能低下が認められ、これは胸腺の機能低下によるものと考えられている。このように ADAGEN の長期投与は可能であるが、ADAGEN のみの長期投与だけでは胸腺の機能低下は避けられず、リンパ増殖性疾患 (リンパ腫等) 発症などの危険性も考慮しなければならない。下図は ADAGEN 投与後の生存曲線である。



ADA 欠損症に対する ADAGEN 使用のリスク・ベネフィットを患者レベルで考えれば、日本における状況（本剤が高額で、同時に投与期間も長く、さらには適用患者数が極めて少ないため、民間企業が採算の面から国内での治験を不適と考えている状況）は打開する必要があり、我が国においても安全性を担保した形での ADAGEN 使用を可能にする環境整備は必要である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

3.の(5)に記したように、我が国の ADAGEN 適用患者数は極めて限られ、国内で新たな臨床試験を計画・実施することは困難と考える。ただ、新規使用患者に対しては、ADAGEN 投与のより免疫能が回復（リンパ球数の増加や増殖能の回復）し、重篤な感染症が治癒され、その後も感染症を予防できること、あるいは全身の解毒により肝機能異常や消化器症状の改善、神経障害の回復などの全身的な臨床症状の改善も見られることなどから、複数の項目がその評価項目として考慮されると思われる。具体的には、ADAGEN 使用後 6 ヶ月間生存した患者の 90%以上で、その後 12 年間の生存が可能とされることから、主要評価項目を「ADAGEN 投与開始後 6 ヶ月までの生存」とするのが適当と考える。また、副次評価項目として、免疫能の回復（リンパ球の増加ならびに増殖能の回復）による重篤な感染症の治癒と予防、解毒作用による肝機能異常や消化器症状の改善、難聴などの神経障害の回復など臨床症状の改善が上げられ、これらを経時的に観察することが妥当と考える。さらに、検査値の推移として、ADAGEN 投与開始時（もしくは登録時）、開始後 1 ヶ月、それ以降 1 ヶ月毎の血漿 ADA 値や赤血球 dATP 値などを計測することも評価項目として重要と考える。

なお、限られた ADAGEN 適用患者数を思えば、既に ADAGEN が投与された症例についても併せて評価すべきであり、これら患者に関しては ADAGEN の継続投与による感染罹患の有無や各種検査結果（血漿 ADA 値や赤血球 dATP 値を含む）など、複数の診療情報を集積し、それら結果を基に ADAGEN の有効性、安全性を評価することは可能と考える。

#### 5. 備考

<推定国内患者数について>

ADA 欠損症の頻度は約 20 万人に一人とされていますが、軽症型から重症免疫不全を呈するものまで、症状に大きな幅があります。現時点で使用を希望している患者数は 2 名、今後、使用をする可能性がある患者（移植後の患者）は 2 名で、国内の推定患者数は 4 名となります。

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Adagen [package insert]. Gaithersburg, MD: Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.; 2011.
- 2) Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics*. 3: 349-358, 2009.
- 3) Gaspar HB, Aiuti A, Porta F et al. How I treat ADA deficiency. *Blood* 114: 3524-3532, 2009.
- 4) Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Mahlaoui N, Cavazzana-Calvo M, Aiuti A, Gaspar HB. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceeding of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol* 123(2): 139-147, 2007.

- 5) Russell CS, Clarke LA. Recombinant proteins for genetic disease. *Clin Genet* 55(6): 389-394, 1999.
- 6) Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy. 35(4): 291-298, 1998.
- 7) Hilman BC, Sorensen RU. Management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency. *Ann Allergy* 72(5): 395-403, 1994.
- 8) 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* 33(1 Suppl):S42-7; discussion S47-8, 1993.
- 9) Hershfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, et al. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase. *N Engl J Med*. 16: 589-596, 1987.
- 10) Hirschhorn R. Adenosine deaminase deficiency. In: *Immunodeficiencies*. Ed by Fred S Rosen and Maxime Seligmann. PA: Harwood academic publishers; 1993:177.
- 11) Hershfield MS and Mitchell BS. Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: *the metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup>. 2585-2625.
- 12) Buckley RH. Primary combined antibody and cellular immunodeficiencies. In. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17<sup>th</sup>. 695-700.