

総合製品情報概要

抗FcRn抗体フラグメント製剤

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

薬価基準収載



ウィフガート® 点滴静注 400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

生物由来製品 劇薬 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

開発の経緯	2
ウィフガート®の特性	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
臨床成績	12
〈全身型重症筋無力症〉	12
1. 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)	12
2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705)	28
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉	32
3. 海外第Ⅱ相試験(ARGX-113-1603)	32
4. 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801)	40
5. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1803)	54
薬物動態	60
血中濃度	60
分布	69
代謝	69
排泄	69
薬効薬理	70
全身型重症筋無力症(gMG)の病態	70
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の病態	71
胎児性Fc受容体(FcRn)のIgGリサイクリング作用	72
ウィフガート®の作用機序	73
臨床薬理試験	74
非臨床試験	84
安全性薬理試験及び毒性試験	92
安全性薬理試験	92
その他の薬理試験	93
毒性試験	95
有効成分に関する理化学的知見	98
製剤学的事項	98
取扱い上の注意	99
包装	99
関連情報	100
主要文献	101
製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	104

開発の経緯

開発の経緯

ウィフガート®点滴静注400mg(一般名:エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)、以下、ウィフガート®)はベルギーのargenx BVが開発したヒト免疫グロブリンG(IgG)1のFcフラグメントの改変体であり、胎児性Fc受容体(FcRn)との親和性を増大させることを目的として開発を行いました。内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し¹⁻⁴⁾、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{5,6)}。

argenx BVは世界的にウィフガート®を開発しており、2021年12月には米国で、2022年8月には欧州で承認を取得しました。

2018年8月より日本人も参加した全身型重症筋無力症(gMG)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)及び2019年3月からその継続投与試験(ARGX-113-1705)を実施しました。その結果、ウィフガート®の有効性及び安全性が検討され、「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」を効能又は効果として、2022年1月20日に製造販売承認を取得しました。また、ウィフガート®は2020年6月5日にgMGに対する希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(R2薬)第467号)を受けています。

さらに、2019年12月より日本人も参加した一次性免疫性血小板減少症※患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801)及び2020年6月からその継続投与試験(ARGX-113-1803)を実施しました。その結果、ウィフガート®の有効性及び安全性が検討され、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を追加の効能又は効果として、2024年3月26日に承認事項の一部変更承認を取得しました。また、ウィフガート®は2022年12月16日に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対する希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(R4薬)第554号)を受けています。

※:本剤の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症患者において示されたが、本剤の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病に従い、『慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)』とする。

ウィフガート®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

参考

<重症筋無力症>

重症筋無力症 (MG) は、希少な自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性のIgGが介在することが知られています⁷⁻¹⁰⁾。IgG自己抗体の標的となる神経筋接合部の構成要素には、主に、アセチルコリン受容体 (AChR)、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質4 (LRP4) などがあります。わが国のMG全体の約80～85%が抗AChR抗体陽性で、数%が抗MuSK抗体陽性です¹¹⁾。残りの数%から十数%は、いわゆる、double seronegative MG (DS-MG) と分類され、眼筋型のように検出感度以下の抗AChR抗体が推定されるもの¹²⁾、あるいは、未知の自己抗体により発症するものが含まれています。2018年の全国疫学調査によると、日本国内のMG患者数は29,210人、有病率は人口10万人あたり23.1人と推定されています¹³⁾。平成30年度末現在の特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は23,260人でした¹⁴⁾。さらに、MGは障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されますが、眼筋のみに筋力低下がみられる眼筋型MGが全体の約20%と報告されており^{15,16)}、国内のgMGの患者数は全体の80%程度、18,000～24,000人程度と推定されています。

<特発性血小板減少性紫斑病>

従来、日本では特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) という名称で、原因や基礎疾患が明らかでない後天性血小板減少症として定義されてきました。近年、病態の解析が進むにつれ、主として抗血小板抗体による自己免疫疾患であることが明らかになってきており、また紫斑などの出血症状を示さない症例も少なくないことから、海外では、免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) の名称が普及しつつあります^{17,18)}。さらに、International Working Group (IWG) による定義では、罹病期間により新規診断 (診断から3カ月未満)、持続性 (診断から3～12カ月) 及び慢性 (診断から12カ月超) に分類され¹⁸⁾、難病情報センターでは発症してから6カ月以内に血小板数が正常に回復する「急性型」と、6カ月以上血小板減少が持続する「慢性型」に分類しています。平成28年度特定医療費受給者証所持者数は25,074人であり、年間の新規発症数は10万人あたり2.16人と推定されています¹⁹⁾。

5)Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.

[CO]本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

ウィフガード®の特性

全身型重症筋無力症

1 FcRnを標的とするFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます。 **P.73参照**

2 初回サイクルのMG-ADLレスポナー※1の割合（主要評価項目）は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群29.7%と比較し、ウィフガード®群で67.7%と統計学的に有意に高い結果でした[オッズ比(95%信頼区間):4.95(2.21,11.53)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析)]（検証的な解析結果）。また、全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）の初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合も、プラセボ群37.3%と比較してウィフガード®群で67.9%と統計学的に有意に高い結果でした[オッズ比(95%信頼区間):3.70(1.85,7.58)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析)]。 **P.15,16参照**

※1：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMyasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) 総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

3 初回サイクルのQMGLレスポナー※2の割合は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群14.1%、ウィフガード®群63.1%と統計学的に有意に高い結果であり[オッズ比(95%信頼区間):10.84(4.18,31.20)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析)]、全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）においては、プラセボ群19.3%、ウィフガード®群60.7%でした[オッズ比(95%信頼区間):7.10(3.24,16.49)]。 **P.15,17参照**

※2：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQuantitative Myasthenia Gravis (QMGL) 総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

4 総IgG濃度は、初回投与後から低下し始め、初回サイクルのWeek 4（最終投与1週間後）では、約61%（平均値）減少しました。 **P.23参照**

5 通常、成人には1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注します。これを1サイクルとして、投与を繰り返します。

6 重大な副作用として、感染症（gMG患者で6.8%：带状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等）、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）、Infusion reaction（頻度不明）が起こることがあります。

主な副作用として頭痛が報告されています。

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

慢性特発性血小板減少性紫斑病

1 FcRnを標的とするFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます。 **P.73参照**

2 持続的血小板数反応^{※3}が認められた慢性ITP患者の割合は、プラセボ群の5.0%と比較してウィフガート[®]群が21.8%と統計学的に有意に高い結果でした (P=0.0316、Cochran-Mantel-Haenszel検定：両側P値) (主要評価項目、検証的な解析結果)。また、ITP前治療の数、リツキシマブ前治療、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) 前治療などの事前規定された患者背景別の部分集団解析で、患者背景にかかわらずウィフガート[®]群の有効性が示されました。 **P.44,45参照**

※3：19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成

3 ウィフガート[®]群では血小板数が投与開始1週間後から増加し始め、治療期間を通じて血小板数の増加効果は持続することが示されました。 **P.50参照**

4 総IgG濃度は、ウィフガート[®]の初回投与後から低下し始め、週1回の投与頻度で、4週以降にベースラインから約60%減少し、ウィフガート[®]の投与期間中は約60%の減少濃度を維持しました。 **P.78,79参照**

5 通常、成人には1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけてウィフガート[®]を点滴静注します。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができます。

6 重大な副作用として、感染症(慢性ITP患者で1.6%：口腔ヘルペス、尿路感染、上気道感染)、ショック、アナフィラキシー(頻度不明)、Infusion reaction(頻度不明)が起こることがあります。

主な副作用として頭痛が報告されています。

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

*2024年3月改訂電子添文(第9版、効能変更、用法変更)に基づき作成

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤1バイアル(20.0mL)中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩
界面活性剤	ポリソルベート80
	400mg
	22mg
	48mg
	632mg
	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8(対生理食塩液比)

4. 効能又は効果

- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

- ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
- ・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

6. 用法及び用量

〈全身型重症筋無力症〉

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈全身型重症筋無力症〉

- 7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 7.3 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。
- 7.4 投与開始後4週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週1回測定し、その後は血小板数反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。
- 7.5 投与頻度は、下表を参照の上、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。[8.3参照]

血小板数	調節方法
30,000/ μL 未満になった場合	2週に1回投与の場合、週1回投与に変更する。
30,000/ μL 以上100,000/ μL 未満で安定した場合	2週に1回投与の場合、患者の状態に応じて週1回投与に変更することを考慮する。
100,000/ μL 以上で安定した場合	週1回投与の場合、2週に1回投与に変更する。
400,000/ μL 以上に達した場合	投与を中断する。血小板数測定を継続し、血小板数150,000/ μL 以下まで減少したら、本剤投与を2週に1回で再開する。

- 7.6 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数の増加が期待できないと考えられる場合には、遅くとも投与開始後12週までに本剤投与の中止を検討すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1参照]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 8.2 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 8.3 血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 感染症のある患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

9.1.3 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満) の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

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。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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
人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤(エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え))	本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。 抗FcRnモノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
抗FcRnモノクローナル抗体製剤(ロザノリキシズマブ(遺伝子組換え))	本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。 抗FcRnモノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

带状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。感染症は全身型重症筋無力症患者で6.8%、特発性血小板減少性紫斑病患者で1.6%みられた。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.3 Infusion reaction(頻度不明)

異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5~15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		带状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

開発の経緯

ウイフガート
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

- ・患者あたりの投与量 (mg) = 患者の体重 (kg) ^{注)} × 10mg/kg (体重あたりの投与量)
- ・本剤の必要量 (mL) = 患者あたりの投与量 (mg) / 20mg/mL (本剤の濃度)
- ・必要なバイアル数 = 本剤の必要量 (mL) / 20mL (1バイアルの容量)
- ・必要な日局生理食塩液の量
 <体重96kg以下の場合>
 (100mL又は125mL) - 本剤の必要量 (mL)
 <体重96kgを超える場合>
 125mL - 本剤の必要量 (mL)

注) 体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

- (1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。
- (2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- (3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
- (4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。
- (5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mLになるようにする。
- (6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

14.2.3 孔径0.2µmのメンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液100mL又は125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後4時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2~8℃で、8時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈全身型重症筋無力症〉

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) において、本剤が投与され抗体が測定された83例のうち、本剤に対する抗体が17例(20.5%)、中和抗体が6例(7.2%)に認められた²⁰⁾。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801) において、本剤が投与され、抗体が測定された85例のうち、本剤に対する抗体が3例(3.5%)、中和抗体が1例(1.2%)に認められた²¹⁾。

開発の経緯

ウイフガートの
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

全身型重症筋無力症

1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) 22-27)

22) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) (承認時評価資料) (CTD 2.7.6.4) (EFG90008)

23) 社内資料：ARGX-113-1704試験 (第Ⅲ相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90016)

24) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536. (EFG00001)

[CO] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

25) 社内資料：薬力学 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90006)

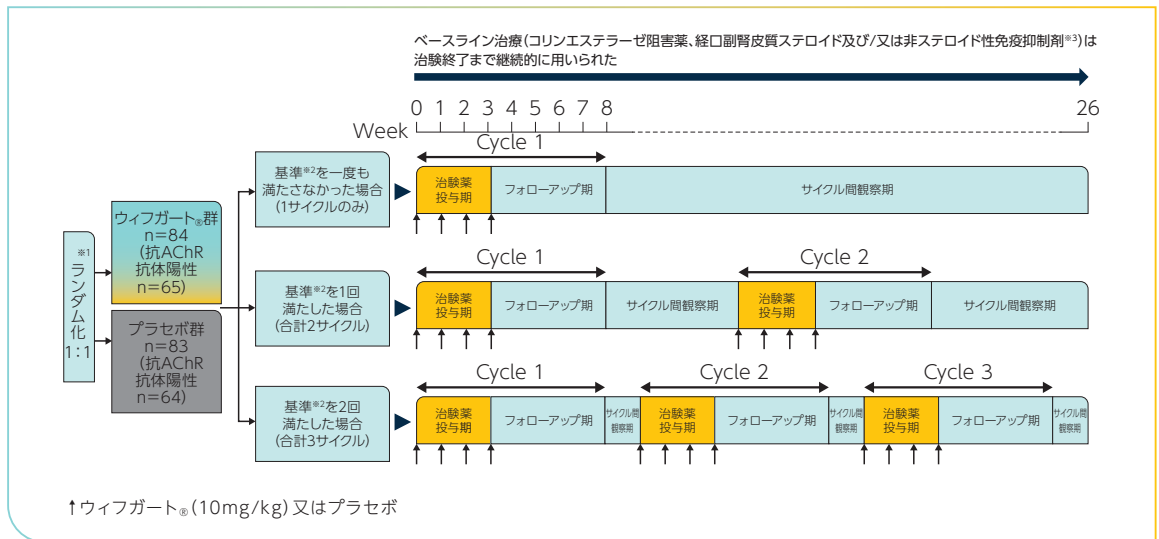
26) 社内資料：蓄積性と時間依存性 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.3) (EFG90023)

27) 社内資料：日本人と外国人の薬力学の比較 (第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験)、母集団薬物動態/薬力学解析、総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連) (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.1.2) (EFG90022)

試験概要

目的	gMG患者にウィフガート®を投与した際の有効性、安全性及び忍容性の評価
デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
対象	gMG患者167例 (日本人15例) (解析時) ウィフガート®群：84例 (日本人8例)、プラセボ群：83例 (日本人7例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 全身性筋力低下を有するMGと診断され、米国重症筋無力症研究財団 (MGFA) 分類^{※1} Class II、III、IVa又はIVbのいずれかに該当する患者 スクリーニング及びベースライン (試験開始時) でのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 スクリーニング前からベースライン治療^{※2}を一定の用量で継続している患者 <p>※1：MGFA分類の詳細はP.31「MG症状のクラス分類 (MGFA分類)」参照 ※2：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤 (アザチオプリン[*]、メトトレキサート[*]、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル[*]及びシクロホスファミド[*]) に限る。[*]MGの治療に対し、本邦未承認である。</p>

投与方法



対象患者を1:1の割合でウィフガート®群又はプラセボ群に割り付けた^{※1}。治療投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準^{※2}に合致した場合に開始することが可能とされた (最大3サイクル (最長28週間))。治療投与期 (3週間) において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤^{※3}投与下で、ウィフガート® 10mg/kg又はプラセボを1週間間隔^{※4}で計4回1時間かけて静脈内投与した。

※1：層別因子：日本人/外国人、抗AChR抗体陽性/陰性、ベースライン治療として非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし

※2：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。

- ・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- ・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

※3：アザチオプリン^{*}、メトトレキサート^{*}、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル^{*}及びシクロホスファミド^{*}

^{*}MGの治療に対し、本邦未承認である。

※4：1週間間隔の治療投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。

評価項目

【主要評価項目】

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンス^{*}の割合

※：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 (MG-ADLスケールの詳細はP.31「MG-ADLスケール」参照)

【副次評価項目】

1. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポンス^{*1}の割合
2. 全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合
3. 抗AChR抗体陽性患者の試験期間中 (Day 126まで) にMG-ADL総スコアで臨床的に意味のある改善 (CMI) ^{**2}が認められた期間の割合
4. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間
5. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンス^{*3}の割合

※1：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMGL総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 (QMGLスコアの詳細はP.31「QMGLスコア」参照)

※2：MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている^{28,29)}

※3：各サイクルで治験薬初回投与日からWeek 2 (治験薬投与開始2週間後) までにMG-ADL総スコアが当該サイクルベースラインから2点以上減少し、その減少が、連続して4週間以上維持された患者

【探索的及びその他の評価項目^{*}】

- ・全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合^{**}
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのいずれかの時点でMinimal Symptom Expression (MSE) ^{*}が認められた患者の割合
- ・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合
- ・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のMG-ADL改善スコア別の患者の割合
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のQMGL改善スコア別の患者の割合
- ・臨床効果の発現時期及び持続期間
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGL総スコア推移
- ・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version) (MG-QoL15r) 総スコア推移

※：MG-ADL総スコアが0又は1と定義される

※：解析前に規定していた評価項目

※※：探索的評価項目

【その他】

安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

解析方法

主要評価項目及び副次評価項目では多重性を調整し第一種の過誤を制御するため、ゲートキーピング法を用いた。主要評価項目を有意水準両側5%で検定し、副次評価項目の検定のゲートキーパーとした。主要評価項目及び副次評価項目は厳密な階層順序により段階的に検定した。「副次評価項目」1.~5.の順に検定を行い、前段階の検定結果が有意水準両側5%で有意でない場合は、以降の評価項目の検定は実施しないこととした。

【主要評価項目】

抗AChR抗体陽性患者を対象として、人種 (日本人/外国人) 及びベースライン治療 (非ステロイド性免疫抑制剤^{*}あり/なし) で層別し、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした両側正確検定 (ロジスティック回帰を用いた) により、有意水準両側5%で検定した。治療効果は、オッズ比をその95%信頼区間とともに表示した。

※：アザチオプリン^{*}、メトトレキサート^{*}、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル^{*}及びシクロホスファミド^{*}

*MGの治療に対し、本邦未承認である。

【副次評価項目】

MG-ADL及びQMGL総スコアに関する反応/パラメータの解析には、有効性の主要評価項目と同様のロジスティック回帰モデルを適用した。全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象とした解析では層別因子に抗AChR抗体発現状況 (陽性/陰性) を追加した。

CMIを示した期間の割合は、治療 (ランダム化時) 及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。モデルは層別変数 (日本人/外国人、ベースライン治療) で層別化した。

MG-ADL総スコアを指標とした次のサイクルを開始する基準を満たすまでの期間は、層別変数により層別化し、Kaplan-Meier法 (層別log-rank検定) を用いて解析した。

【部分集団解析】

以下に示す要因が初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合に与える影響を評価するため、部分集団解析を実施した：抗AChR抗体発現状況 (陽性/陰性)、人種 (日本人/外国人)、併用gMG治療薬 (非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし)、ベースラインのMG-ADL総スコア (5~7点/8~9点/10点以上) 及び治療サイクル数。

患者背景

		全体集団		抗AChR抗体陽性集団	
		ウィフガート [®] 群 (n=84)	プラセボ群 (n=83)	ウィフガート [®] 群 (n=65)	プラセボ群 (n=64)
年齢(歳)、平均(標準偏差)		45.9(14.4)	48.2(15.0)	44.7(15.0)	49.2(15.5)
性別、例数(%)	女性	63(75%)	55(66%)	46(71%)	40(63%)
	男性	21(25%)	28(34%)	19(29%)	24(38%)
人種、例数(%)	アジア人	9(11%)	7(8%)	7(11%)	4(6%)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	3(4%)	3(4%)	1(2%)	3(5%)
	白人	69(82%)	72(87%)	54(83%)	56(88%)
	その他	3(4%)	1(1%)	3(5%)	1(2%)
診断からの期間(年)、平均(標準偏差)		10.1(9.0)	8.8(7.6)	9.7(8.3)	8.9(8.2)
MGFA分類*1、 例数(%)	II	34(40%)	31(37%)	28(43%)	25(39%)
	III	47(56%)	49(59%)	35(54%)	36(56%)
	IV	3(4%)	3(4%)	2(3%)	3(5%)
胸腺摘除術歴有り、例数(%)		59(70%)	36(43%)	45(69%)	30(47%)
抗AChR抗体陽性、例数(%)		65(77%)	64(77%)	65(100%)	64(100%)
抗MuSK抗体陽性、例数(%)		3(4%)	3(4%)	0	0
抗AChR抗体及び抗MuSK抗体陰性、例数(%)		16(19%)	16(19%)	0	0
MG-ADL総スコア、平均(標準偏差)		9.2(2.6)	8.8(2.3)	9.0(2.5)	8.6(2.1)
QMG総スコア、平均(標準偏差)		16.2(5.0)	15.5(4.6)	16.0(5.1)	15.2(4.4)
MGC総スコア、平均(標準偏差)		18.8(6.1)	18.3(5.5)	18.6(6.1)	18.1(5.2)
MG-QoL15r総スコア、平均(標準偏差)		16.1(6.4)	16.8(5.7)	15.7(6.3)	16.6(5.5)
少なくとも1回の非ステロイド性免疫抑制療法実施歴、例数(%)		62(74%)	57(69%)	47(72%)	43(67%)
MGに対するベース ライン治療*2、 例数(%)	経口副腎皮質ステロイド	60(71%)	67(81%)	46(71%)	51(80%)
	非ステロイド性免疫抑制剤	51(61%)	51(61%)	40(62%)	37(58%)
	経口副腎皮質ステロイド及び 非ステロイド性免疫抑制剤の併用	43(51%)	44(53%)	34(52%)	31(48%)
	経口副腎皮質ステロイド又は 非ステロイド性免疫抑制剤の使用なし	16(19%)	7(8%)	13(20%)	6(9%)

*1: MGFA分類の詳細はP.31「MG症状のクラス分類(MGFA分類)」参照

*2: ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤(アザチオプリン[®]、メトトレキサート[®]、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル[®]及びシクロホスファミド[®])に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。

MGC: Myasthenia Gravis Composite

■サイクル間隔³⁰⁾

初回サイクルのウィフガート[®]最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間(サイクル間隔)の中央値(範囲)はウィフガート[®]群で7.3週間(5.3~23.4週間)でした。

30) ウィフガート[®]点滴静注400mg電子添文

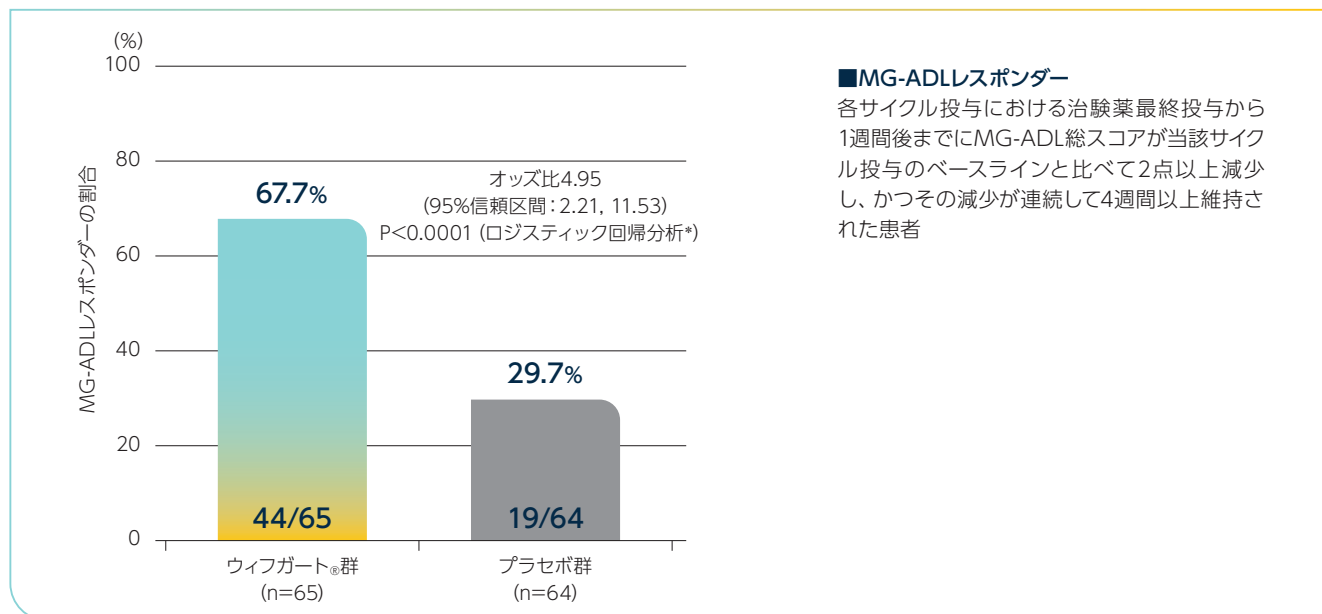
有効性評価

主要評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合

ウィフガート[®]群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート[®]群が65例中44例(67.7%)、プラセボ群が64例中19例(29.7%)でした[オッズ比(95%信頼区間):4.95(2.21,11.53)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析*)](検証的な解析結果)。

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合(抗AChR抗体陽性患者)



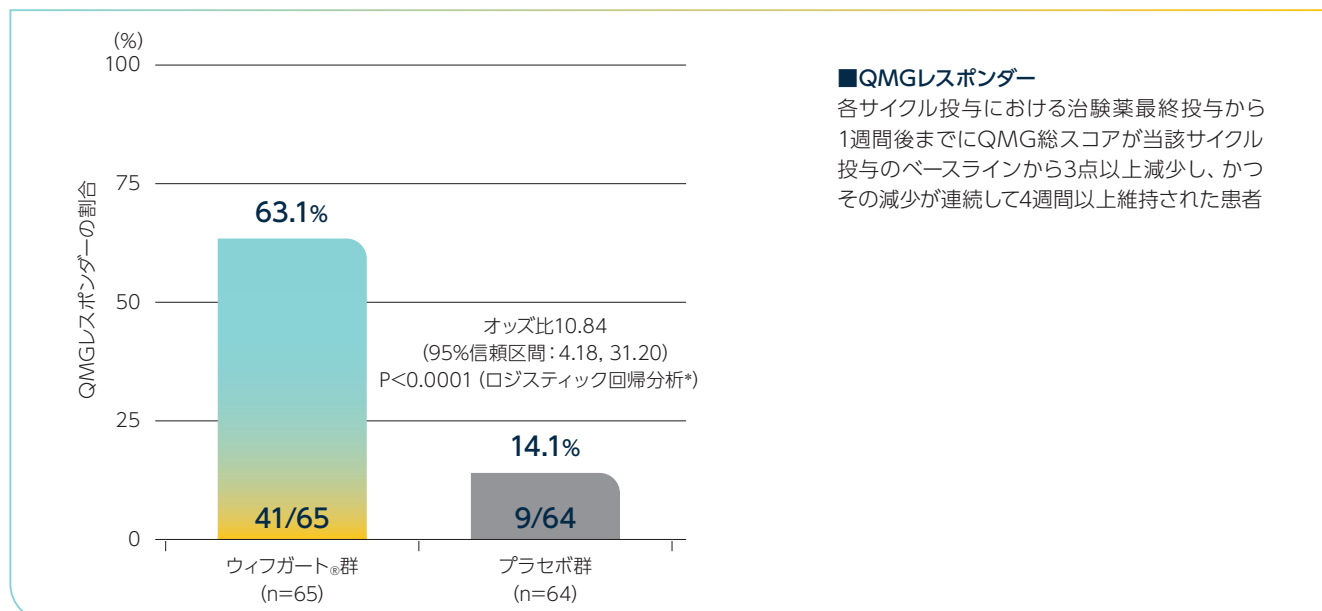
*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポナーの割合

ウィフガート[®]群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート[®]群の65例中41例(63.1%)に対し、プラセボ群は64例中9例(14.1%)でした[オッズ比(95%信頼区間):10.84(4.18,31.20)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析*)]。

■ 初回サイクルのQMGLレスポナーの割合(抗AChR抗体陽性患者)



*ベースラインのQMGL総スコアを共変量とした

開発の経緯

ウィフガート[®]の特長

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

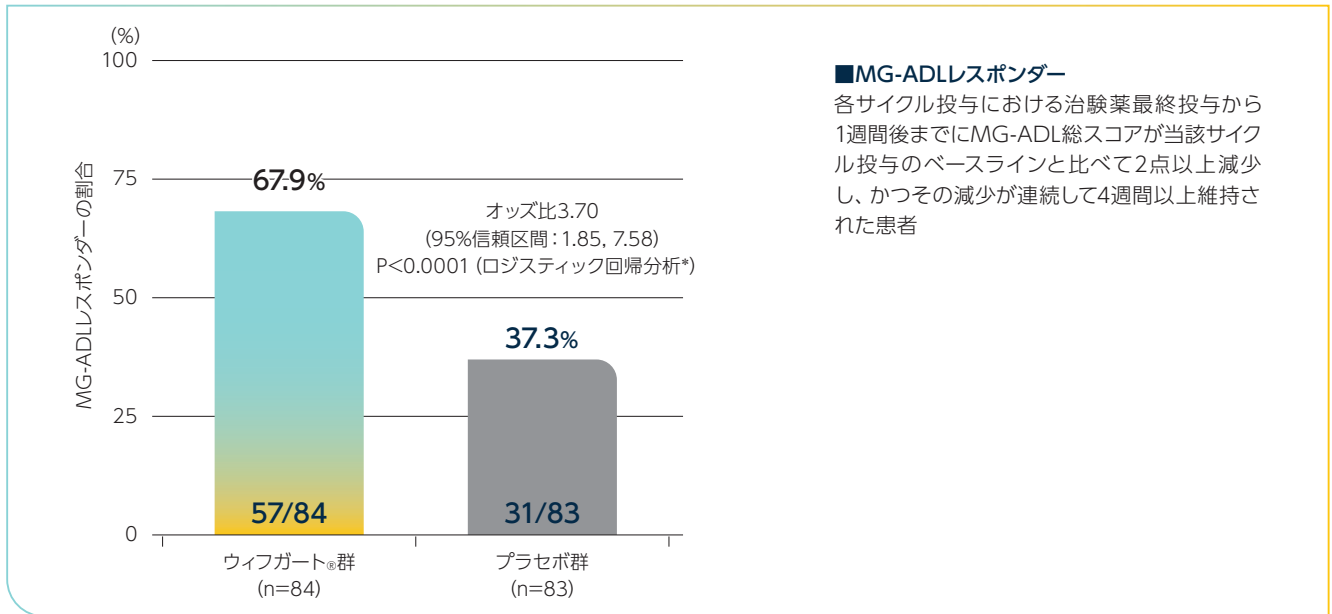
副次評価項目

全体集団※の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群の84例中57例(67.9%)に対し、プラセボ群は83例中31例(37.3%)でした[オッズ比(95%信頼区間):3.70(1.85,7.58)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析*)]。

※:抗AChR抗体陽性及び陰性患者(抗MuSK抗体陽性、ダブルセロネガティブ)

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合(全体集団)



*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量、抗AChR抗体発現状況(陽性/陰性)を層別因子とした

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の試験期間中(Day 126まで)にMG-ADL総スコアでCMI※が認められた期間の割合

抗AChR抗体陽性患者の試験期間中(Day 126まで)にCMIが認められた期間の割合の最小二乗平均値(標準誤差)は、ウィフガート®群が48.71(6.16)%であったのに対し、プラセボ群は26.65(6.32)%であり、その差は統計学的に有意でした[$P=0.0001$ 、治療(ランダム化時)及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析]。

※:MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている^{28,29)}

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準※に合致するまでの期間

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間の中央値は、ウィフガート®群で35日、プラセボ群で8日であり両群間に有意差は認められませんでした($P=0.2604$ 、log-rank検定)。

※:次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。
・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

副次評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンス※の割合

ウィフガート®群が56.9%、プラセボ群が25.0%でした(オッズ比:3.94)。

上述の「抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間」でウィフガート®群とプラセボ群に有意差が認められなかったことから、本項目の有意差検定は実施しませんでした。

※:各サイクルで治験薬初回投与日からWeek 2(治験薬投与開始2週間後)までにMG-ADL総スコアが当該サイクルベースラインから2点以上減少し、その減少が、連続して4週間以上維持された患者

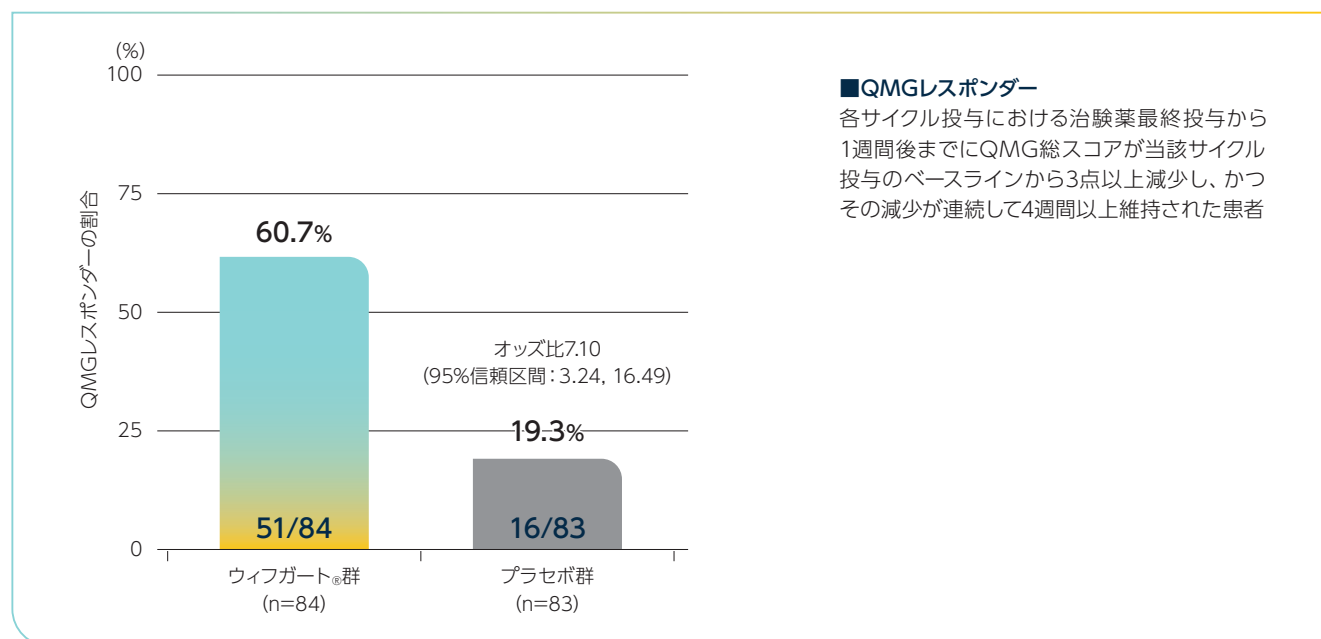
探索的及びその他の評価項目

全体集団※の初回サイクルのQMGLレスポナーの割合

ウィフガート®群の84例中51例(60.7%)に対し、プラセボ群は83例中16例(19.3%)であり、オッズ比(95%信頼区間)は7.10(3.24,16.49)でした。

※：抗AChR抗体陽性及び陰性患者(抗MuSK抗体陽性、ダブルセロネガティブ)

■ 初回サイクルのQMGLレスポナーの割合(全体集団)

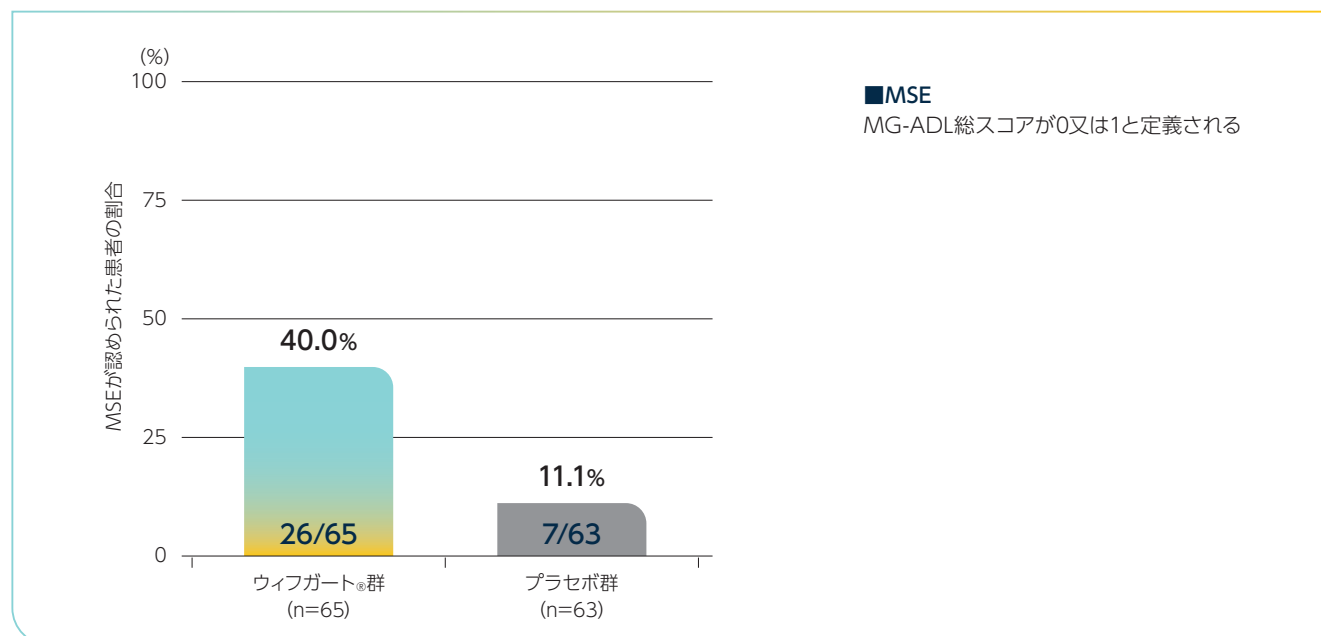


探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのいずれかの時点でMinimal Symptom Expression (MSE) が認められた患者の割合

ウィフガート®群では40.0%(65例中26例)で、プラセボ群では11.1%(63例中7例)でした。

■ 初回サイクルのいずれかの時点でMSEが認められた患者の割合(抗AChR抗体陽性患者)



開発の経緯

ウィフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

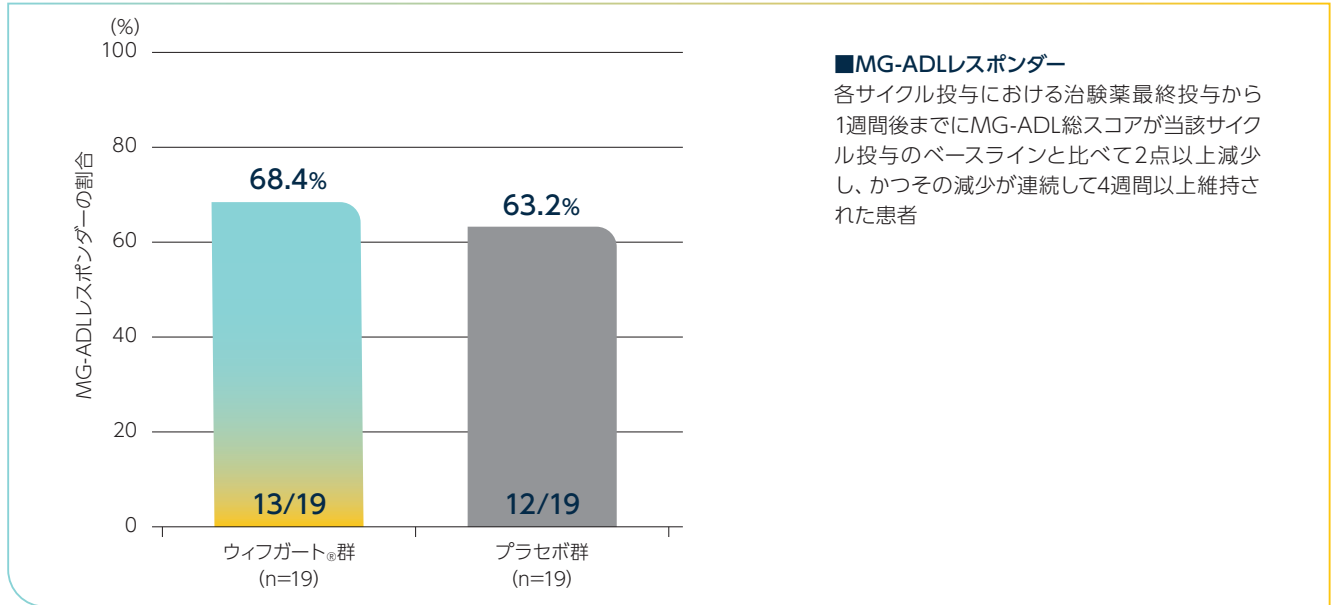
製造販売業者の
名称及び住所

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合

抗AChR抗体陰性患者における初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合 (抗AChR抗体陰性患者)

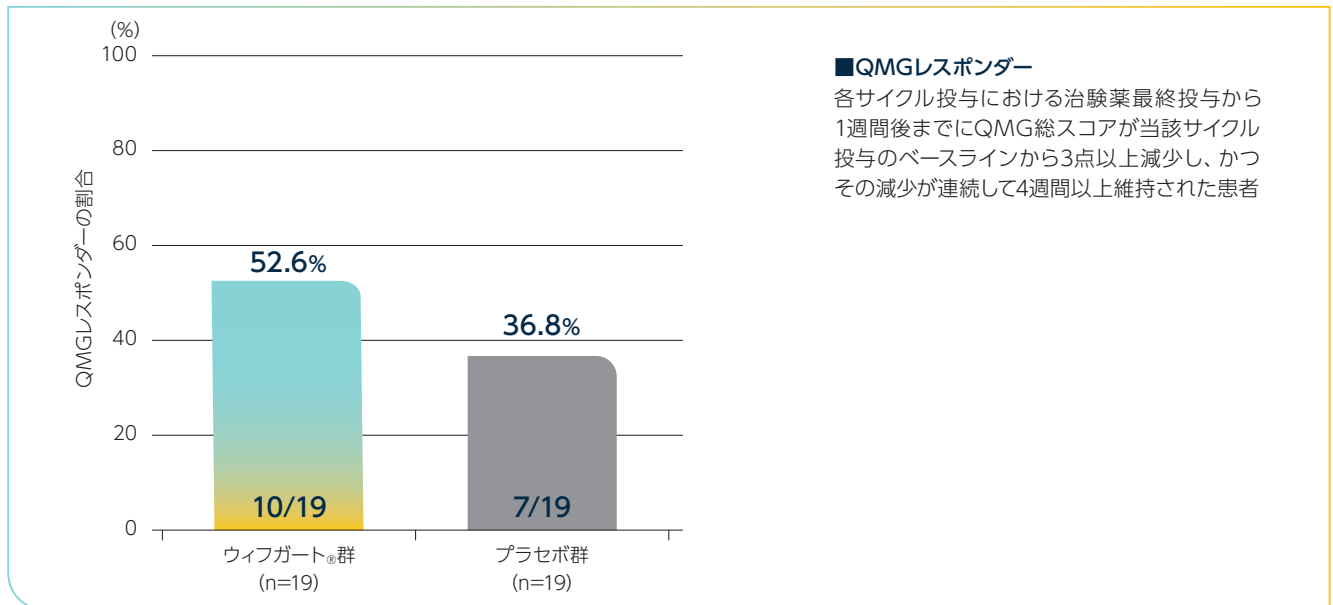


探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGLレスポナーの割合

抗AChR抗体陰性患者における初回サイクルのQMGLレスポナーの割合は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのQMGLレスポナーの割合 (抗AChR抗体陰性患者)



その他の評価項目 (事後解析)^{23, 24)}

抗AChR抗体陰性患者を対象とした事後解析では、初回サイクルにおいてMG-ADLとQMGLの両方でレスポナーとなった患者の割合が、ウィフガート®群47.3% (19例中9例)、プラセボ群21.1% (19例中4例) でした。

23) 社内資料：ARGX-113-1704試験 (第Ⅲ相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90016)

24) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536. (EFG00001)

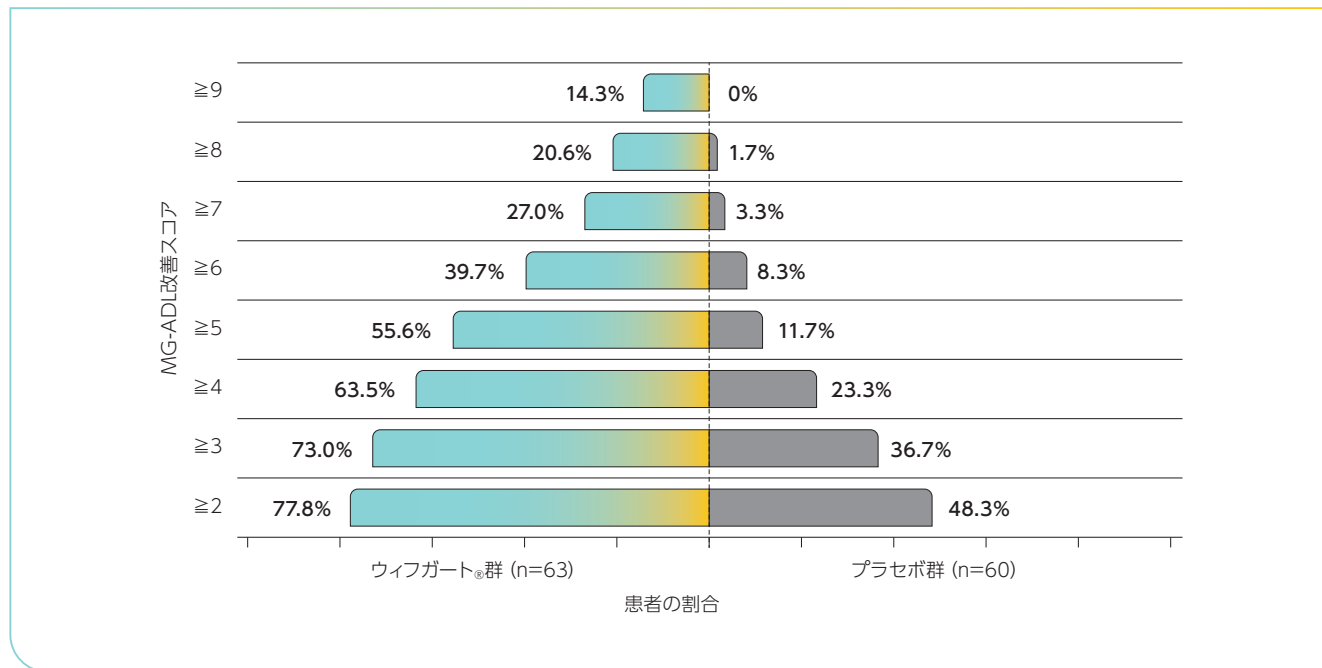
[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル(Week 4)のMG-ADL改善スコア別の患者の割合

初回サイクルのWeek 4(最終投与1週間後)で、CMI*を示した患者はウィフガート®群では77.8%、プラセボ群で48.3%でした。

■ 初回サイクルのMG-ADL改善スコア別の患者の割合(抗AChR抗体陽性患者、Week 4)



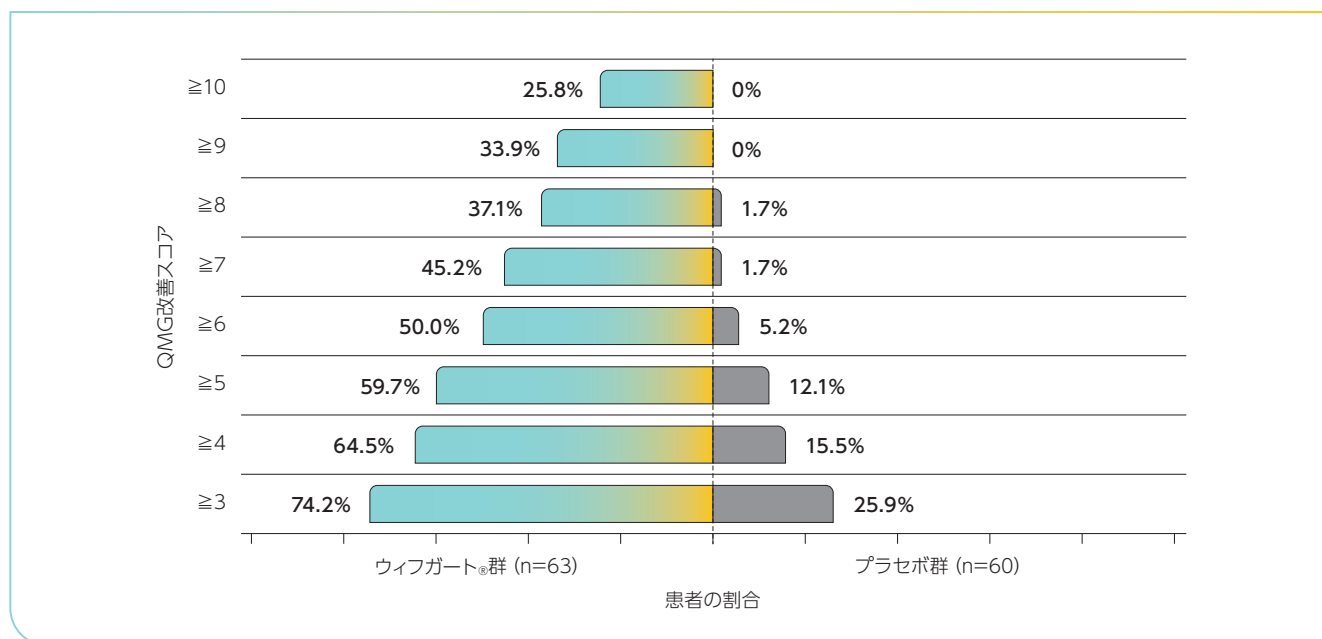
*: MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている^{28,29)}

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル(Week 4)のQMG改善スコア別の患者の割合

初回サイクルのWeek 4(最終投与1週間後)で、QMGのCMI*とされる総スコアが3点以上の減少を示した患者は、ウィフガート®群では74.2%、プラセボ群で25.9%でした。

■ 初回サイクルのQMG改善スコア別の患者の割合(抗AChR抗体陽性患者、Week 4)



*: QMGのCMIは、QMG総スコアの3点以上の減少として確立されている³¹⁾

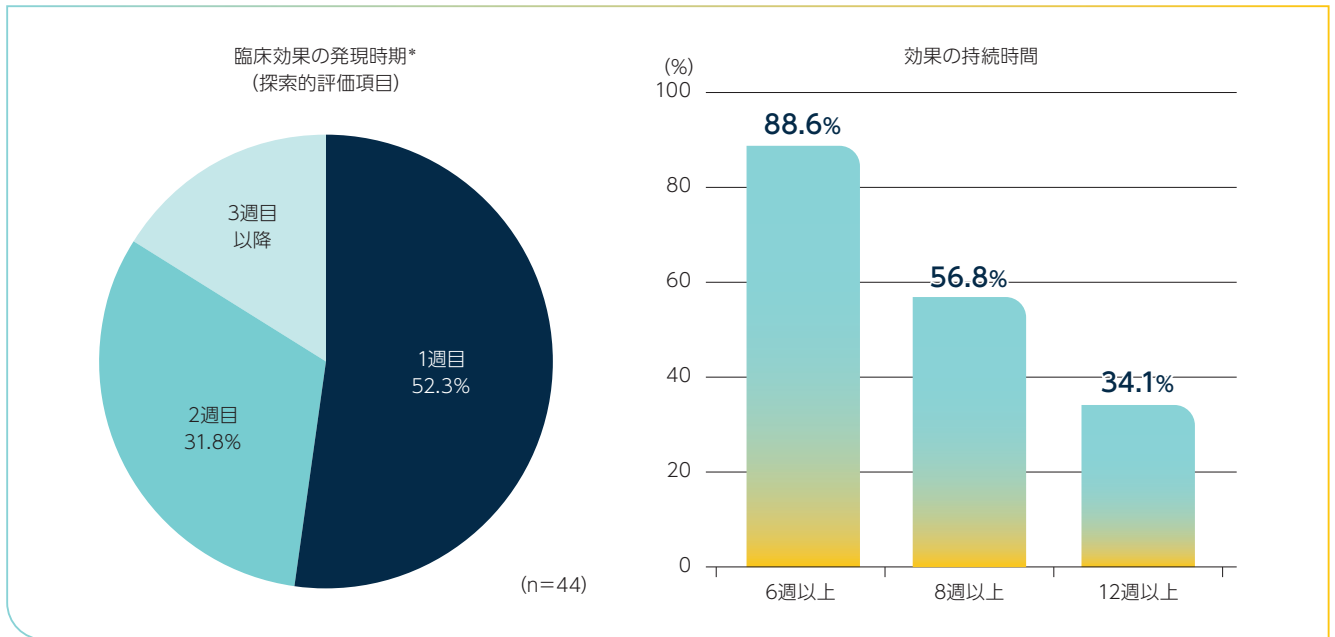
探索的及びその他の評価項目

臨床効果の発現時期及び持続期間

抗AChR抗体陽性患者のウィフガート®群では、初回サイクルのMG-ADLレスポnderのうち、2週目までに効果発現*したのは84.1% (1週目52.3%、2週目31.8%)でした。

効果の持続期間は、6週間以上が88.6%、8週間以上が56.8%及び12週間以上が34.1%でした。

*MG-ADL総スコアのベースラインからの2点以上減少が4週間以上持続したときの、最初にその減少が認められた時点

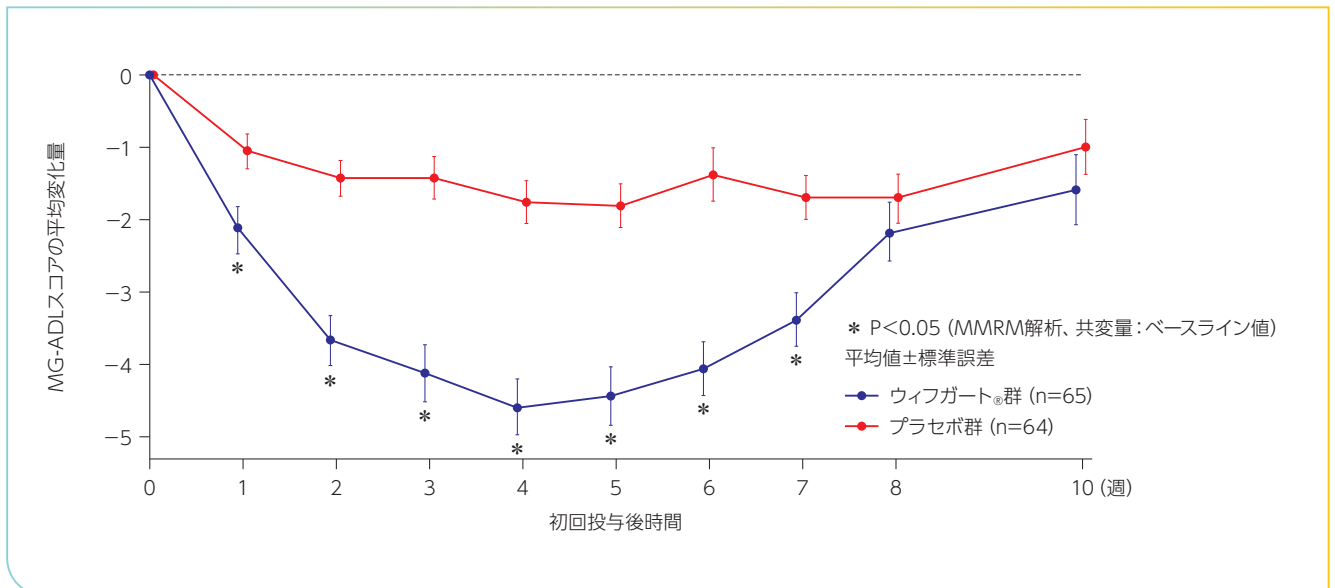


探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移は下図の通りでした。

初回サイクルのMG-ADL総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



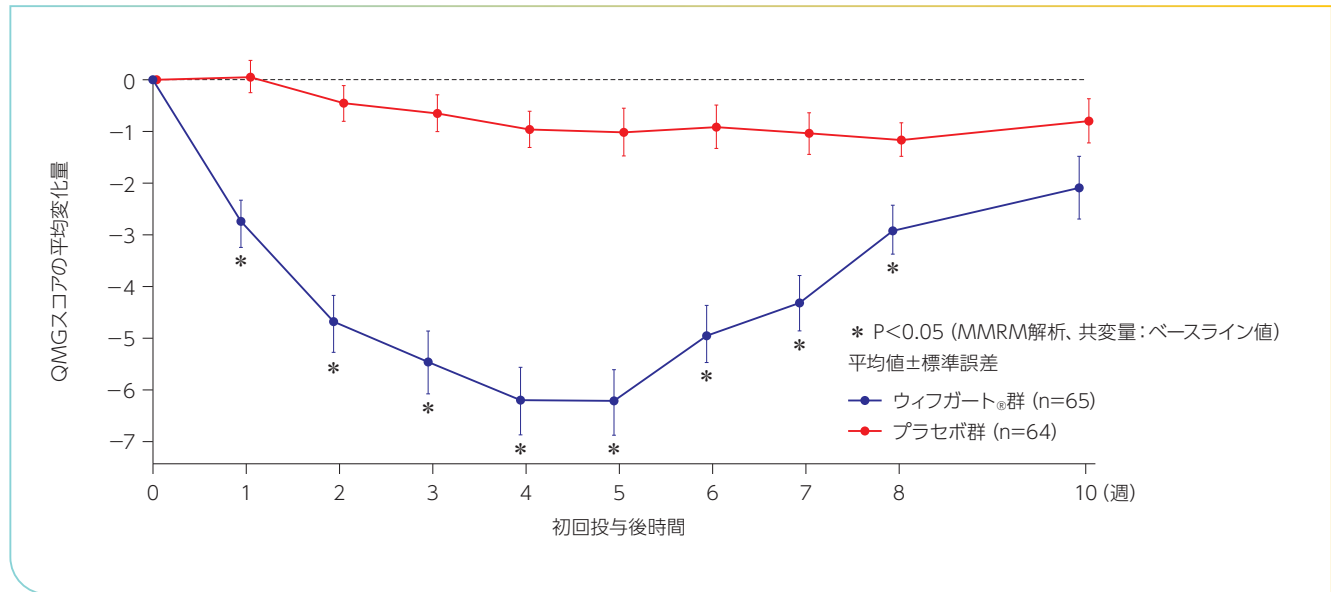
MMRM: Mixed Model Repeated Measures

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移は下図の通りでした。

■ 初回サイクルのQMG総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



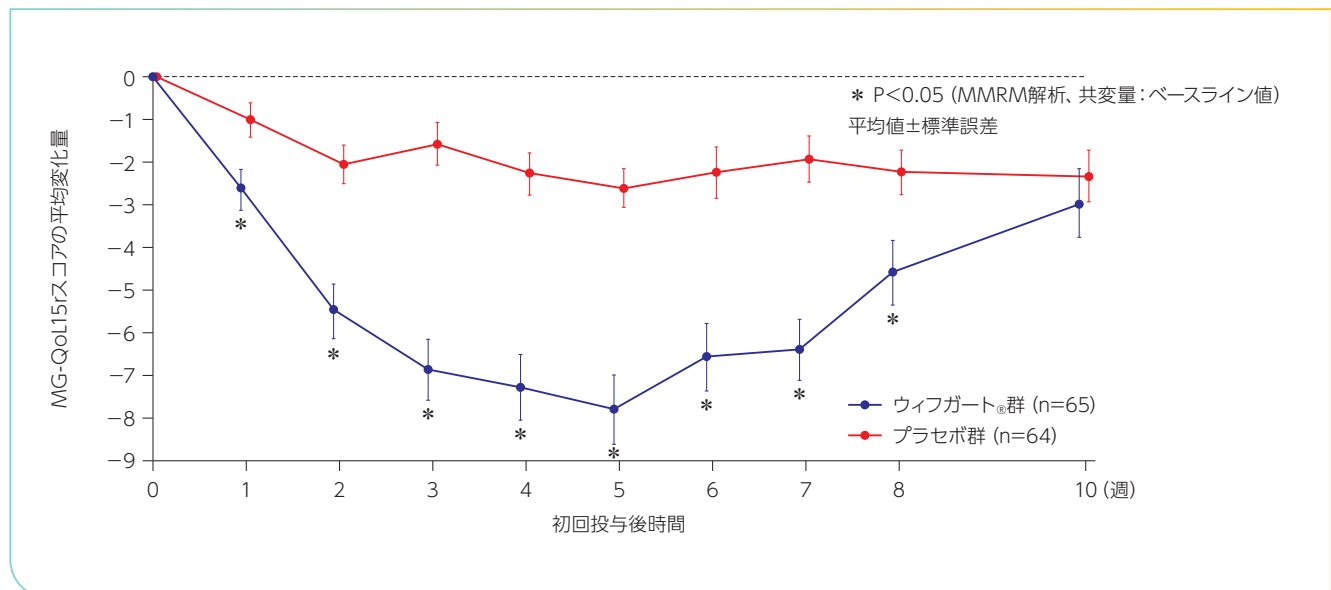
MMRM: Mixed Model Repeated Measures

探索的及びその他の評価項目

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-QoL15r総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-QoL15r総スコア推移は下図の通りでした。

■ MG-QoL15r総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



MMRM: Mixed Model Repeated Measures

開発の経緯

ウイフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取り扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

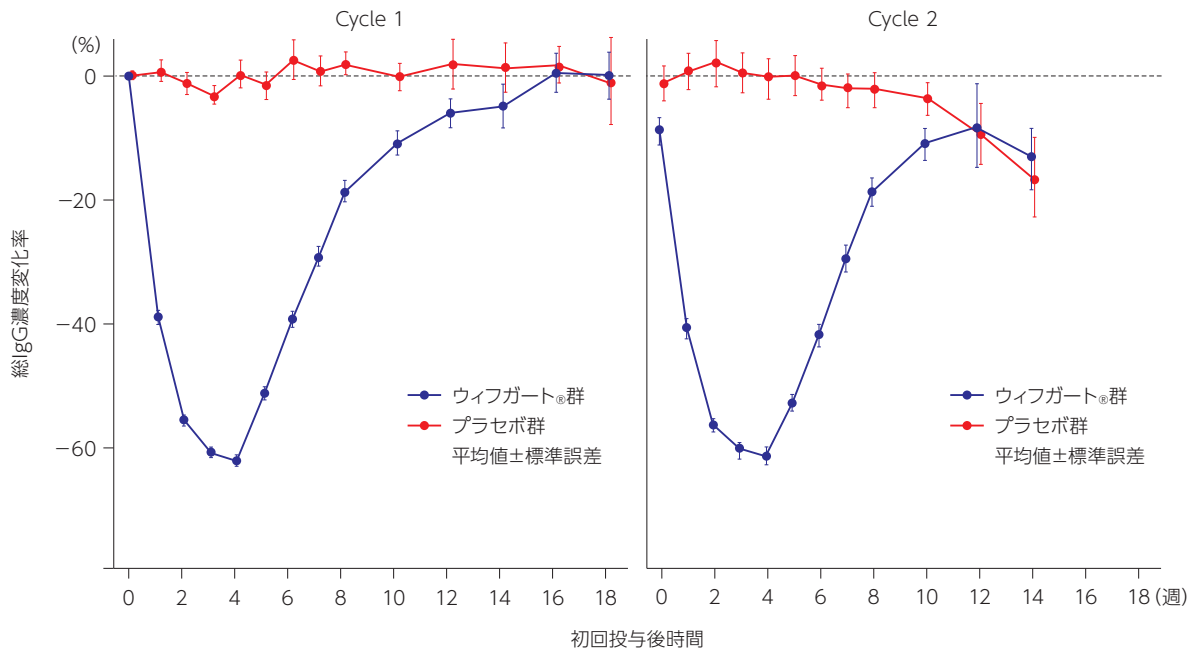
その他

【薬力学】

(1) 総IgG濃度変化率の推移(全体集団)²⁵⁾

各サイクルにおける総IgG濃度変化率の推移は、下図の通りでした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移(全体集団)



ウイフガート®群 (n)	84	81	81	80	79	81	80	81	72	37	24	22	19	63	62	62	60	58	61	56	59	57	51	10	4
プラセボ群 (n)	79	82	82	80	78	81	79	78	74	24	22	21	17	57	55	56	56	55	55	55	56	54	50	11	6

開発の経緯

ウイフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

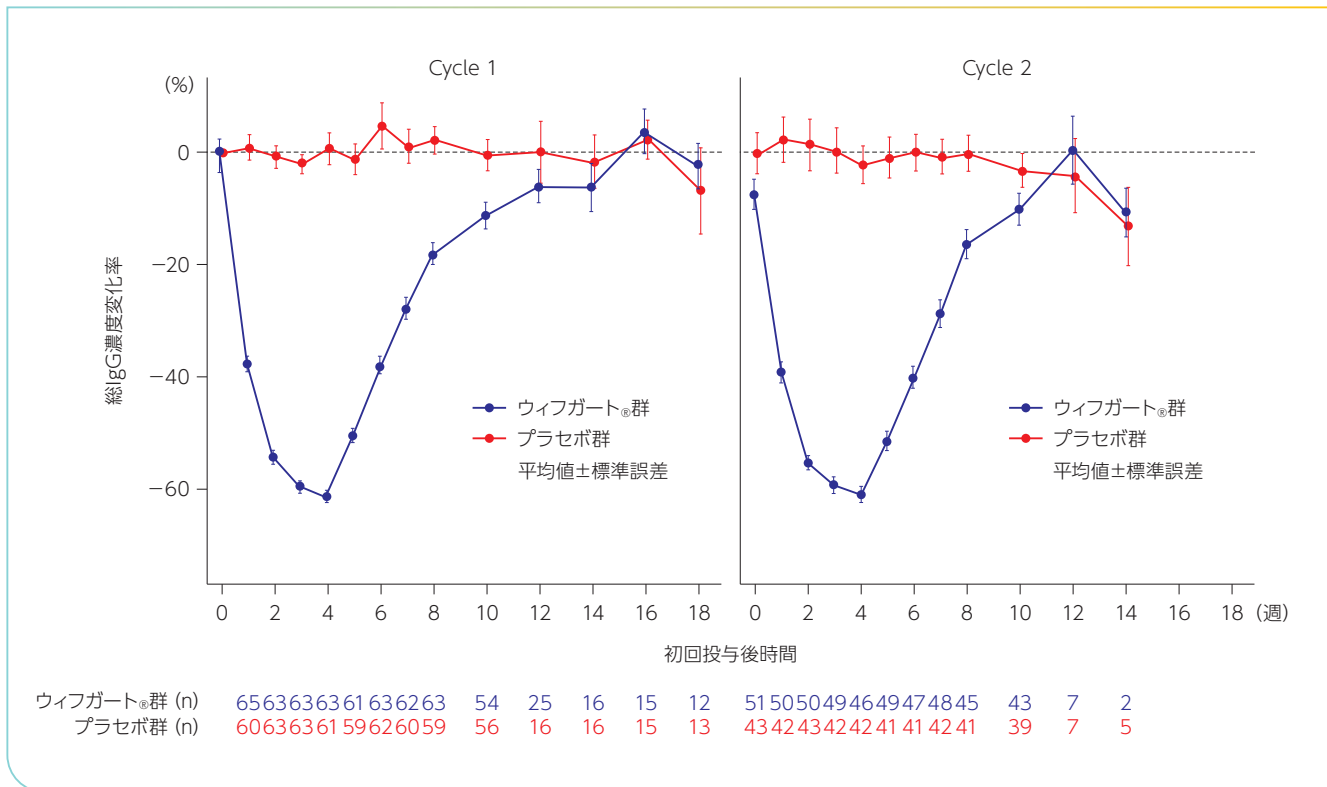
主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

(2) 総IgG濃度変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)²⁵⁾

サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。総IgG濃度は初回投与後から低下し始め、変化率の減少はWeek 4 (最終投与1週間後)に最大に達し、Cycle 1、Cycle 2でそれぞれ-61.3%、-60.9% (平均値) でした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移 (抗AChR抗体陽性患者)

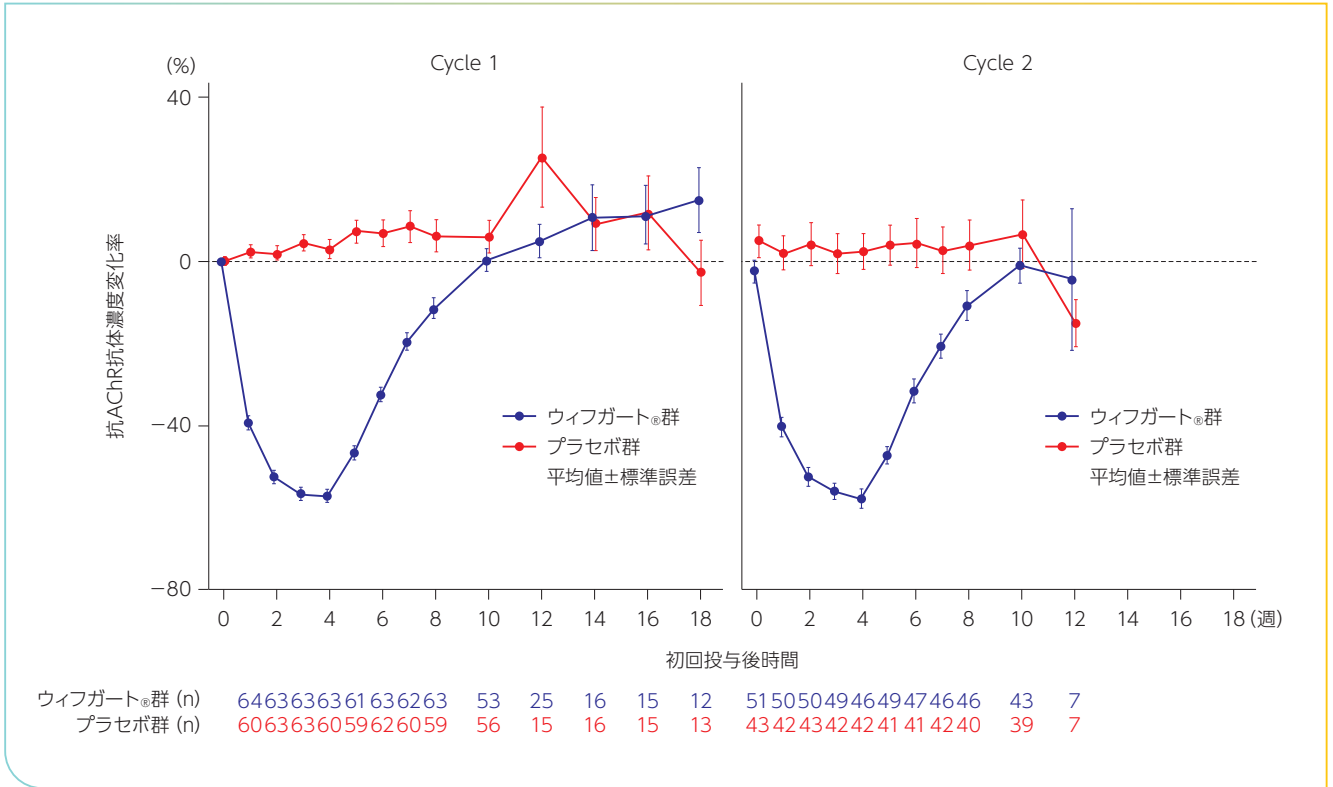


臨床成績

(3) 抗AChR抗体濃度変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)²⁵⁾

サイクル別試験開始時ベースラインからの抗AChR抗体濃度変化率の推移は下図の通りでした。抗AChR抗体濃度変化率の減少はWeek 4 (最終投与1週間後) に最大に達し、Cycle 1、Cycle 2 でそれぞれ-57.6%、-58.2% (平均値) でした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの抗AChR抗体濃度変化率推移 (抗AChR抗体陽性患者)



(4) 総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者)²⁷⁾

Week 4 (最終投与1週間後) でのサイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者) は下記の通りでした。

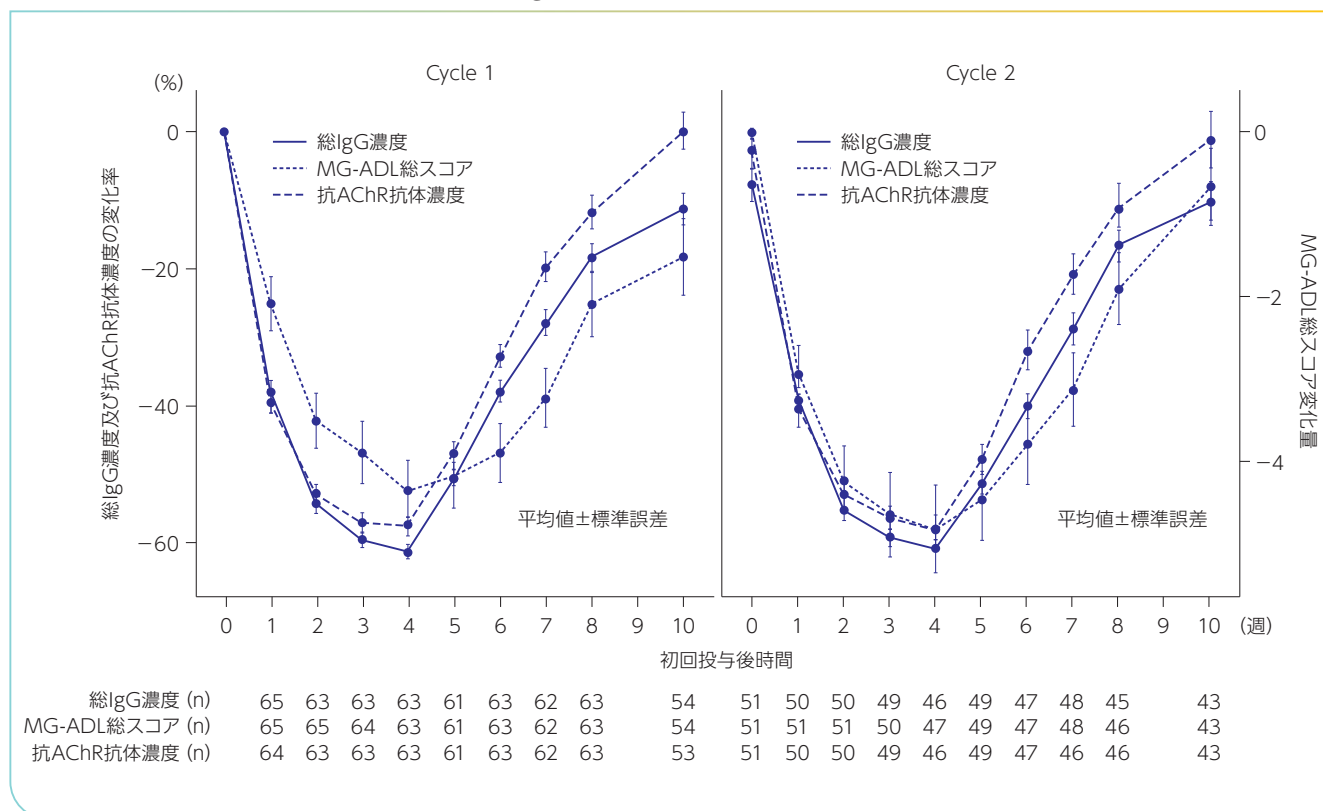
■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者、Week 4)

	日本人				外国人			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	平均 (標準誤差)	n	平均 (標準誤差)	n	平均 (標準誤差)	n	平均 (標準誤差)
総IgG	6	-61.5%(2.75)	5	-64.5%(5.49)	57	-61.3%(0.98)	41	-60.5%(1.32)
IgG1	6	-67.1%(2.50)	2	-64.9%(1.25)	56	-67.6%(1.04)	41	-62.0%(2.06)
IgG2	6	-61.4%(4.41)	5	-64.7%(3.65)	57	-59.4%(1.80)	42	-60.0%(2.73)
IgG3	6	-55.8%(3.05)	5	-64.3%(3.82)	57	-64.0%(1.28)	42	-61.0%(2.14)
IgG4	6	-41.9%(7.63)	5	-51.4%(4.30)	57	-53.1%(1.71)	42	-43.8%(4.24)

(5)MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)²⁶⁾

サイクル別MG-ADL総スコアの変化量、総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の経時的推移は下図の通りでした。

■ サイクル別MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率 (抗AChR抗体陽性患者)



その他

【免疫原性】²⁰⁾

治験薬投与に伴う投与後抗薬物抗体 (ADA) 陽性又は抗体価の上昇を伴うADA陽性の患者の割合は、ウィフガート®群で83例中17例 (20.5%) でした。治験薬投与前の中和抗体陽性/陰性にかかわらず、治験薬投与後に中和抗体陽性であった患者の割合は、ウィフガート®群で83例中6例 (7.2%) でした。

安全性評価

試験期間及びサイクル別患者数

試験期間(試験薬初回投与から試験終了までの期間)の平均値(標準偏差)は、ウィフガート[®]群で151.5(22.4)日、プラセボ群で151.7(29.6)日であり、治療群間で同様でした。両治療群とも、最大3サイクルの試験薬の投与を受けました。サイクル数ごとの患者数はウィフガート[®]群で1サイクルが21例、2サイクルが56例、3サイクルが7例、プラセボ群で1サイクルが26例、2サイクルが54例、3サイクルが3例でした。

すべての有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象はウィフガート[®]群で84例中65例(77.4%)、プラセボ群で83例中70例(84.3%)に認められました。主な有害事象は、ウィフガート[®]群では頭痛が24例(28.6%)、上咽頭炎が10例(11.9%)、上気道感染が9例(10.7%)、プラセボ群では頭痛が23例(27.7%)、上咽頭炎が15例(18.1%)、悪心及び下痢が各9例(10.8%)でした。

重篤な有害事象は、ウィフガート[®]群で4例(4.8%)4件、プラセボ群で7例(8.4%)10件に認められ、ウィフガート[®]群では血小板増加症、直腸腺癌、重症筋無力症、うつ病が各1件、プラセボ群では重症筋無力症が2件、心房細動、心筋虚血、治療用製品無効、上気道感染、処置による疼痛、脊椎圧迫骨折、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症クリーゼが各1件でした。

投与中止に至った有害事象は、ウィフガート[®]群で3例(3.6%)7件、プラセボ群で3例(3.6%)3件に認められました。ウィフガート[®]群では血小板増加症、直腸腺癌、平衡障害、顔面不全麻痺、重症筋無力症、下肢静止不能症候群、発疹、プラセボ群では心房細動、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症でした。

本試験では死亡例は認められませんでした。

すべての試験薬との因果関係が否定できない有害事象(全体集団)

事象名	ウィフガート [®] 群 (n=84)	プラセボ群 (n=83)	事象名	ウィフガート [®] 群 (n=84)	プラセボ群 (n=83)
	例数(%)	例数(%)		例数(%)	例数(%)
発現例数(発現率)	26(31.0)	22(26.5)	処置による頭痛	4(4.8)	1(1.2)
血液およびリンパ系障害	1(1.2)	0	処置による悪心	1(1.2)	1(1.2)
血小板増加症	1(1.2)	0	処置による疼痛	1(1.2)	0
耳および迷路障害	1(1.2)	0	臨床検査	1(1.2)	0
聴覚過敏	1(1.2)	0	リンパ球数減少	1(1.2)	0
眼障害	3(3.6)	1(1.2)	白血球数減少	1(1.2)	0
眼瞼痙攣	2(2.4)	0	筋骨格系および結合組織障害	3(3.6)	2(2.4)
眼刺激	0	1(1.2)	筋痙攣	0	1(1.2)
眼瞼下垂	0	1(1.2)	筋緊張	1(1.2)	0
流涙増加	0	1(1.2)	筋力低下	1(1.2)	0
眼瞼腫脹	1(1.2)	0	筋骨格痛	1(1.2)	0
胃腸障害	4(4.8)	7(8.4)	頸部痛	1(1.2)	1(1.2)
腹痛	1(1.2)	2(2.4)	神経系障害	14(16.7)	12(14.5)
上腹部痛	0	1(1.2)	健忘	0	1(1.2)
下痢	1(1.2)	1(1.2)	浮動性めまい	1(1.2)	3(3.6)
口の感覚鈍麻	1(1.2)	0	頭痛	10(11.9)	10(12.0)
口唇障害	0	1(1.2)	知覚過敏	1(1.2)	0
悪心	3(3.6)	5(6.0)	感覚鈍麻	2(2.4)	0
嘔吐	1(1.2)	1(1.2)	片頭痛	1(1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(3.6)	2(2.4)	錯感覚	0	1(1.2)
無力症	0	1(1.2)	精神障害	0	1(1.2)
疲労	2(2.4)	0	異常な夢	0	1(1.2)
注射部位疼痛	0	1(1.2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(1.2)
疼痛	1(1.2)	0	鼻漏	0	1(1.2)
感染症および寄生虫症	3(3.6)	1(1.2)	皮膚および皮下組織障害	2(2.4)	3(3.6)
慢性副鼻腔炎	0	1(1.2)	冷汗	0	1(1.2)
インフルエンザ	1(1.2)	0	紅斑	1(1.2)	0
爪床感染	1(1.2)	0	そう痒症	1(1.2)	0
上咽頭炎	0	1(1.2)	発疹	0	1(1.2)
咽頭炎	1(1.2)	0	紅斑性皮疹	0	1(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	6(7.1)	2(2.4)	斑状丘疹状皮疹	0	1(1.2)
処置後下痢	1(1.2)	0	血管障害	1(1.2)	1(1.2)
処置によるめまい	0	1(1.2)	高血圧	1(1.2)	1(1.2)

開発の経緯

ウイフガートの
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705) ※ (ARGX-113-1704の継続投与試験)³²⁾

32) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1705試験) (承認時評価資料) (CTD 2.7.6.5) (EFG90009)

※本試験は実施中であり、これまでに2回の中間解析を実施しました。試験の概要、安全性及び有効性の結果は2回目の中間解析 (中間解析2：2020年10月8日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載し、薬力学及び免疫原性の結果は1回目の中間解析 (中間解析1：2020年4月6日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載しています。

試験概要

目的	gMG患者を対象にウイフガート®の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する
デザイン	国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
対象	ARGX-113-1704試験に参加し、継続投与試験に移行したgMG患者139例 (日本人10例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ARGX-113-1704試験に参加した患者で本試験に移行するための適格性基準に合致していること： <ul style="list-style-type: none"> ARGX-113-1704試験の試験終了時であるDay 182まで試験を継続した患者 ARGX-113-1704試験で次のサイクルを開始する基準に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない患者は、直ちに本試験に移行してウイフガート®による治療を受けられることとした。 ARGX-113-1704試験期間中に、妊娠、レスキュー療法、又は重篤な有害事象以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した患者は、本試験に移行できることとした。 ARGX-113-1704試験で割り付けられた治療を一時中断した患者には、本試験に移行できることとした。 試験参加前にベースライン治療*を一定の用量で継続している患者 <p>※：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤 (アザチオプリン*、メトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*)に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。</p>

投与方法	<ul style="list-style-type: none"> 本試験はパートA (1年間) とパートB (最長2年) の連続する2パートで構成された。パートBは、患者がウイフガート®の投与を継続的に受けられるように追加されたパートである。 治験薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと (サイクル間観察期) を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準*1に合致した場合に開始することが可能とされた。 治験薬投与期にコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤*2投与下で、ウイフガート®10mg/kgを1週間間隔*3で計4回1時間かけて静脈内投与した。 <p>※1：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者 <p>※2：アザチオプリン*、メトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド* *MGの治療に対し、本邦未承認である。</p> <p>※3：1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。</p>
-------------	---

評価項目	<p>【主要評価項目】 抗AChR抗体陽性患者を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB)</p> <p>【副次評価項目】 全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB)</p> <p>【探索的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 各サイクルのベースライン (治験薬初回投与日) 値と比較したMG-ADL総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)] 各サイクルのベースライン値と比較したQMGS総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)] <p>【その他の評価項目】 (中間解析1でのみ評価) 薬力学、免疫原性</p>
-------------	---

解析方法	<p>主要評価項目及び副次評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量により要約した。すべての二値変数については、サイクル別及び全期間で頻度表を作成した。連続データは、絶対値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示した。</p> <p>探索的評価項目についても記述統計量により要約した。連続データについては、絶対値、ベースラインからの変化量、又はサイクルベースラインからの変化量について要約統計量を示した。中間解析のデータカットオフは1回目を2020年4月6日、2回目を2020年10月8日とした。</p>
-------------	--

患者背景

本試験では、先行試験でウィフガート®を投与された患者をウィフガート®-ウィフガート®群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者をプラセボ-ウィフガート®群と表示しました。両群を合わせて、全体集団と表示しました。

先行する二重盲検試験に組み入れられた167例のうち、2020年10月時点で151例が本試験に移行し、139例がウィフガート®の投与を受けました。このうちウィフガート®-ウィフガート®群が73例、プラセボ-ウィフガート®群は66例でした。139例の全体集団のうち、106例は抗AChR抗体陽性、33例は抗AChR抗体陰性でした。

■ サイクル間隔 (2020年10月8日データカットオフ時点)

ウィフガート®最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間 (サイクル間隔) の中央値 (各サイクルの中央値の範囲) は約4.1~6.1週間でした。

有効性評価

探索的評価項目

MG-ADL総スコアの変化量 (2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコアの変化量は下記の通りでした。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3 (4回目の投与時) のデータを表示しました。

■ 各サイクルでのベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコア変化量

	MG-ADL 総スコア	抗AChR抗体 陽性集団		抗AChR抗体 陰性集団		全体集団	
		n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)
サイクル1	ベースライン	106	9.7 (0.29)	33	10.8 (0.59)	139	9.9 (0.27)
	3週目	103	-5.1 (0.34)	33	-5.4 (0.76)	136	-5.1 (0.32)
サイクル2	ベースライン	95	9.8 (0.33)	30	11.3 (0.58)	125	10.2 (0.29)
	3週目	92	-5.4 (0.38)	28	-5.3 (0.72)	120	-5.4 (0.33)
サイクル3	ベースライン	82	10.1 (0.38)	24	11.3 (0.64)	106	10.3 (0.33)
	3週目	78	-5.5 (0.40)	21	-5.4 (0.88)	99	-5.4 (0.37)
サイクル4	ベースライン	63	10.7 (0.46)	18	11.3 (0.80)	81	10.9 (0.40)
	3週目	60	-6.3 (0.51)	17	-5.6 (1.00)	77	-6.1 (0.45)
サイクル5	ベースライン	47	10.6 (0.53)	15	11.3 (0.80)	62	10.7 (0.44)
	3週目	42	-6.1 (0.53)	15	-6.3 (0.96)	57	-6.1 (0.46)
サイクル6	ベースライン	24	10.5 (0.72)	13	10.5 (0.85)	37	10.5 (0.55)
	3週目	18	-7.1 (0.92)	9	-5.0 (1.13)	27	-6.4 (0.73)
サイクル7	ベースライン	11	12.6 (1.03)	6	13.2 (0.98)	17	12.8 (0.73)
	3週目	10	-8.9 (1.19)	4	-7.0 (1.96)	14	-8.4 (1.00)

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア

下段：ベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコアの変化量

探索的評価項目

QMG総スコアの変化量(2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコアの変化量は下記の通りでした。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3(4回目の投与時)のデータを表示しました。

■ 各サイクルでのベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコア変化量

QMG 総スコア	抗AChR抗体 陽性集団		抗AChR抗体 陰性集団		全体集団		
	n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)	n	平均値 (標準誤差)	
サイクル1	ベースライン	106	15.6(0.54)	33	16.1(1.00)	139	15.7(0.47)
	3週目	100	-4.7(0.41)	33	-5.2(0.74)	133	-4.8(0.36)
サイクル2	ベースライン	95	16.3(0.59)	30	16.2(1.01)	125	16.3(0.50)
	3週目	86	-5.4(0.43)	25	-3.8(0.74)	111	-5.0(0.38)
サイクル3	ベースライン	79	15.7(0.65)	24	16.5(0.90)	103	15.9(0.54)
	3週目	67	-4.5(0.54)	20	-5.7(1.03)	87	-4.8(0.48)
サイクル4	ベースライン	57	15.7(0.79)	17	15.4(1.66)	74	15.6(0.71)
	3週目	48	-4.5(0.64)	11	-4.8(1.00)	59	-4.6(0.55)
サイクル5	ベースライン	39	16.6(0.90)	12	16.2(1.18)	51	16.5(0.74)
	3週目	31	-4.2(0.68)	10	-4.6(1.10)	41	-4.3(0.57)
サイクル6	ベースライン	20	16.9(1.25)	10	17.1(1.59)	30	16.9(0.97)
	3週目	13	-6.3(1.15)	5	-5.4(1.96)	18	-6.1(0.97)
サイクル7	ベースライン	11	19.1(1.44)	5	20.2(1.46)	16	19.4(1.07)
	3週目	9	-5.9(1.21)	3	-7.7(2.19)	12	-6.3(1.03)

上段：ベースラインのQMG総スコア

下段：ベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコアの変化量

安全性評価(2020年10月8日データカットオフ時点)

有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象は139例中97例(69.8%)に認められました。主な有害事象は頭痛が29例(20.9%)、上咽頭炎が13例(9.4%)、下痢が9例(6.5%)でした。

重篤な有害事象は17例(12.2%) 26件に認められました。主な重篤な有害事象は重症筋無力症が3件、COVID-19、重症筋無力症クリーゼが各2件でした。投与中止に至った有害事象は7例(5.0%) 9件に認められました。投与中止に至った有害事象は、重症筋無力症が2件、急性心筋梗塞、死亡、COVID-19肺炎、脊椎圧迫骨折、筋肉痛、肺の悪性新生物、頭痛が各1件でした。死亡例は急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、死亡、肺の悪性新生物が各1例で認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断されました。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、56例(40.3%)に報告されました。3例以上で報告されたAESIは、上咽頭炎、尿路感染、上気道感染、帯状疱疹、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎、及び気管支炎でした。有害事象共通用語規準(CTCAE) Grade 3以上のAESIは7例(5.0%) 8件報告され、COVID-19が2件、COVID-19肺炎、赤痢、インフルエンザ、レンサ球菌性咽頭炎、大腸菌性肺炎、及び肺炎が各1件でした。同一患者で発現したインフルエンザ及びレンサ球菌性咽頭炎を除き、これらの事象はいずれも重篤でした。

心電図検査(全体集団)³³⁾

480ms超のQTcF間隔、及びベースラインから60ms超のQTcF間隔延長がそれぞれ1例(0.7%)の患者で報告されました。4例(2.9%)の患者で、心拍数増加(100bpm超)が報告されました。

臨床検査値(全体集団)³⁴⁾

ウィフガート®投与による血中アルブミン値の低下は認められませんでした。多く報告されたCTCAE Grade 3以上の異常値はリンパ球数減少であり、12例(8.7%)の患者で認められました。臨床検査異常値の最悪値は、CTCAE Grade 4のリンパ球数減少1例(0.7%)を除き、すべてCTCAE Grade 3でした。

【参考資料】

■ MG症状のクラス分類(MGFA分類³⁵⁾)

Class I	眼筋筋力低下、閉眼の筋力低下があってもよい 他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない IIa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IIb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両方をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない IIIa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IIIb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下。眼症状の程度は問わない IVa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IVb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態。人工呼吸器の有無は問わない 通常の術後管理における挿管は除く 挿管がなく経管栄養のみの場合はIVbとする

■ MG-ADLスケール²⁸⁾

	0点	1点	2点	3点
会話(点)	正常	間欠的に不明瞭 もしくは鼻声	常に不明瞭 もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼(点)	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下(点)	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、食事の変更が必要	経管栄養
呼吸(点)	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・櫛使用の障害(点)	なし	努力を要するが休息を要しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり障害(点)	なし	軽度、時々腕を使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視(点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
眼瞼下垂(点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
合計(0~24点)				

■ QMGスコア³⁵⁾

方法	正常	軽度	中等度	重度
Grade	0	1	2	3
右方視、左方視時の複視出現までの時間(秒)	61	11~60	1~10	常時
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間(秒)	61	11~60	1~10	常時
顔面筋力	正常に閉眼できる	完全に閉じることができ るが、少し弱い	完全に閉じることができ るが、抵抗を加えると容易に眼球結 膜が露出する	完全に閉じることがで きない
100ccの水の飲み込み	正常	軽度の誤嚥、咳払い	強い誤嚥、むせ、鼻への逆流	飲めない
1~50まで数え、構音障害が出現するまで	50まで言える	30~49	10~29	1~9
座位で上肢90°挙上が可能な時間(秒)				
右	240	90~239	10~89	0~9
左	240	90~239	10~89	0~9
%FVC(努力肺活量/予測肺活量×100)	≥80	65~79	50~64	<50
握力(kg)				
利き手				
男性	≥45	15~44	5~14	0~4
女性	≥30	10~29	5~9	0~4
反対側の手				
男性	≥35	15~34	5~14	0~4
女性	≥25	10~24	5~9	0~4
臥位で頭部45°挙上が可能な時間(秒)	120	30~119	1~29	0
臥位で下肢45°挙上が可能な時間(秒)				
右	100	31~99	1~30	0
左	100	31~99	1~30	0
合計(0~39点)				

慢性特発性血小板減少性紫斑病

本剤は、これらの試験を基に評価され承認されました。国内で承認された用法及び用量とは異なる使用成績が含まれているため、承認の範囲内の症例群のみに限定し、一部改変しています (ARGX-113-1603試験)。

3. 海外第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1603)³⁶⁻³⁹⁾

36) 社内資料：第2相試験 ARGX-113-1603試験 (承認時評価資料) (CTD2.7.6.2) (EFG90102)

37) 社内資料：1603試験 (第2相、補助的試験) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.3) (EFG90097)

38) 社内資料：試験対象集団 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.1) (EFG90098)

39) Newland AC, et al.: Am J Hematol. 2020; 95(2): 178-187. (EFG00146)

[CO] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

試験概要

目的 成人のITP*患者にウィフガート®を静脈内投与した際の短期的及び長期的な安全性及び忍容性、有効性及び薬物動態/薬力学を探索する。

*：本剤の有効性及び安全性は一次免疫性血小板減少症患者において示されたが、本剤の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)」とする。

デザイン ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、二重盲検終了後非盲検投与期、多施設共同(欧州、ウクライナ)

対象 成人ITP患者38例
 [二重盲検比較期]ウィフガート®5mg/kg群：13例、ウィフガート®10mg/kg群：13例、プラセボ群：12例
 [非盲検投与期]12例(二重盲検比較期のウィフガート®5mg/kg群：2例、ウィフガート®10mg/kg群：6例、プラセボ群：4例)

主な選択基準

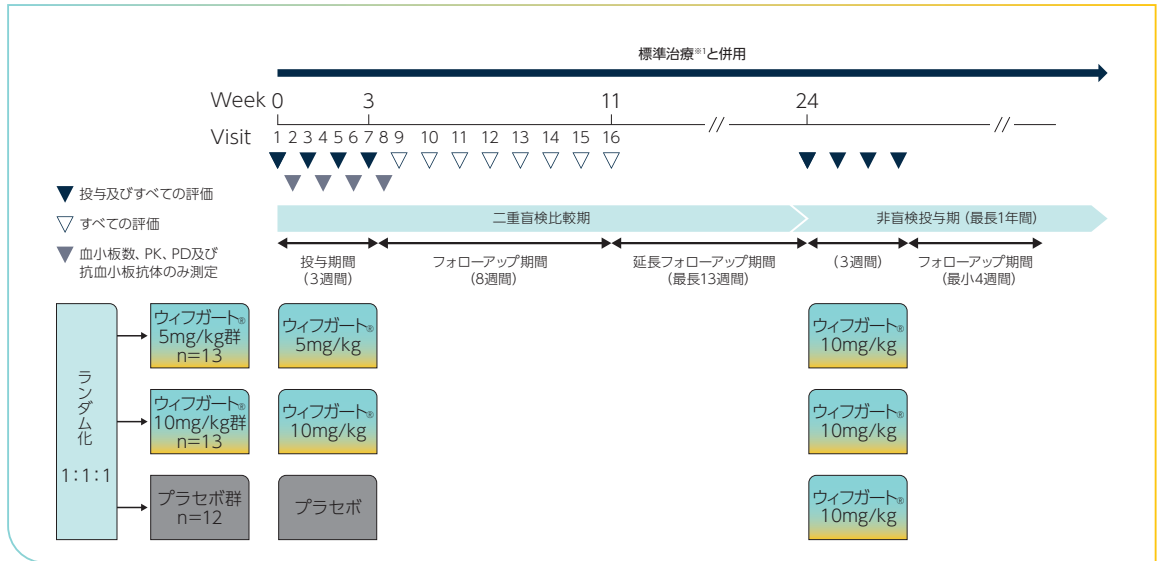
- ・米国血液学会 (ASH) の基準に基づきITPの診断を受けている。
- ・平均血小板数が30,000/μL未満で、スクリーニング前4週間以内に大出血がない*1。
- ・スクリーニング前4週間以上、一定の用量及び投与頻度でASH及びInternational Working Group (IWG) のガイドラインに基づいたITPに対する標準治療を受けている*2。

*1：スクリーニング期間中の1日以上の間隔を空けた2回の測定で、平均血小板数が30,000/μL未満であり、かついずれの測定値も35,000/μLを超えていないこととした。

*2：標準治療として、経口副腎皮質ステロイド[†]、認められている経口免疫抑制剤[†]、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA)[†]、経過観察 (状態を注意深くモニタリングするが、症状が出現又は変化するまで治療を控えることと定義) のいずれか又はそれらの組合せを可能とした。

†：ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む

投与方法



(注) 本剤の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りです。

用法及び用量：「慢性特発性血小板減少性紫斑病」

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

対象患者を1:1:1の割合でウイフガート®5mg/kg群、ウイフガート®10mg/kg群、プラセボ群に割り付け、標準治療*1との併用で週1回、Visit 1、3、5及び7に2時間かけて静脈内投与した(計4回)。二重盲検比較期には3週間(Visit 1からVisit 7まで)の投与期間及び8週間のフォローアップ期間(Visit 8からVisit 16まで)が含まれ、8週間のフォローアップ期間を完了し、レスキュー治療*2を行っていない患者には、最長13週間までの延長フォローアップ期間への参加が許容された。

最長1年間*3の非盲検投与期には、標準治療との併用でウイフガート®10mg/kgを週1回2時間かけて静脈内投与した(計4回)。

※1:スクリーニング時に投与されていたITP治療薬は、治療期を通じて用法・用量を変更せずに併用することとした。完全奏効(出血を発現せずに、7日間以上の間隔を空けて測定した血小板数が2回連続して100,000/ μ L以上)が認められた場合、フォローアップ期に併用ITP治療薬の投与量を25%まで減量することが可能とされた。

※2: 治験責任医師が医学的に必要と判断した場合、患者は試験期間中にレスキュー治療を受けることができた。レスキュー治療とは、標準治療の増量又は投与頻度の増加、もしくはITPiに対する新たな治療の開始と定義した。許容されたレスキュー治療は、免疫グロブリン大量静注療法、高用量副腎皮質ステロイド、静注抗D免疫グロブリン[§]、血小板輸血であった。

§: 本邦未承認

※3: 患者は次の場合に追加の投与サイクルを受けることができた。

- (1) 前回の(再)投与サイクル期間中に、治験薬初回投与日に測定した血小板数の2倍以上の血小板数を達成した場合、ただし、これを2回以上の連続する時点(2回の測定の間に1日以上、最大7日空ける)に確認し、4週間以上のフォローアップ期を含む治験薬投与期間に測定している。
- (2) 前回の投与サイクルで3回以上の治験薬投与を受け、フォローアップ期が4週間以上である場合
- (3) 前回の投与サイクルと同じ標準治療を受けていた場合(用量及び投与頻度の増加は可、標準治療の変更や中止は不可)
- (4) 再発した場合(血小板数が30,000/ μ L未満に減少するか又は30,000/ μ Lに一度も達することなく30,000/ μ L未満が続いており、出血がない)

評価項目

【主要評価項目】

- ・有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度
- ・バイタルサイン、ECGパラメータ、身体所見異常及び臨床検査値のベースラインからの変化

【副次評価項目】

- ・初回奏効(試験期間中のいずれかの時点で血小板数30,000/ μ L以上、かつベースラインの2倍以上に改善し、出血症状がない)を示した患者の頻度及び割合
- ・血小板数のベースラインからの平均変化量
- ・試験期間中のいずれかの時点で以下のIWG分類に基づく効果を示した患者の頻度及び割合
 - 完全奏効: 7日以上の間隔を空けて測定した血小板数が2回連続して100,000/ μ L以上で、出血症状がない
 - 奏効: 7日以上の間隔を空けて測定した血小板数が2回連続して30,000/ μ L以上100,000/ μ L未満、かつベースラインの2倍以上に改善し、出血症状がない
 - 不変: 血小板数が30,000/ μ L未満又はベースラインの2倍未満、又は出血症状がある
- ・初回奏効までの期間: 治療開始時点から完全奏効又は奏効に達するまでの期間
- ・奏効期間: 完全奏効又は奏効に到達してから完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間
- ・血小板数50,000/ μ L以上に改善した患者の頻度及び割合: 試験期間中のいずれかの時点で、血小板数が50,000/ μ L以上となった患者の頻度及び割合
- ・レスキュー治療が必要となった患者の頻度及び割合
- ・WHO出血スケール及びITP特異的出血評価ツール(ITP-BAT)のSkin, visible Mucosae, and Organs with Gradation of Severity(SMOG) indexによる全般的な出血症状評価*
- ・(参考情報)患者報告アウトカム及びQOL
 - SF-36(36-Item Short Form Survey)
 - FACT-Th6(Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia 6-Item Version)
- ・薬物動態、薬力学、免疫原性

※: 延長フォローアップ期間では評価対象外(WHO出血スケールを除く)

解析方法

安全性、忍容性、有効性、薬物動態、薬力学及びアンケートデータを一覧記述し、記述統計量を用いて治療群ごとに要約した。データを必要に応じて、図で示した。

連続変数は記述統計量[n]、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値により要約した。カテゴリ変数は頻度表(頻度及び割合)により要約した。

すべての安全性解析は安全性解析対象集団で、すべての有効性解析は最大の解析対象集団(FAS: full analysis set)で、すべての薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団で、すべての薬力学的作用の解析は薬力学的作用解析対象集団で実施した。

初回奏効までの期間では、完全奏効又は奏効を認めなかった患者は、血小板数の最終評価日を打ち切りデータとした。奏効期間では、完全奏効又は奏効の消失を認めなかった患者は、血小板数の最終評価日を打ち切りデータとした。完全奏効又は奏効を認めない患者は奏効期間の解析から除外した。

患者背景^{38,39)}

		ウィフガート® 10mg/kg群 (n=13)	プラセボ群 (n=12)
年齢(歳)、中央値(範囲)		46.0(29-62)	38.5(19-69)
体重(kg)、平均値(標準偏差)		87.0(22.3)	78.7(18.8)
性別、例数(%)	女性	4(30.8%)	7(58.3%)
	男性	9(69.2%)	5(41.7%)
人種、例数(%)	アジア人	0	0
	白人	13(100.0%)	11(91.7%)
	報告なし	0	1(8.3%)
	その他	0	0
ITPの分類、例数(%)	新規診断ITP(診断から3ヵ月未満)	—	—
	持続性ITP(診断から3~12ヵ月)	4(30.8%)	3(25.0%)
	慢性ITP(診断から12ヵ月超)	9(69.2%)	9(75.0%)
最初の診断からの期間(年)、中央値(範囲)		5.42(0.7-28.7)	3.51(0.3-47.8)
ベースラインの血小板数	/ μ L、平均値(範囲)	15,300(5,000-35,000)	18,300(4,000-40,000)
	15,000/ μ L未満、例数(%)	7(53.8%)	6(50.0%)
ITP前治療の数(種類)、中央値(範囲)		1.0(0-10)	2.0(1-7)
ITP前治療あり、例数(%)		12(92.3%)	12(100.0%)
ITP前治療の種類、 例数(%)	副腎皮質ステロイド [†]	12(92.3%)	9(75.0%)
	人免疫グロブリン静注又は 抗D人免疫グロブリン静注 [§]	2(15.4%)	5(41.7%)
	TPO-RA [†]	4(30.8%)	4(33.3%)
	脾臓摘出術	3(23.1%)	1(8.3%)
	リツキシマブ	2(15.4%)	3(25.0%)
	免疫抑制剤 [†]	1(7.7%)	5(41.7%)
	ダナゾール [‡]	—	1(8.3%)
	その他	—	3(25.0%)
ベースラインの併用ITP治療薬あり、例数(%)		8(61.5%)	8(66.7%)
ベースラインの 併用ITP治療薬の種類、 例数(%)	副腎皮質ステロイド [†]	6(46.2%)	3(25.0%)
	TPO-RA [†]	3(23.1%)	3(25.0%)
	免疫抑制剤 [†]	1(7.7%)	1(8.3%)
	その他	—	1(8.3%)
出血性イベント(WHOスケール)Grade 0、例数(%)		8(61.5%)	8(66.7%)

† : ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、 ‡ : ITP治療に対し本邦未承認、 § : 本邦未承認

開発の経緯

ウィフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

有効性評価

副次評価項目

初回奏効を示した患者の頻度及び割合(二重盲検比較期)

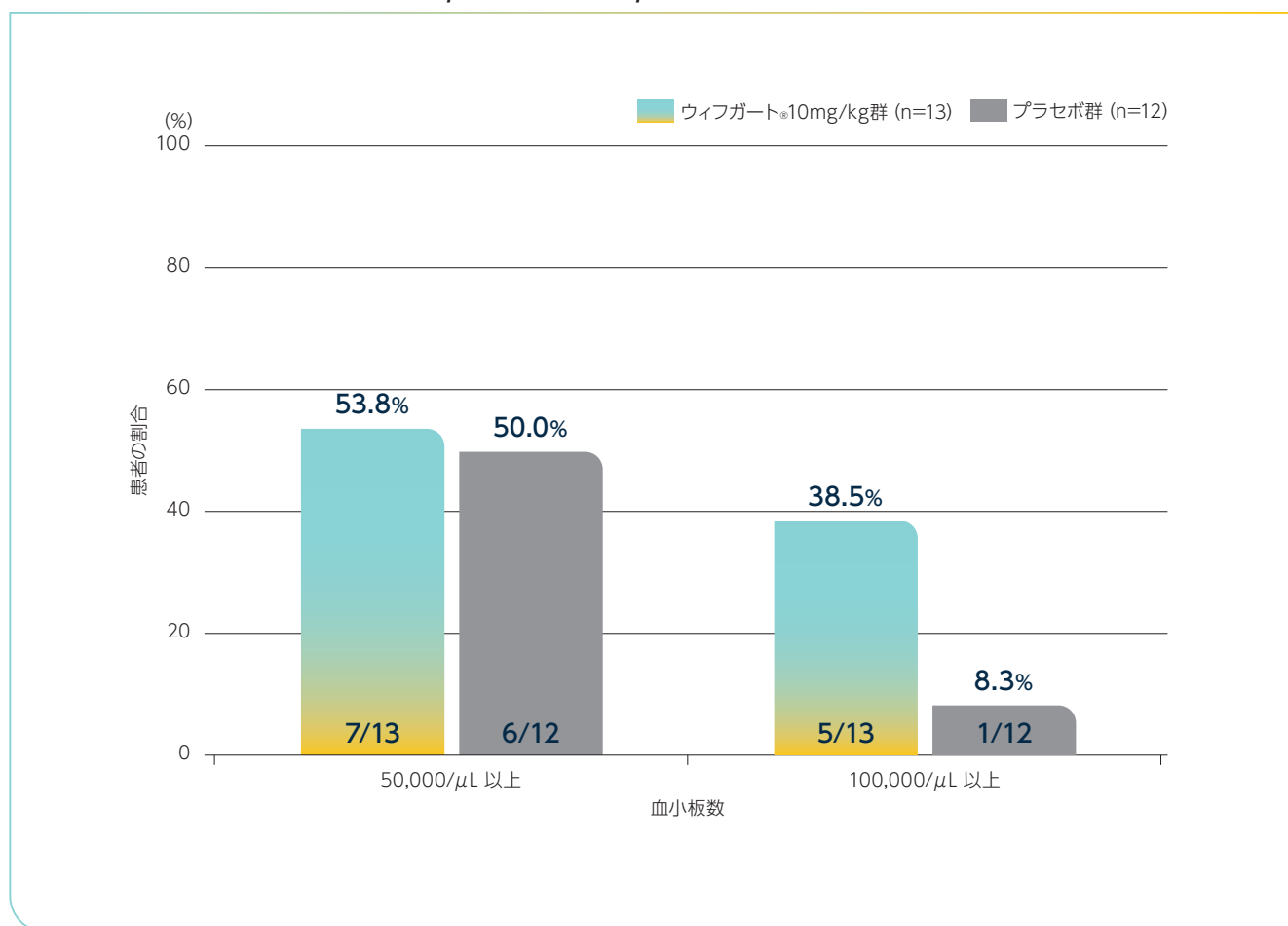
血小板数が30,000/ μ L以上、かつベースラインの2倍以上に改善した患者は、ウィフガード®10mg/kg群13例中6例(46.2%)、プラセボ群12例中5例(41.7%)でした。

副次評価項目

血小板数50,000/ μ L以上に改善した患者の頻度及び割合(二重盲検比較期)

血小板数が50,000/ μ L以上となった患者は、ウィフガード®10mg/kg群13例中7例(53.8%)、プラセボ群12例中6例(50.0%)でした。また、血小板数が100,000/ μ L以上となった患者は、ウィフガード®10mg/kg群13例中5例(38.5%)、プラセボ群12例中1例(8.3%)でした。

■ 二重盲検比較期の血小板数が50,000/ μ L又は100,000/ μ L以上に改善した患者の割合



開発の経緯

ウィフガード®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取り扱い上の注意

関連情報

主要文献

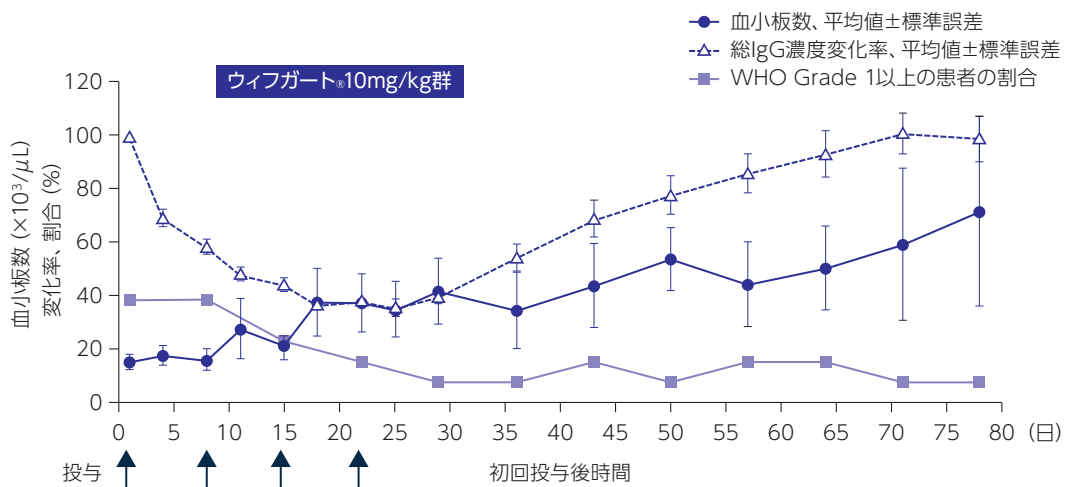
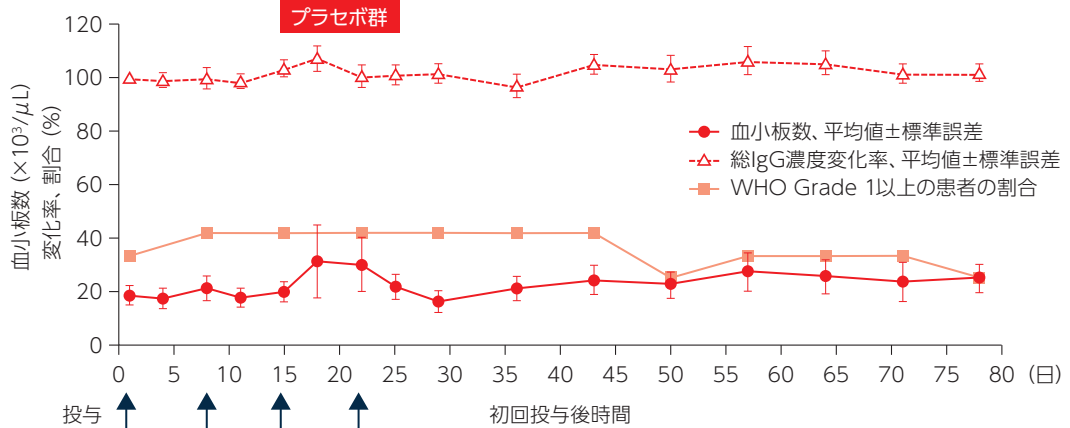
製造販売業者の名称及び住所

副次評価項目

血小板数のベースラインからの平均変化量(二重盲検比較期)

血小板数の平均値の増加はVisit 2に観察され、ベースラインからの平均変化量はウイフガート®10mg/kg群で2,100/ μ Lでした。血小板数のベースラインからの平均変化量の最大値は、ウイフガート®10mg/kg群ではVisit 16/試験終了時で55,500/ μ Lでした。

■ 二重盲検比較期の平均血小板数、ベースラインからの総IgG濃度変化率及びWHO出血スケール Grade 1以上の患者の割合



例数	初回投与後時間(日)															
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	36	43	50	57	64	71	78
プラセボ群	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	9	8	8	8	7
ウイフガート®10mg/kg群	13	13	13	13	12	11	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10

Newland AC, et al.: Am J Hematol. 2020; 95(2): 178-187.

副次評価項目

試験期間中のいずれかの時点で完全奏効又は奏効を示した患者の頻度及び割合(二重盲検比較期)

IWG分類に基づく完全奏効又は奏効が確認された患者は、ウィフガート®10mg/kg群で13例中5例(38.5%)、プラセボ群で12例中2例(16.7%)でした。完全奏効が確認された患者は、ウィフガート®10mg/kg群で13例中3例(23.1%)、プラセボ群で12例中0例でした。

■ IWG分類

完全奏効	7日以上の間隔を空けて測定した血小板数が2回連続して100,000/ μ L以上で、出血症状がない
奏効	7日以上の間隔を空けて測定した血小板数が2回連続して30,000/ μ L以上100,000/ μ L未満、かつベースラインの2倍以上に改善し、出血症状がない

副次評価項目

奏効期間(二重盲検比較期)

初回の完全奏効又は奏効に到達してから完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間の中央値は、ウィフガート®10mg/kg群で69.0日(25パーセンタイル値:31.0日; P=0.7624、log-rank検定)でした。

副次評価項目

レスキュー治療が必要となった患者の頻度及び割合(二重盲検比較期)

ウィフガート®10mg/kg群の13例中4例(30.8%)、プラセボ群の12例中1例(8.3%)がレスキュー治療を受けました。

副次評価項目

WHO出血スケールによる全般的な出血症状評価(二重盲検比較期)^{37,39)}

出血が認められなかった患者(Grade 0)は、ウィフガート®10mg/kg群及びプラセボ群で、ベースライン時が8例(61.5%)及び8例(66.7%)、3週間の投与期間終了時が9例(69.2%)及び6例(50.0%)、8週間のフォローアップ期間終了時が9例(69.2%)及び5例(41.7%)でした。ウィフガート®10mg/kg群における出血のある患者の割合はベースライン時の38.5%に対し、29日目で7.7%でした(P.36、図 二重盲検比較期の平均血小板数、ベースラインからの総IgG濃度変化率及びWHO出血スケール Grade 1以上の患者の割合)。

開発の経緯

ウィフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

安全性評価

主要評価項目

有害事象

〈二重盲検比較期〉

二重盲検比較期における有害事象は、ウィフガート[®]10mg/kg群で13例中11例(84.6%)、プラセボ群で12例中7例(58.3%)に認められました。

主な有害事象(各投与群の10%以上)は、ウィフガート[®]10mg/kg群で点状出血、血腫、高血圧、嘔吐各2例(15.4%)、プラセボ群で頭痛2例(16.7%)でした。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ウィフガート[®]10mg/kg群で1例(7.7%)、プラセボ群で2例(16.7%)に認められました。ウィフガート[®]10mg/kg群では嘔吐、プラセボ群では恥骨痛、頭痛、無月経、腔分泌物でした。

重篤な有害事象は、ウィフガート[®]10mg/kg群で有害事象共通用語規準(CTCAE) Grade 4の血小板減少症が1例に認められ、投与及び試験を中止しましたが、治験薬との因果関係はなしと判定されました。

〈非盲検投与期〉

非盲検投与期における有害事象は、12例中7例(58.3%)に認められました。発現割合の高かった有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[2例(16.7%)、各1件]、貧血及び肺炎[各1例(8.3%)、各2件]でした。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はありませんでした。

重篤な有害事象は、2例(肺炎及び子宮ポリープ各1例)に認められました。

投与中止に至った有害事象はありませんでした。

本試験では死亡例は認められませんでした。

臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査に関連する有害事象は、二重盲検比較期中にウィフガート[®]10mg/kg群で1例に重篤な血小板減少症が認められました。非盲検投与期中には、1例に中等度の貧血及び軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、1例に軽度の鉄欠乏性貧血と後に高度の特発性血小板減少性紫斑病、1例に軽度の好中球増加症、1例に中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、軽度の血中アルカリホスファターゼ増加が認められました。

心電図検査

二重盲検比較期中にCTCAE Grade 1の洞性徐脈が1例に認められましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

開発の経緯

ウイフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する化学的知見製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

4. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801)^{38,40-43)}

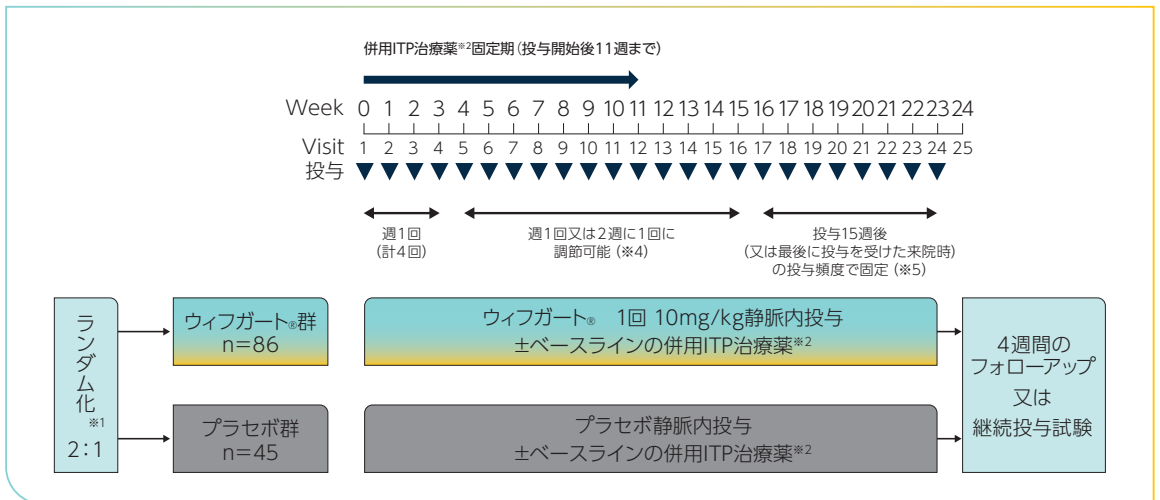
38) 社内資料：試験対象集団 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.1) (EFG90098)
 40) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1801試験 (承認時評価資料) (CTD2.7.6.3) (EFG90103)
 41) 社内資料：1801試験 (第3相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90095)
 42) 社内資料：部分集団における結果の比較 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.3) (EFG90098)
 43) Broome CM, et al.: Lancet. 2023; 402(10413): 1648-1659. (EFG00139)

[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

試験概要

- 目的** 成人のITP[※]患者にウィフガート[®]を静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価する。
 ※：本剤の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症患者において示されたが、本剤の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病に従い、『慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)』とする。
 - デザイン** ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 (欧州、米国、ロシア、トルコ、ウクライナ、日本)
 - 対象** 既存のITP治療で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった成人ITP患者131例 (日本人8例) ウィフガート[®]群：86例 (日本人5例)、プラセボ群：45例 (日本人3例)
 - 主な選択基準**
 - ・ランダム化の3カ月以上前にITPの診断[※]を受けている。
 - ・スクリーニング時及びベースライン時に測定した血小板数の平均値が30,000/μL未満である。
 - ・過去にITPに対する治療を1種類以上受けたことがあり、かつ以下のいずれかに該当する。
 - 治験実施計画書で規定された併用ITP治療薬を1種類以上、ランダム化の4週間以上前から一定の用量及び投与頻度で受けている。
 - 併用ITP治療薬を実施中でない場合、過去にITP治療を2種類以上受けたことがある。
- ※：ITPの診断は以下により裏付けられた。
 (1)ASHの診断基準に従った診断が文書で確認され、かつ血小板減少症の他の病因为認められない。
 (2)以前にITPに対する治療 (TPO-RAを除く) に反応したことがある。

投与方法



対象患者を2：1の割合でウィフガート[®]群又はプラセボ群に割り付けた^{※1}。併用ITP治療薬^{※2}及びレスキュー治療^{※3}が許容され、試験中血小板数をモニターした。最初の3週間はウィフガート[®]10mg/kg又はプラセボを週1回1時間かけて静脈内投与し (計4回)、4～15週は投与頻度を週1回又は2週に1回に調節可能とした^{※4}。16～23週は、投与15週後 (又は最後に投与を受けた来院時) の投与頻度で固定した^{※5}。23週の治験薬投与後、1週間の投与終了期間を経て、4週間の観察又は第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1803) に移行した。

- ※1：日本人以外の層別因子：脾臓摘出術の既往あり/なし、ベースラインの併用ITP治療薬あり/なし
- ※2：併用ITP治療薬 (例：経口副腎皮質ステロイド[†]、経口免疫抑制剤[†]、ジアフェニルスルホン[†]、ダナゾール[†]、ホスタマチニブもしくは経口TPO-RA[†]、又はそれらの組合せ) は、一定の用量及び投与頻度で維持されていることを条件に使用可能とした。なお、ホスタマチニブ及び経口TPO-RAは承認用法・用量に基づく用量調整等が許容された。治験薬投与開始12週後以降、効果不十分 (直近4週間の来院での血小板数がいずれも30,000/μL未満) な場合は、事前に規定されたITP治療薬の追加又は増量が許容された。
 †：ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、‡：ITP治療に対し本邦未承認
- ※3：血小板数が30,000/μL未満で、以下のいずれかに該当する患者に対しては、ベースラインから24週間の治験薬投与中にレスキュー治療が許可された。
 ・差し違った出血リスク又は臨床的に重大な出血又は粘膜出血
 ・緊急手術の必要性
- ※4：連続した4回の来院 (4回目の来院が判定時の来院) のうち3回で血小板数が100,000/μL以上となり、かつこれら4回の最後の来院時に100,000/μL以上になった場合、又は血小板数が連続した3回の来院で100,000/μL以上になった場合に投与頻度を2週に1回にした。
 2週に1回の投与中、連続した2回の来院で血小板数が100,000/μL未満又は1回の来院で血小板数が30,000/μL未満になった場合、又はレスキュー治療を受けた患者は、投与頻度を2週に1回から週1回に増やした。
 血小板数が400,000/μLを超えた場合は投与を一時中断し、血小板数が150,000/μL未満に減少したことを確認した上で2週に1回の投与頻度で再開した。
- ※5：主要評価項目の判定のため、投与頻度の調節は不可とした。

評価項目

【主要評価項目】

持続的血小板数反応^{*1}が認められた慢性ITP患者の割合

19～24週に持続的血小板数反応が得られなかった患者、及び持続的血小板数反応が得られる前に以下の主要な中間事象のいずれかが生じた患者はノンレスポnderとした。

- ・効果不十分により24週までに治験薬投与を中止した(例：3回を超えるレスキュー治療の実施)。
- ・有害事象により治験薬投与を中止した。
- ・12週以降にレスキュー治療を受けた。
- ・ベースラインと比較して併用ITP治療薬の用量及び/又は投与頻度が増加した、又は12週以降に新たな治療を開始した。

【主要な副次評価項目】

1. 慢性ITP患者における病勢コントロール期間^{*2}
2. 全体集団(慢性及び持続性ITP患者)における持続的血小板数反応^{*1}が認められた患者の割合
3. 全体集団におけるWHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度
4. 全体集団における17～24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の割合

【その他の副次評価項目】

- ・全体集団における24週間の治験薬投与中に全般的血小板数反応^{*3}が認められた患者の割合
- ・全体集団における病勢コントロール期間^{*4}
- ・全体集団における12週までに全般的血小板数反応^{*5}が認められた患者の割合
- ・全体集団における各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量
- ・全体集団における効果発現までの期間^{*6}
- ・全体集団における規定の24週間の治験薬投与中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した累積週数
- ・ベースラインの血小板数が15,000/ μ L未満の患者における規定の24週間の治験薬投与中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した累積週数
- ・全体集団におけるレスキュー治療実施率
- ・(参考情報)全体集団における患者報告アウトカム(PRO)及びQOL
SF-36(36-Item Short Form Survey)
FACIT(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue
FACT-Th6(Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia 6-Item Version)
- ・安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

【探索的評価項目】

- ・全体集団におけるIWG完全奏効^{*7}が認められた患者の割合
- ・全体集団におけるIWG奏効^{*8}が認められた患者の割合
- ・全体集団におけるIWG初回奏効^{*9}が認められた患者の割合

※1：19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成

※2：規定の24週間の治験薬投与期のうち、血小板数50,000/ μ L以上となった累積週数

※3：24週間の治験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数50,000/ μ L以上を4回以上達成

※4：12週までに血小板数50,000/ μ L以上となった累積週数

※5：12週までのいずれかの時点で血小板数50,000/ μ L以上を4回以上達成

※6：2回連続で血小板数50,000/ μ L以上が認められるまでの期間

※7：7日間以上間隔を空けた連続する2回以上の来院で、血小板数100,000/ μ L以上、かつ出血性イベントがない(WHO Grade 0)

※8：7日間以上間隔を空けた連続する2回以上の来院で、血小板数30,000/ μ L以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加、かつ出血性イベントがない(WHO Grade 0)

※9：4週の時点で、血小板数30,000/ μ L以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加

解析方法

臨床の有効性の解析は、FAS、FAS-慢性ITP、治験実施計画書に適合した解析対象集団(PP：per protocol set)及びPP-慢性ITPを対象として実施した。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、全体の第1種過誤確率を制御するため、階層手順にて検定を実施した(順序は評価項目の欄に記載)。各検定の名目上の第1種過誤確率は5%とした。事前に規定した順序で検定を実施し、先に実施したすべての評価項目の解析でP値が0.05未満であった場合にのみ、次の評価項目の検定を実施した。

【主要評価項目】

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

【副次評価項目】

病勢コントロール期間は、Wilcoxon-Mann-Whitney検定を用いて、ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

規定の24週間の治験薬投与中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した累積週数、ベースラインの血小板数が15,000/ μ L未満の患者における規定の24週間の治験薬投与中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した累積週数は、病勢コントロール期間と同様の解析を実施した。

持続的血小板数反応及び全般的血小板数反応に関連するすべての副次評価項目は、主要評価項目と同様の解析を実施した。

開発の経緯

ウイフガート
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

開発の経緯

ウィフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

出血性イベント (WHO Grade 1以上) の件数及び重大な出血性イベント (WHO Grade 2以上) の件数は、zero-inflated negative binomial modelを用いて解析した。

血小板数及びPRO/QOL測定値のベースラインからの変化量については、mixed models for repeated measures (MMRM)を用いて投与群間の差を解析した。

【部分集団解析】

持続的血小板数反応 (19~24週) が認められた患者の割合を、ランダム化の層別因子及び全体集団、ベースラインの血小板数、ITP前治療の数 (種類)、診断からの期間、地域、年齢カテゴリー、リツキシマブ前治療及びTPO-RA前治療別に集計した。

患者背景^{38,43)}

		ウィファート [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
年齢(歳)、中央値(範囲)		47.0(19-85)	55.0(18-82)
体重、平均値(標準偏差)		80.2(20.2)	74.2(17.5)
性別、例数(%)	女性	47(54.7%)	24(53.3%)
	男性	39(45.3%)	21(46.7%)
人種、例数(%)	アジア人	5(5.8%)	3(6.7%)
	白人	80(93.0%)	41(91.1%)
	報告なし	0	1(2.2%)
	その他	1(1.2%)	0
ベースラインの血小板数	/ μ L、中央値(範囲)	17,000(0-51,000)	12,000(2,000-31,000)
	15,000/ μ L未満、例数(%)	37(43.0%)	25(55.6%)
ITPの分類、例数(%)	持続性ITP(診断から3~12ヵ月)	8(9.3%)	5(11.1%)
	慢性ITP(診断から12ヵ月超)	78(90.7%)	40(88.9%)
最初の診断からの期間(年)、中央値(範囲)		4.2(0.3-54.1)	6.1(0.5-53.4)
ITP前治療の数(種類) 中央値(範囲)		3.0(1-9)	3.0(1-7)
ITP前治療の数(種類)	1、例数(%)	14(16.3%)	4(8.9%)
	2、例数(%)	13(15.1%)	12(26.7%)
	3以上、例数(%)	59(68.6%)	29(64.4%)
ITP前治療の種類、例数(%)	副腎皮質ステロイド [†]	82(95.3%)	40(88.9%)
	人免疫グロブリン静注又は抗D人免疫グロブリン静注 [§]	42(48.8%)	29(64.4%)
	TPO-RA [†]	48(55.8%)	29(64.4%)
	脾臓摘出術	32(37.2%)	17(37.8%)
	リツキシマブ	31(36.0%)	14(31.1%)
	その他の免疫抑制剤 [†]	21(24.4%)	18(40.0%)
	ホスタマチニブ	3(3.5%)	1(2.2%)
	ダナゾール [†]	10(11.6%)	6(13.3%)
ジアフェニルスルホン [†]	1(1.2%)	2(4.4%)	
ベースラインの併用ITP治療薬あり、例数(%)		43(50.0%)	22(48.9%)
ベースラインの併用ITP治療薬の種類、例数(%)	副腎皮質ステロイド [†]	22(25.6%)	12(26.7%)
	人免疫グロブリン静注又は抗D人免疫グロブリン静注 [§]	2(2.3%)	1(2.2%)
	TPO-RA [†]	20(23.3%)	9(20.0%)
	リツキシマブ	0	1(2.2%)
	その他の免疫抑制剤 [†]	8(9.3%)	6(13.3%)
	ダナゾール [†]	2(2.3%)	1(2.2%)
	アスコルビン酸 [‡]	0	1(2.2%)
出血性イベント(WHOスケール) Grade 1以上、例数(%)		42(48.8%)	29(64.4%)

† : ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、 ‡ : ITP治療に対し本邦未承認、 § : 本邦未承認

開発の経緯

ウィファートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取り扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

■ 治験薬への曝露

治験薬投与の遵守割合の平均値(標準偏差)は92.3(10.19)%であり、投与群間で意味のある差は認められませんでした。ウィフガート®群では86例中15例(17.4%)が投与頻度を週1回から2週に1回に変更しました。投与頻度固定期間(16~23週)に2週に1回の治験薬投与を受けた患者の割合は、ウィフガート®群で67例中10例(14.9%)、プラセボ群で34例中1例(2.9%)でした。

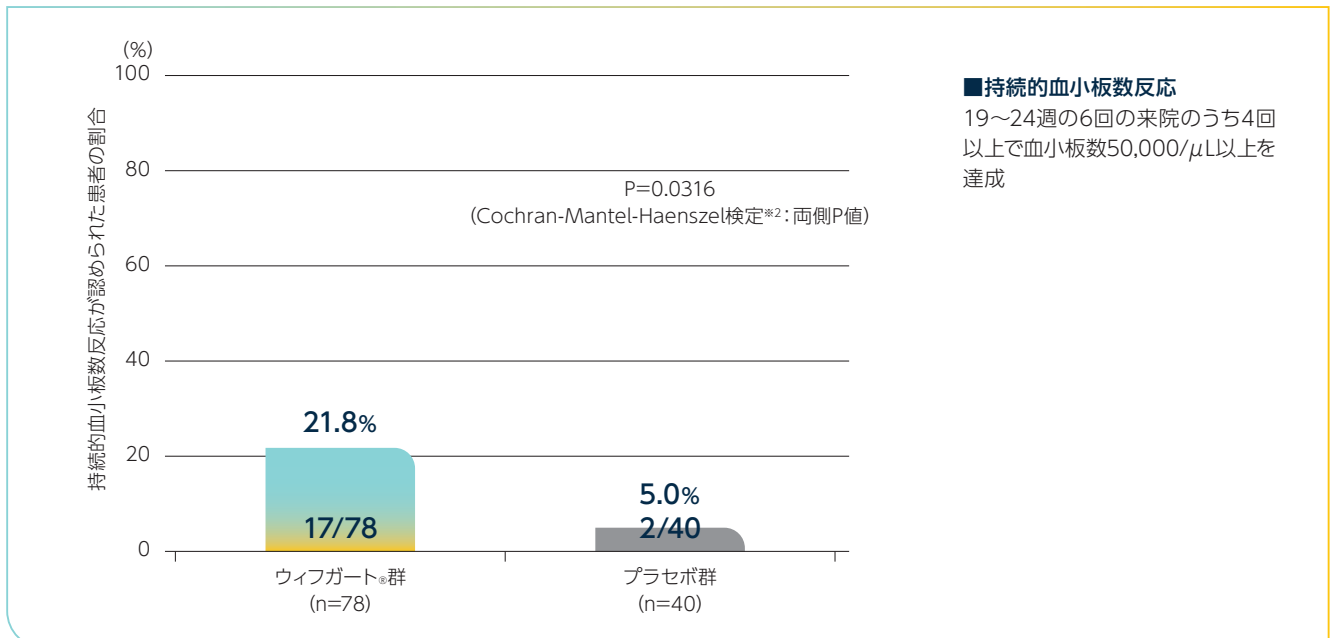
有効性評価

主要評価項目

持続的血小板数反応※1が認められた慢性ITP患者の割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群が78例中17例(21.8%)、プラセボ群が40例中2例(5.0%)でした(P=0.0316、Cochran-Mantel-Haenszel検定※2:両側P値)(検証的な解析結果)。

■ 持続的血小板数反応が認められた患者の割合(慢性ITP患者)



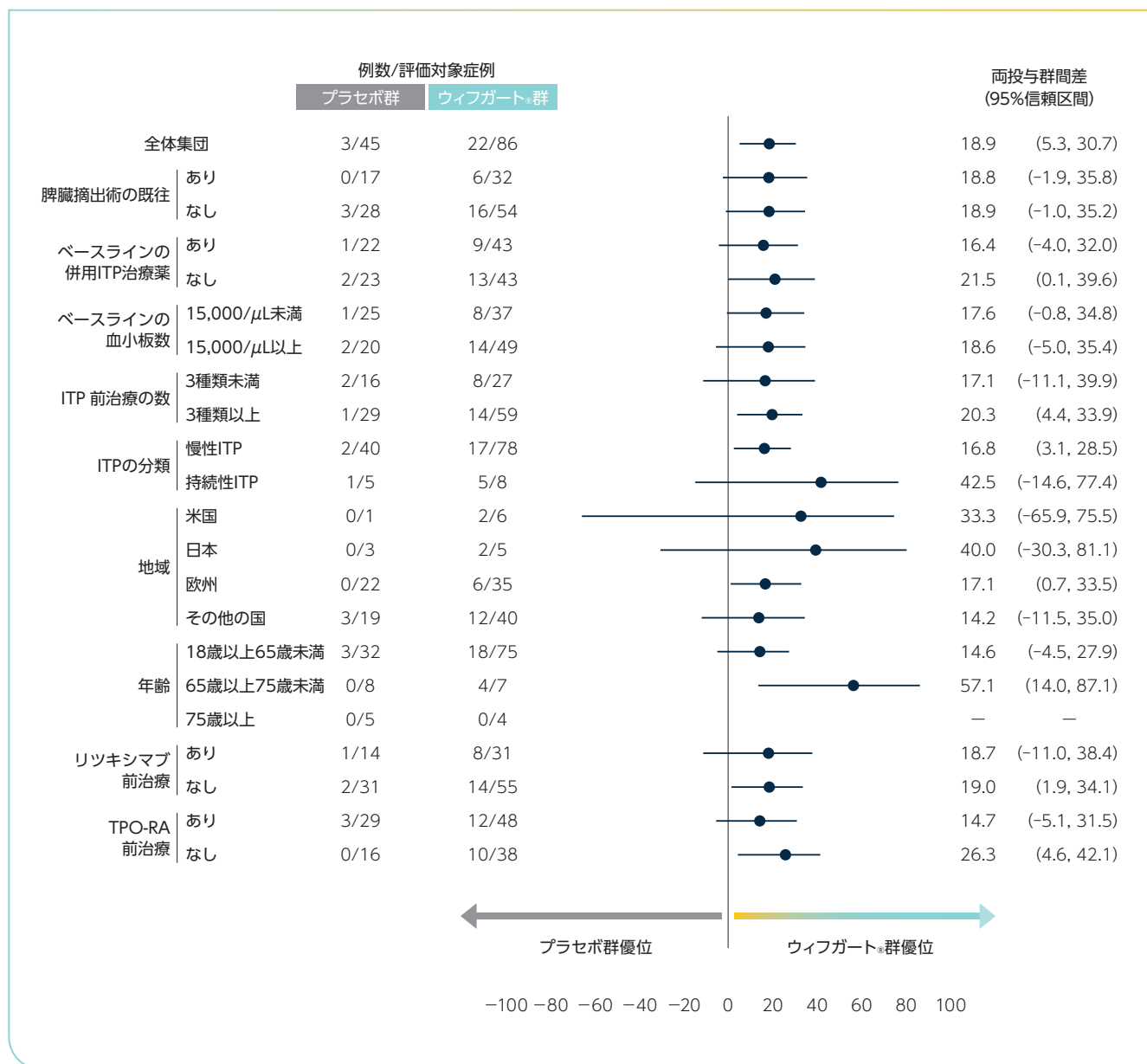
※1: 中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の治験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

※2: ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

層別因子及び部分集団別の持続的血小板数反応 (部分集団解析)⁴²⁾

ランダム化の層別因子及び部分集団において、19~24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の割合の差及び95%信頼区間は下図の通りでした。

■ 持続的血小板数反応が認められた患者割合の層別因子/部分集団別解析(ウイフガート[®]群-プラセボ群) (全体集団)

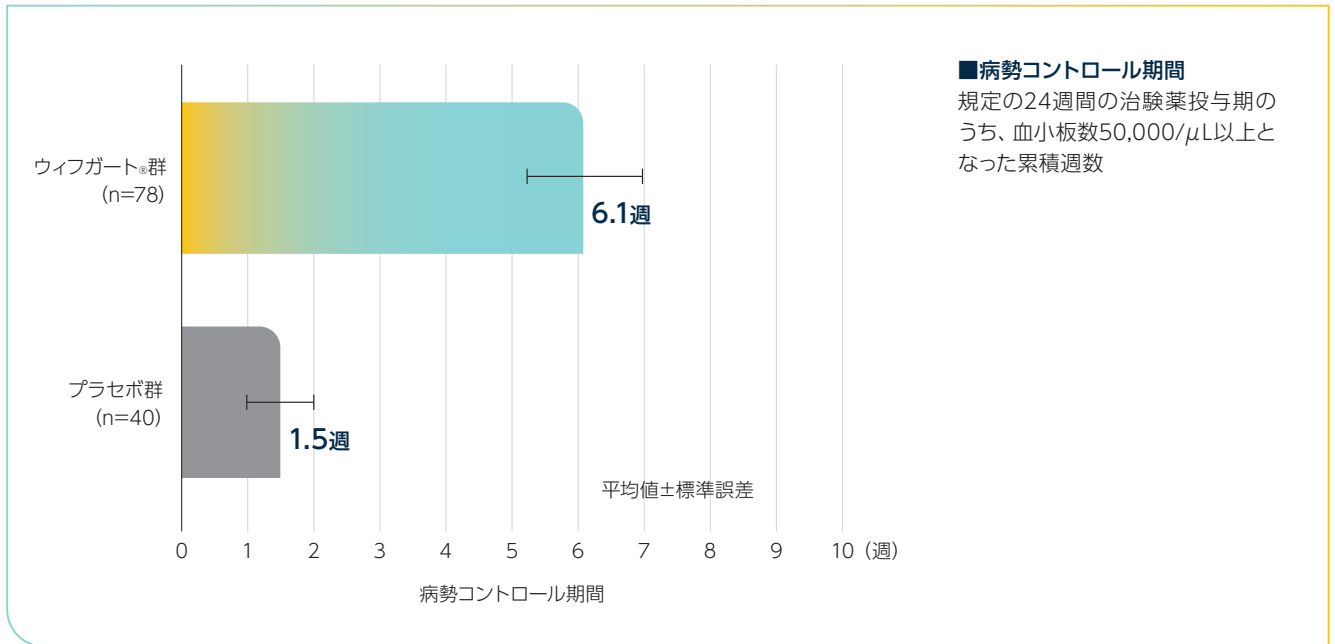


主要な副次評価項目

慢性ITP患者における病勢コントロール期間^{※1}

ウィフガード[®]群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に長く、累積週数の中央値(範囲)はウィフガード[®]群2.0(0.0-24.0)週、プラセボ群0.0(0.0-14.0)週でした(P=0.0009、調整Mann-Whitney test法^{※2}:両側P値)。平均値(標準誤差)はウィフガード[®]群6.1(0.87)週、プラセボ群1.5(0.51)週でした。

■ 病勢コントロール期間(慢性ITP患者)

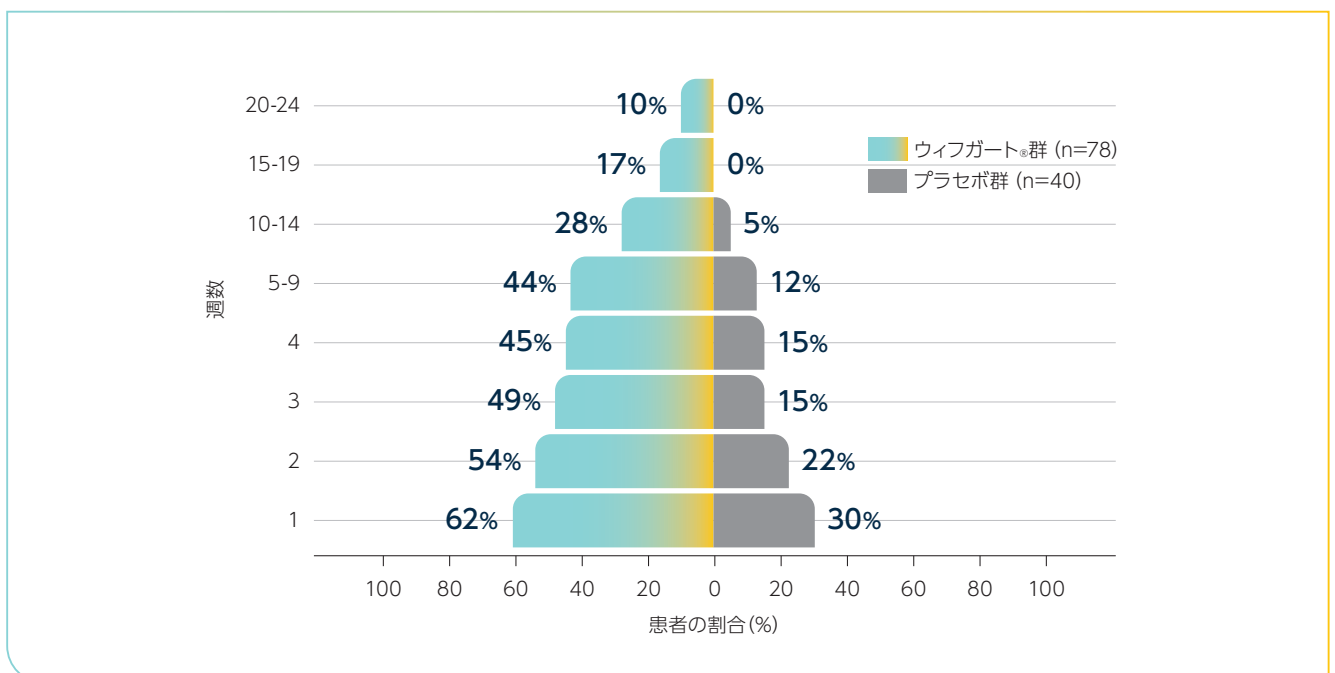


※1: 中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の治験薬の投与中止、及び併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、中間事象発生後の血小板数を50,000/ μ L未満として取り扱うこととされた。また、中間事象(レスキュー治療の実施)が発生した患者についてはレスキュー治療実施後4週間の血小板数を50,000/ μ L未満として取り扱うこととされた。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

※2: ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

慢性ITP患者における病勢コントロールの累積週数の分布は下図の通りでした。

■ 累積週数別の病勢コントロール基準を達成した患者の割合(慢性ITP患者)

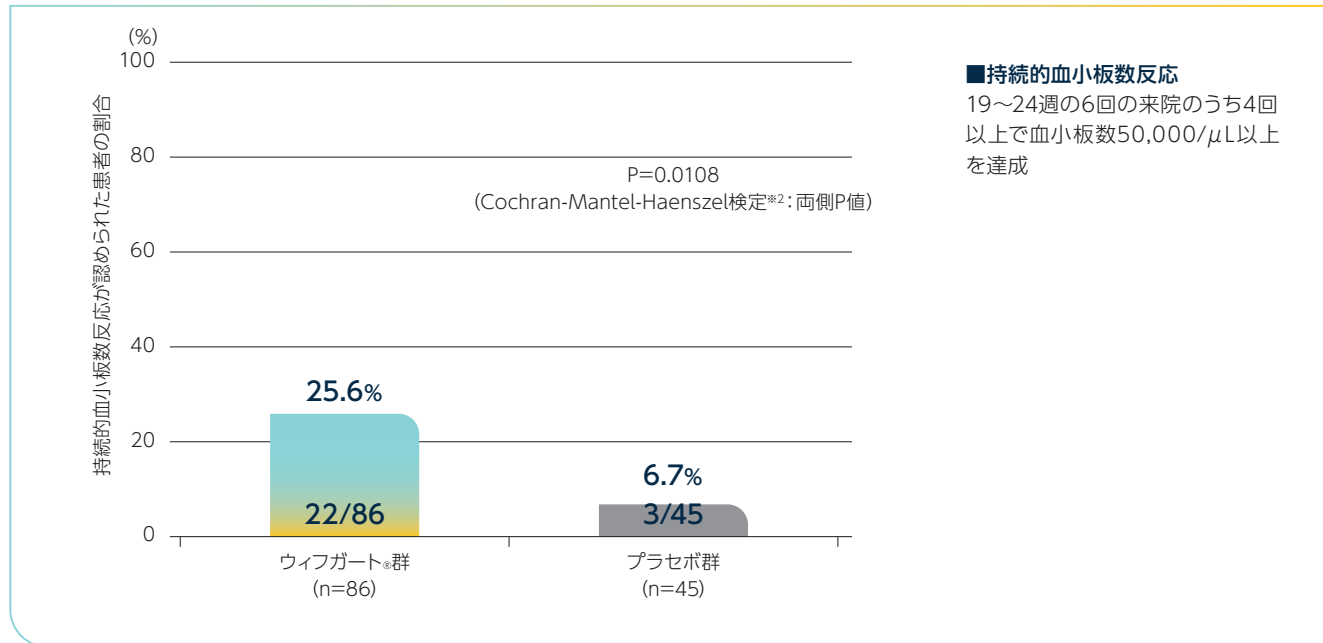


主要な副次評価項目

全体集団における持続的血小板数反応^{*1}が認められた患者の割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群が86例中22例(25.6%)、プラセボ群が45例中3例(6.7%)でした(P=0.0108、Cochran-Mantel-Haenszel検定^{*2}:両側P値)。

■ 持続的血小板数反応が認められた患者の割合(全体集団)



※1: 中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の治験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/μL以上の場合は50,000/μL以上として補完、それ以外の場合は50,000/μL未満として補完した。

※2: ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/μL未満 vs 15,000/μL以上)で層別解析を行った。

主要な副次評価項目

全体集団におけるWHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度

WHOスケールによる出血性イベント(Grade 1以上)の発現回数^{*}の中央値(範囲)は、ウィフガート®群で4.0(0-24)回、プラセボ群で5.0(0-24)回であり、両群間に有意差が認められなかったため、検定が終了しました(P=0.8287、zero-inflated negative binomial regression: 両側P値)。

■ WHO出血スケール

Grade	徴候/症状
0	出血なし
1	軽度の出血(点状出血など)
2	輸血を必要としない中等度の出血(鼻出血など)
3	輸血を必要とする中等度の出血(巨大血腫など)
4	重度の出血(出血性ショックなど)

※: 中間事象(併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、中間事象発生後の出血性イベント評価の欠測は補完しないこととされた。また、中間事象(レスキュー治療の実施)が発生した患者についてはレスキュー治療実施後4週間の出血性イベント評価の欠測は補完しないこととされた。なお、上記中間事象以外の出血性イベント評価の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で出血性イベントが認められていない場合は出血性イベントなしとして補完、それ以外の場合は出血性イベントありとして補完した。

主要な副次評価項目

全体集団における17～24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の割合^{※1}

上述の「全体集団におけるWHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度」でウィフガート®群とプラセボ群に有意差が認められなかったことから、階層的検定手順に従い、正式な統計学的有意性を結論付けることはできませんでしたが、ウィフガート®群が86例中19例(22.1%)とプラセボ群の45例中3例(6.7%)よりも高く、多重性を考慮しない名目上のP値は0.0265でした(Cochran-Mantel-Haenszel検定^{※2})。

※1：中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の治験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

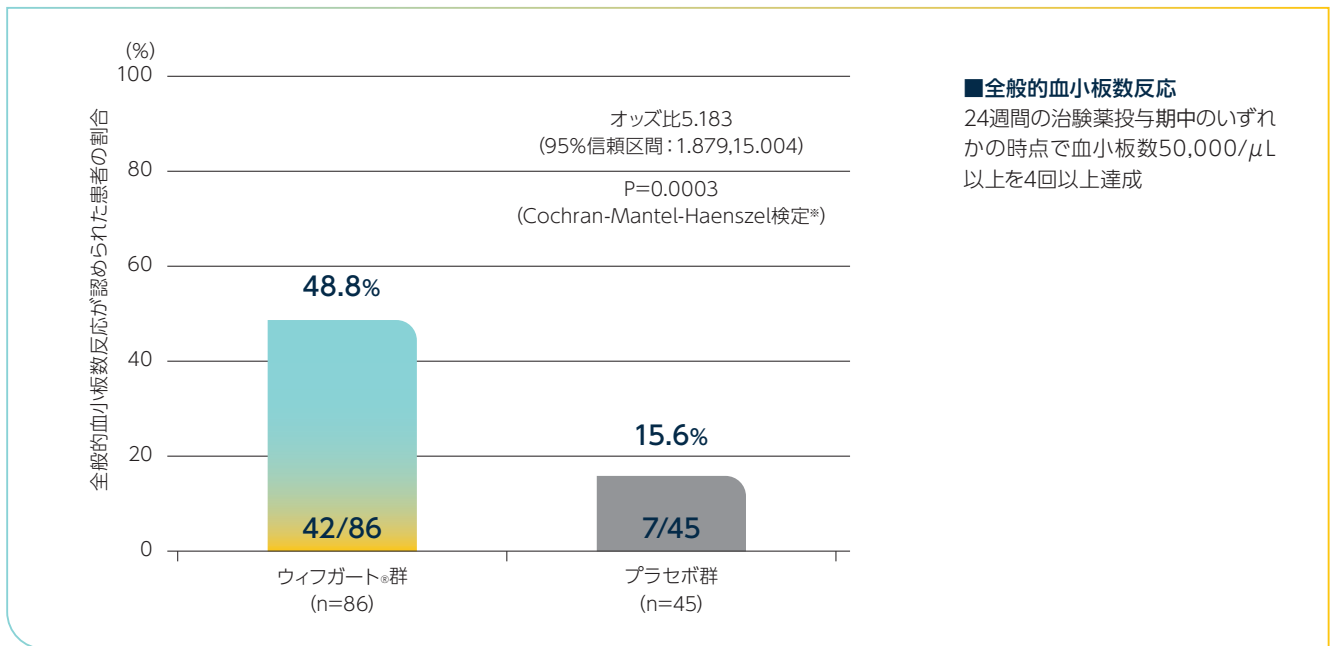
※2：ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

その他の副次評価項目

全体集団における24週間の治験薬投与期中に全般的血小板数反応が認められた患者の割合

ウィフガート®群が86例中42例(48.8%)と、プラセボ群の45例中7例(15.6%)と比較して高く、治療効果を示すオッズ比(95%信頼区間)は5.183(1.879,15.004)でした(P=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel検定[※])。

■ 全般的血小板数反応が認められた患者の割合(全体集団)



※：ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

その他の副次評価項目

全体集団における病勢コントロール期間⁴³⁾

12週までに血小板数50,000/ μ L以上となった平均累積週数(標準偏差)は、ウィフガート®群で3.3(4.12)週、プラセボ群で0.5(1.91)週でした。また、中央値(範囲)はウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群で1.00(0.00-12.00)週、プラセボ群で0.00(0.00-12.00)週でした(P<0.0001、調整Mann-Whitney test法[※])。

※：ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

その他の副次評価項目

全体集団における2回連続で血小板数50,000/ μ L以上が認められるまでの期間(効果発現までの期間)⁴³⁾

中央値(95%信頼区間)は、ウィフガート®群で113.0(57.0,NC)日でした。NC:算出せず

その他の副次評価項目

全体集団における規定の24週間の治験薬投与期中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した累積週数⁴³⁾

ウイフガート[®]群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、中央値(範囲)はウイフガート[®]群で6.00(0.00-24.00)週、プラセボ群で0.00(0.00-23.00)週でした(P<0.0001、調整Mann-Whitney test法^{*})。

※：ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

その他の副次評価項目

ベースラインの血小板数が15,000/ μ L未満の患者における規定の24週間の治験薬投与期中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した累積週数⁴³⁾

ウイフガート[®]群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、中央値(範囲)はウイフガート[®]群で5.00(0.00-24.00)週、プラセボ群で0.00(0.00-23.00)週でした(P=0.0018、調整Mann-Whitney test法^{*})。

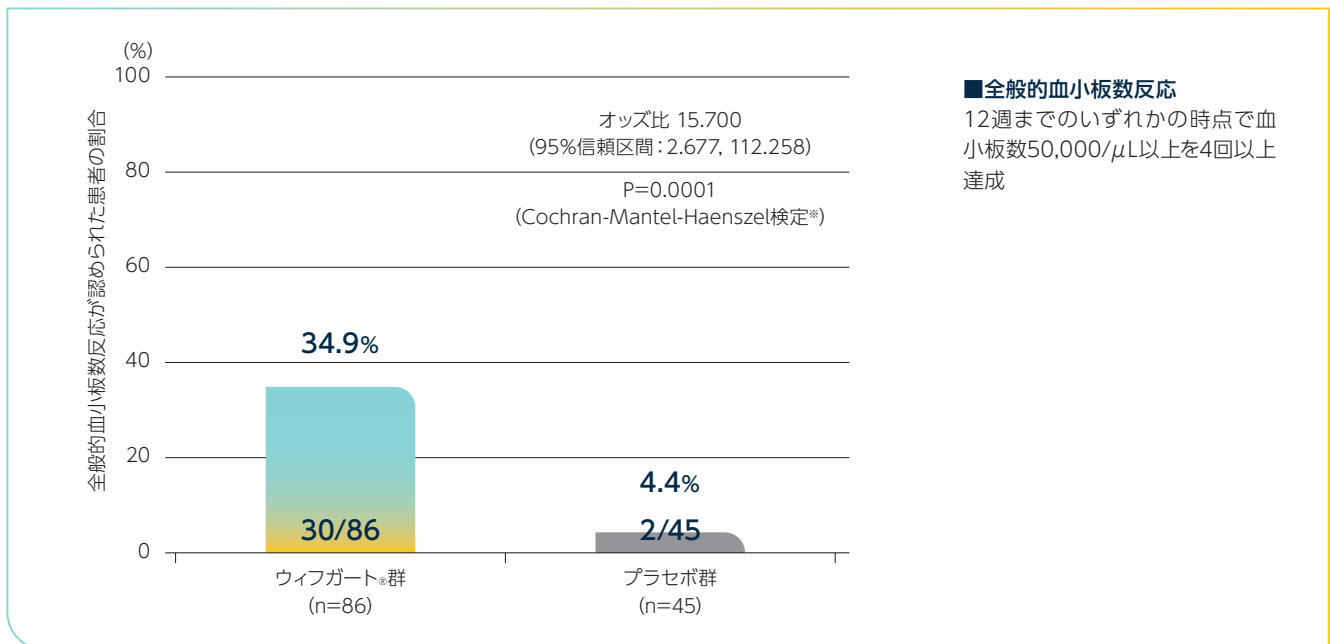
※：ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

その他の副次評価項目

全体集団における12週までに全般的血小板数反応が認められた患者の割合

ウイフガート[®]群が86例中30例(34.9%)と、プラセボ群の45例中2例(4.4%)と比較して高く、治療効果を示すオッズ比(95%信頼区間)は15.700(2.677, 112.258)でした(P=0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定^{*})。

■ 全般的血小板数反応が認められた患者の割合(全体集団)



※：ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

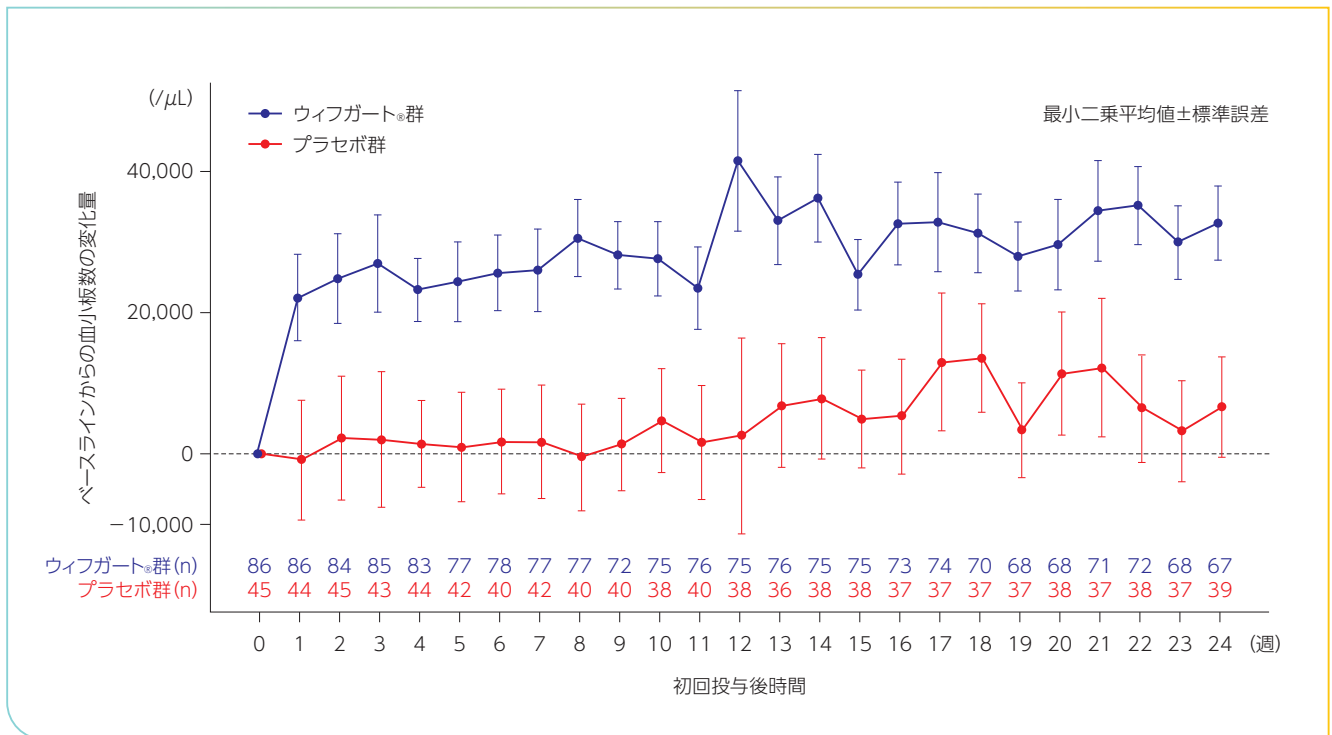
その他の副次評価項目

全体集団における各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量

混合モデルに基づく血小板数のベースラインからの平均変化量の推移は下図の通りでした。

MMRMに基づく血小板数の1週でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値(標準誤差)は、ウィフガート®群が22,151(6,127)/ μL に対して、プラセボ群は-894(8,494)/ μL でした。

■ ベースラインからの血小板数の変化量(全体集団)⁴¹⁾



その他の副次評価項目

全体集団におけるレスキュー治療実施率

レスキュー治療を実施した患者の割合は、ウィフガート®群33.7%(29/86例)及びプラセボ群48.9%(22/45例)でした。その内訳は、副腎皮質ステロイド[†]が29.1%(25/86例)及び28.9%(13/45例)、免疫グロブリン大量療法が15.1%(13/86例)及び40.0%(18/45例)、血小板輸血が2.3%(2/86例)及び13.3%(6/45例)でした。

[†]: ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む

その他の副次評価項目

(参考情報) 全体集団における患者報告アウトカム及びQOL

24週のFACIT-Fatigue、FACT-Th6、SF-36の精神的側面及び身体的側面サマリースコアについて、混合モデルに基づくベースラインからの変化量の最小二乗平均推定値(標準誤差)は下記の通りでした。

■ 患者報告アウトカム及びQOL(全体集団)

	ウィフガート®群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
FACIT-Fatigue* ¹	0.708(0.899)	0.968(1.212)
FACT-Th6* ²	1.760(0.484)	0.423(0.655)
SF-36の精神的側面のサマリースコア* ³	3.419(0.951)	1.497(1.280)
SF-36の身体的側面のサマリースコア* ³	1.350(0.525)	-0.118(0.693)

混合モデルに基づくベースラインからの変化量の最小二乗平均推定値(標準誤差)

*¹: スコアの平均値がベースラインから増加した場合、患者の改善を示す。

*²: スコアの平均値が正の値であった場合、患者の改善を示す。

*³: スコアの増加は、患者のQOLの改善を示す。

その他の副次評価項目

免疫原性²¹⁾

ウィフガート®群では、抗体が測定された85例のうち3例(3.5%)が投与後に抗薬物抗体(ADA)陽性であり、そのうち2例(2.4%)は治験薬投与による抗体陽性、1例(1.2%)は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う抗体陽性でした。また、1例(1.2%)が治験薬投与後に中和抗体陽性でした。

探索的評価項目

全体集団におけるIWGによる効果判定基準を満たした患者の割合

血小板数及び出血性イベントの両方を含むIWGによる効果判定基準を満たした患者の割合は下記の通りでした。

■ IWGによる効果判定基準を満たした患者の割合(全体集団)

	ウィフガート®群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
IWG完全奏効	24(27.9%)	2(4.4%)
IWG奏効	44(51.2%)	9(20.0%)
IWG初回奏効	27(31.4%)	3(6.7%)

例数(%)

■ IWG基準

IWG完全奏効	7日間以上間隔を空けた連続する2回以上の来院で、血小板数100,000/μL以上、かつ出血性イベントがない(WHO Grade 0)
IWG奏効	7日間以上間隔を空けた連続する2回以上の来院で、血小板数30,000/μL以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加、かつ出血性イベントがない(WHO Grade 0)
IWG初回奏効	4週の時点で、血小板数30,000/μL以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加

安全性評価

すべての有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象はウィフガート[®]群で86例中80例(93.0%)、プラセボ群で45例中43例(95.6%)に認められました。

主な有害事象(各投与群の10%以上)

ウィフガート[®]群では、尿中血陽性31例(36.0%)、挫傷17例(19.8%)、頭痛及び血尿各14例(16.3%)、点状出血13例(15.1%)でした。

プラセボ群では、尿中血陽性17例(37.8%)、点状出血12例(26.7%)、血腫11例(24.4%)、口腔内出血及び鼻出血各8例(17.8%)、血尿7例(15.6%)、歯肉出血、挫傷、頭痛及び斑状出血各6例(13.3%)、四肢痛5例(11.1%)でした。

重篤な有害事象

ウィフガート[®]群で7例(8.1%)12件、プラセボ群で7例(15.6%)8件に認められました。

ウィフガート[®]群では、血小板減少症2例(2.3%)3件、筋骨格系胸痛1例(1.2%)2件、鉄欠乏性貧血、腹痛、サイトメガロウイルス感染、丹毒、慢性骨髄単球性白血病、頭痛、腔出血各1例(1.2%)1件でした。

プラセボ群では、貧血、免疫性血小板減少症、口腔内出血、COVID-19、虫垂炎、交通事故、急性腎障害、血尿各1例(2.2%)1件でした。

投与中止に至った有害事象

ウィフガート[®]群で4例(4.7%)4件、プラセボ群で1例(2.2%)1件に認められました。

ウィフガート[®]群では、血小板減少症、気管支炎、慢性骨髄単球性白血病、蕁麻疹でした。

プラセボ群では、COVID-19でした。

本試験では死亡例は認められませんでした。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義した出血性事象

ウィフガート[®]群で61例(70.9%)277件、プラセボ群で39例(86.7%)237件に報告されました。

AESIと定義した感染症

ウィフガート[®]群で25例(29.1%)37件、プラセボ群で10例(22.2%)12件に報告されました。

■ 治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象 (全体集団)

事象名	ウィフガート [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
	例数 (%)	例数 (%)
発現例数 (発現率)	15 (17.4)	10 (22.2)
胃腸障害	1 (1.2)	2 (4.4)
下痢	1 (1.2)	0
悪心	0	1 (2.2)
嘔吐	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.8)	0
無力症	1 (1.2)	0
悪寒	2 (2.3)	0
注入部位静脈炎	1 (1.2)	0
倦怠感	1 (1.2)	0
発熱	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	1 (1.2)	0
肝毒性	1 (1.2)	0
免疫系障害	1 (1.2)	0
低γグロブリン血症	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	1 (2.2)
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0
上気道感染	1 (1.2)	0
尿路感染	1 (1.2)	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	1 (2.2)
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
処置によるめまい	0	1 (2.2)
臨床検査	0	1 (2.2)
血中尿酸増加	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0
高尿酸血症	1 (1.2)	0
低カリウム血症	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	1 (2.2)
関節痛	1 (1.2)	0
側腹部痛	1 (1.2)	0
四肢痛	0	1 (2.2)
神経系障害	3 (3.5)	4 (8.9)
頭痛	3 (3.5)	3 (6.7)
錯感覚	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0
咳嗽	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.5)	2 (4.4)
そう痒症	2 (2.3)	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)
蕁麻疹	1 (1.2)	0
血管障害	0	1 (2.2)
ほてり	0	1 (2.2)

MedDRA version 24.1

開発の経緯

ウィフガート[®]の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取り扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

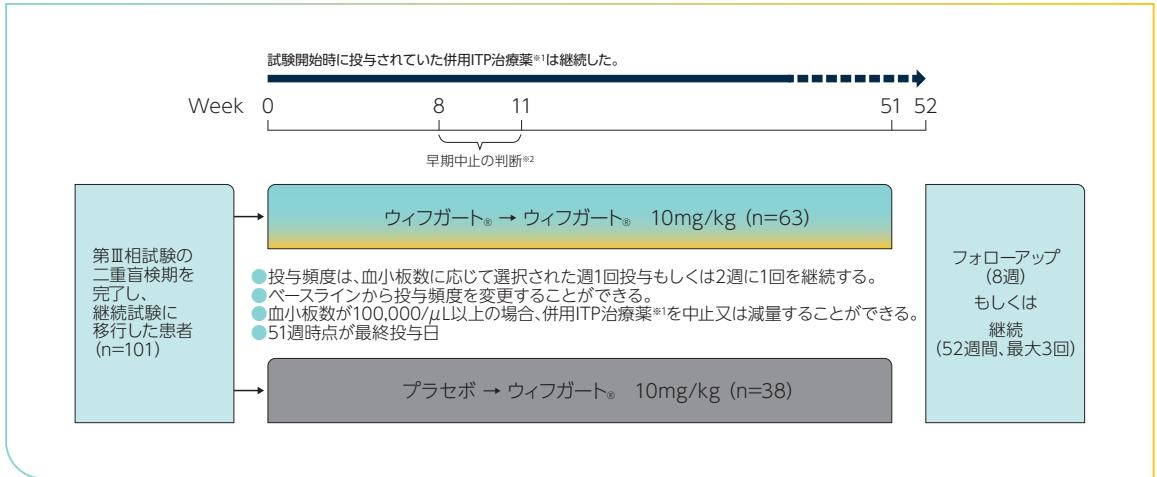
5. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1803) ※ (ARGX-113-1801の継続投与試験) 44-49)

- 44) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1803試験 (承認時評価資料) (CTD2.7.6.4) (EFG90104)
- 45) 社内資料：1803試験 (第3相、1801試験の非盲検継続投与試験) 中間解析1 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.2) (EFG90096)
- 46) 社内資料：病勢コントロール期間 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.2.1.2) (EFG90098)
- 47) 社内資料：ベースラインからの血小板数の変化 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.2.1.4) (EFG90098)
- 48) 社内資料：2週に1回投与への変更 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.2.1.5) (EFG90098)
- 49) 社内資料：1801試験及び1803試験 (承認時評価資料) (CTD2.7.4.3.2) (EFG90100)

※本試験は実施中であり、1回目の中間解析 (中間解析1：試験の概要、安全性及び有効性は2022年9月28日、薬物動態、薬力学及び免疫原性は2022年8月10日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載しています。

試験概要

- 目的** 成人のITP※患者を対象にウィフガート®の長期静脈内投与時の安全性及び有効性を評価する。
※：本剤の有効性及び安全性は一次免疫性血小板減少症患者において示されたが、本剤の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)」とする。
- デザイン** 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801) の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、ロシア、トルコ、ウクライナ、日本)
- 対象** ARGX-113-1801試験に参加し、継続投与試験に移行した成人ITP患者101例 (日本人5例) ウィフガート®群から63例 (日本人3例)、プラセボ群から38例 (日本人2例)
- 主な選択基準** ARGX-113-1801試験で24週間の治験薬投与期を完了した成人ITP患者は、本試験に移行可能とした。
- 投与方法**



ウィフガート® 10mg/kgを週1回又は2週に1回、1時間かけて静脈内投与した。ウィフガート® 10mg/kgの投与頻度は、ARGX-113-1801試験での投与頻度 (週1回又は2週に1回) を継続した。血小板数に基づく投与頻度の変更はベースラインから許容されていたため、患者は52週間の治験薬投与期中のいつでも、週1回又は2週に1回のいずれかの頻度で投与を受けることが可能であった※3。試験開始時に投与されていた併用ITP治療薬※1及びレスキュー治療※4が許容された。

最初の52週間の治験薬投与期を完了した患者は、さらに最大3回の52週間の治験薬投与期、合計で最大4年間の治験薬投与 (及び8週間のフォローアップ期) への参加を可能とした。

※1：併用ITP治療薬 (経口副腎皮質ステロイド†、経口免疫抑制剤†、ダナゾール†、ジアフェニルスルホン†、ホスタマチニブ、経口TPO-RA†) は、ホスタマチニブ及び経口TPO-RAの承認用法・用量に基づく用量調整等が許容されたことを除き、追加及び増量は禁止された。血小板数が100,000/μL以上の場合にのみ、医師の判断で減量又は中止が可能とされた。

†：ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、‡：ITP治療に対し本邦未承認

※2：8～11週の血小板数の測定で4回とも血小板数が30,000/μL未満の場合は効果不十分として早期中止した。

※3：連続した4回の来院 (4回目の来院が判定時の来院) のうち3回で血小板数が100,000/μL以上となり、かつこれら4回の最後の来院時に100,000/μL以上になった場合、又は血小板数が連続した3回の来院で100,000/μL以上になった場合に投与頻度を2週に1回にした。2週に1回の投与中、連続した2回の来院で血小板数が100,000/μL未満又は1回の来院で血小板数が30,000/μL未満になった場合、又はレスキュー治療を受けた患者は、投与頻度を2週に1回から週1回に増やした。血小板数が400,000/μLを超えた場合は投与を一時中断し、血小板数が150,000/μL未満に減少したことを確認した上で2週に1回の投与頻度で再開した。

※4：血小板数が30,000/μL未満で、以下のいずれかに該当する患者に対しては、レスキュー治療が許可された。

- ・差し迫った出血リスク又は臨床的に重大な出血又は粘膜出血
- ・緊急手術の必要性

評価項目

【主要評価項目】

有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、臨床検査値の評価

【副次評価項目】

最初の52週間の治験薬投与期中に収集されたデータについて有効性解析を実施した。

- ・ウィフガート®を初めて投与された患者における持続的血小板数反応^{*1*}^{*2}が認められた患者の割合
- ・病勢コントロール期間^{*3}
- ・試験期間中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した週数の割合
- ・本試験のベースラインの血小板数が15,000/ μ L未満であった患者における試験期間中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した週数の割合
- ・全般的血小板数反応^{*4}が認められた患者の割合
- ・各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量
- ・ARGX-113-1801試験から移行時の血小板数が30,000/ μ L未満の患者における血小板数反応までの期間(効果発現までの期間)^{*5}
- ・WHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度
- ・レスキュー治療実施^{*6}率
- ・併用ITP治療薬の減少^{*7}
- ・(参考情報)患者報告アウトカム及びQOL
SF-36
FACIT-Fatigue
FACT-Th6
- ・薬物動態、薬力学、免疫原性

- *1: 19~24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成
- *2: 17~24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成
- *3: 試験期間中に血小板数50,000/ μ L以上となった週数の割合
- *4: 52週間の試験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数50,000/ μ L以上を4回以上達成
- *5: 2回連続で血小板数50,000/ μ L以上が認められるまでの期間
- *6: ウィフガート®投与と同時に又はウィフガート®投与に続いて、1種類以上のレスキュー治療を最長5日間実施
- *7: 51週に達した患者及び最初の52週間の試験薬投与期中に試験を中止した患者を対象とし、最初の52週間の試験薬投与期中に、本試験のベースラインから併用ITP治療薬の用量及び/又は投与頻度が1回以上減少し、かつ他の併用ITP治療薬(TPO-RA及びホスタマチニブを除く)の増加がない

解析方法

主要評価項目及び副次評価項目は、ARGX-113-1801試験での投与群別(ウィフガート®群及びプラセボ群)、並びに試験全体として記述的に要約した。

すべてのカテゴリーの評価項目(有害事象、ウィフガート®に対するADA、血小板数反応、併用ITP治療薬の評価項目、出血性イベント数及び発現割合、レスキュー治療の実施)及び追加解析である6週間間隔で様々な閾値を用いた持続的血小板数反応について、頻度表を作成した。

血小板数50,000/ μ L以上が認められるまでの期間及び血小板数反応が認められるまでの期間をKaplan-Meier推定値を用いて解析した。

特に記載のない限り、有害事象及び臨床検査値異常はいずれも試験薬による治療下で発現したものとした。中間解析のデータカットオフは1回目を2022年9月28日とした。

患者背景

本試験では、先行試験でウィフガート®を投与された患者集団をウィフガート®-ウィフガート®群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者集団をプラセボ-ウィフガート®群と表示しました。両群を合わせて、全体集団と表示しました。

2022年9月28日データカットオフ時点でARGX-113-1801試験での試験薬投与及び試験を完了した106例中101例が本試験に移行し、すべての患者がウィフガート®の投与を1回以上受けました。このうちウィフガート®-ウィフガート®群が63例、プラセボ-ウィフガート®群が38例でした。

全体集団の年齢の中央値(範囲)は50.0(19-87)歳、年齢カテゴリーが18歳以上65歳未満の患者は81例(80.2%)でした。96例(95.0%)が白人でした。男性は52例(51.5%)、女性は49例(48.5%)でした。

全体集団では、ARGX-113-1801試験のベースラインの血小板数の中央値(範囲)は17,000(0-51,000)/ μ Lでした。ウィフガート®-ウィフガート®群の血小板数の中央値(範囲)は17,000(0-51,000)/ μ Lであり、プラセボ-ウィフガート®群は12,500(2,000-31,000)/ μ Lでした。

慢性ITP(診断から12ヵ月超)が89例(88.1%)でした。持続性ITP(診断から3~12ヵ月)も含めた患者全体における最初の診断からの期間の中央値(範囲)は4.00(0.3-54.1)年でした。すべての患者が1種類以上のITP前治療を有し、そのうちの71例(70.3%)は過去に3種類以上のITP前治療を受けていました。ベースラインのWHO出血スケールがGrade 1以上の患者は53例(52.5%)でした。

■試験薬への曝露(2022年9月28日データカットオフ時点)

ウィフガート®の投与回数の中央値(範囲)は23.0(3-71)回で、31例(30.7%)は2週に1回の投与頻度に1回以上変更しました。試験薬投与の遵守割合の平均値(標準偏差)は92.11(14.310)%でした。

開発の経緯

ウィフガート®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

包装及び取り扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

有効性評価

副次評価項目

ウィフガート®を初めて投与された患者における持続的血小板数反応が認められた患者の割合 (2022年9月28日データカットオフ時点)

プラセボ-ウィフガート®群38例において、19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者は10例(26.3%)、17～24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者は8例(21.1%)でした。

〈追加評価〉(2022年9月28日データカットオフ時点)

規定した6週間間隔(1～6週、7～12週など、43～48週まで)で、6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成し、持続的血小板数反応が認められた患者を評価しました。

- ・全体集団101例中30例(29.7%)に最初の6週間の時点での持続的血小板数反応が認められました[ウィフガート®-ウィフガート®群21例(33.3%)、プラセボ-ウィフガート®群9例(23.7%)]。
- ・全体集団で24週に達した患者55例中33例(60.0%)に19～24週での持続的血小板数反応が認められました。
- ・全体集団で48週に達した患者31例中19例(61.3%)に43～48週での持続的血小板数反応が認められました。

副次評価項目

病勢コントロール期間(2022年9月28日データカットオフ時点)⁴⁶⁾

全体集団101例において、最初の52週間の治験薬投与期のうち、血小板数50,000/ μ L以上となった週数の割合の中央値(第1四分位数, 第3四分位数)は21.6(0.0, 80.4)%、平均値(標準誤差)は39.2(3.86)%[ウィフガート®-ウィフガート®群45.1(4.99)%、プラセボ-ウィフガート®群29.3(5.79)%]でした。

副次評価項目

試験期間中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した週数の割合 (2022年9月28日データカットオフ時点)

プラセボ-ウィフガート®群38例において、最初の52週間の治験薬投与期のうち、血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつ本試験のベースラインから20,000/ μ L超増加した週数の割合の平均値(標準誤差)は27.4(5.37)%でした。

副次評価項目

本試験のベースラインの血小板数が15,000/ μ L未満であった患者における試験期間中に血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した週数の割合 (2022年9月28日データカットオフ時点)

本試験のベースラインの血小板数が15,000/ μ L未満であったプラセボ-ウィフガート®群16例において、最初の52週間の治験薬投与期のうち、血小板数が30,000/ μ L以上となり、かつベースラインから20,000/ μ L超増加した週数の割合の平均値(標準誤差)は14.8(8.20)%でした。

副次評価項目

全般的血小板数反応が認められた患者の割合(2022年9月28日データカットオフ時点)

評価対象患者77例※のうち32例(41.6%)が最初の52週間の治験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数50,000/ μ L以上を4回以上達成しました[ウィフガート®-ウィフガート®群21例(44.7%)、プラセボ-ウィフガート®群11例(36.7%)]。

※：52週間の治験薬投与期を完了した患者及び52週間の治験薬投与期の51週以前に試験を中止した患者

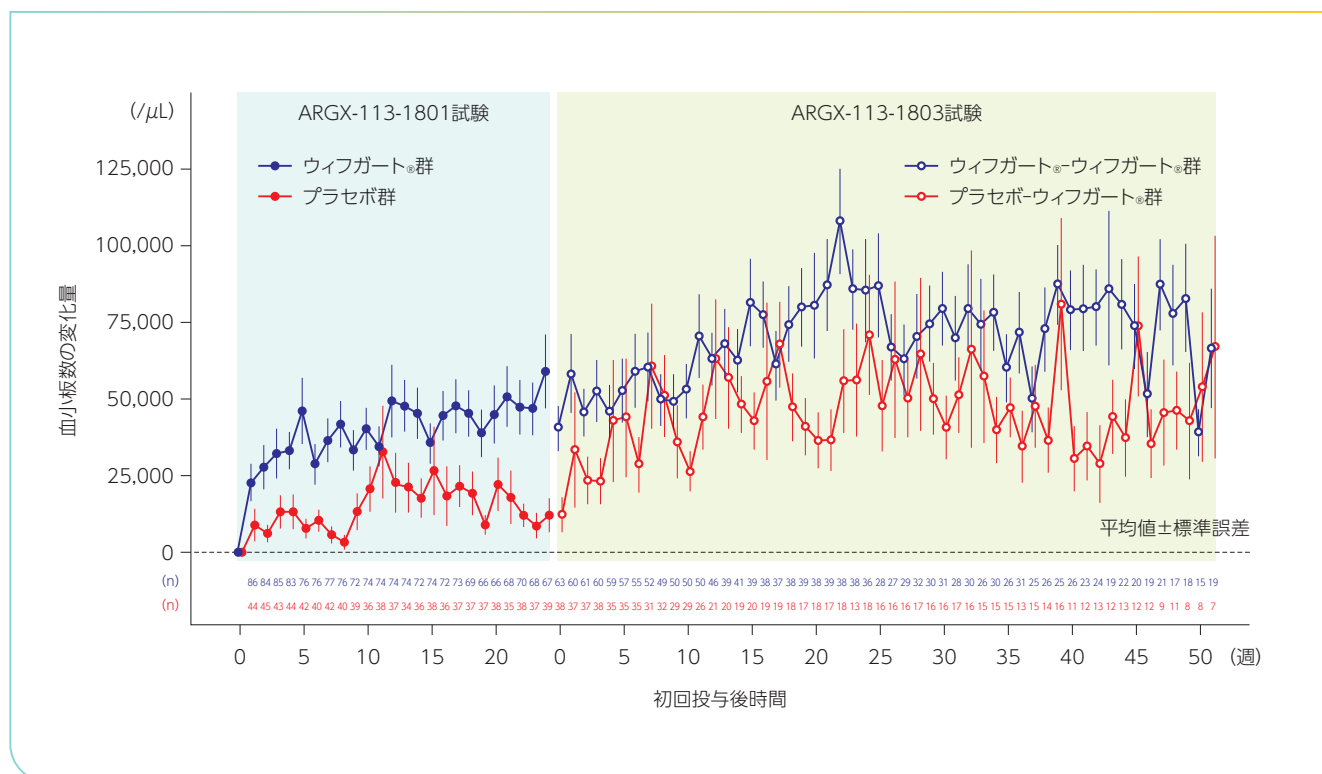
副次評価項目

各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量(2022年9月28日データカットオフ時点)

ウイフガート®-ウイフガート®群では、血小板数のARGX-113-1801試験のベースラインからの平均変化量(標準誤差)は、最初の52週間の治験薬投与期を通して38,830(7,761)/ μL から107,690(17,025)/ μL の間で維持されました。

プラセボ-ウイフガート®群では、平均血小板数は1週の時点でARGX-113-1801試験のベースラインから増加し、平均変化量(標準誤差)は33,310(18,579)/ μL でした。2週以降、平均変化量(標準誤差)は、最初の52週間の治験薬投与期を通して23,060(7,301)/ μL から80,640(27,939)/ μL の間で維持されました。

■ ARGX-113-1801試験のベースラインからの血小板数の変化量(全患者)⁴⁷⁾



副次評価項目

ARGX-113-1801試験から移行時の血小板数が30,000/ μL 未満の患者における血小板数反応までの期間(効果発現までの期間)(2022年9月28日データカットオフ時点)

本試験のベースラインの血小板数が30,000/ μL 未満の評価対象患者53例(ウイフガート®-ウイフガート®群26例、プラセボ-ウイフガート®群27例)において、2回連続で血小板数50,000/ μL 以上が認められるまでの期間のKaplan-Meier推定値の中央値(第1四分位数, 第3四分位数)は122.0(50.0, 213.0)日でした。

副次評価項目

WHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度(2022年9月28日データカットオフ時点)

評価対象患者77例*のうち62例(80.5%)にWHOスケールによる出血性イベントが1件以上認められました。報告された出血性イベントの重症度は、すべてGrade 1又は2でした。全体集団でWHOスケールによる出血性イベントが認められなかった患者は15例(19.5%)でした。

*: 52週間の治験薬投与期を完了した患者及び52週間の治験薬投与期の51週以前に試験を中止した患者

副次評価項目

レスキュー治療実施率(2022年9月28日データカットオフ時点)

レスキュー治療を実施した患者の割合は、ウィフガート®-ウィフガート®群25.4%(16/63例)及びプラセボ-ウィフガート®群36.8%(14/38例)でした。その内訳は、副腎皮質ステロイド†が17.5%(11/63例)及び23.7%(9/38例)、免疫グロブリン大量療法が7.9%(5/63例)及び23.7%(9/38例)、血小板輸血が1.6%(1/63例)及び13.2%(5/38例)でした。

†: ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む

副次評価項目

併用ITP治療薬の減少(2022年9月28日データカットオフ時点)

評価対象患者77例*のうち、最初の52週間の治験薬投与期中に併用ITP治療薬を受けていた患者は41例(53.2%)、受けていなかった患者は36例(46.8%)でした。併用ITP治療薬を受けていた患者41例中4例(9.8%)で併用ITP治療薬の減少が認められました[ウィフガート®-ウィフガート®群1例(2.4%)、プラセボ-ウィフガート®群3例(7.3%)]。他の37例(90.2%)で併用ITP治療薬の減少は認められませんでした。

*: 52週間の治験薬投与期を完了した患者及び52週間の治験薬投与期の51週以前に試験を中止した患者

副次評価項目

(参考情報)患者報告アウトカム及びQOL(2022年9月28日データカットオフ時点)

全体集団101例において、ARGX-113-1801試験のベースラインから最初の52週間の治験薬投与期終了時までのスコアの平均変化量(標準誤差)は、FACIT-Fatigueでは1.44(1.731)、FACT-Th6では3.5(1.35)、SF-36身体的側面のサマリースコアでは2.90(1.558)、SF-36精神的側面のサマリースコアでは4.42(2.277)でした。

副次評価項目

免疫原性(2022年8月10日データカットオフ時点)

評価対象患者97例のうち、3例(3.1%)にウィフガート®投与に伴うADA陽性が認められました[ウィフガート®-ウィフガート®群2例(3.3%)、プラセボ-ウィフガート®群1例(2.8%)]。ウィフガート®投与後の抗体価の上昇を伴うADA陽性、中和抗体陽性は認められませんでした。

その他

2週に1回投与への変更(2022年9月28日データカットオフ時点)⁴⁸⁾

ARGX-113-1801試験のウィフガート®群では、持続的血小板数反応*¹が認められた患者22例のうち9例で、投与頻度固定期間中の投与頻度が2週に1回でした。この9例のARGX-113-1803試験における病勢コントロール期間*²[平均値(標準偏差)]は82.3(30.4)%でした。

*¹: 19~24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成

*²: 試験期間中に血小板数50,000/ μ L以上となった週数の割合

安全性評価(2022年9月28日データカットオフ時点)

主要評価項目

有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象は101例中93例(92.1%)に認められました。

主な有害事象(全体集団の10%以上)

尿中血陽性42例(41.6%)、COVID-19 20例(19.8%)、点状出血17例(16.8%)でした。

重篤な有害事象

12例(11.9%)21件に認められました。

嘔吐2例(2.0%)2件、慢性腎臓病1例(1.0%)2件、心筋梗塞、下痢、胃炎、悪心、直腸出血、全身性炎症反応症候群、COVID-19、COVID-19肺炎、大腿骨骨折、ヘモグロビン減少、血小板数減少、基底細胞癌、肺の悪性新生物、脳出血、頭痛、急性呼吸不全、肺線維症各1例(1.0%)1件でした。

投与中止に至った有害事象

慢性腎臓病1例(1.0%)1件でした。

死亡に至った有害事象

脳出血、肺線維症、大腿骨骨折が各1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断されました。

AESIと定義した出血性事象

76例(75.2%)293件に報告されました。5%以上報告されたAESIは、尿中血陽性、点状出血、鼻出血、挫傷、血腫、歯肉出血、斑状出血、口腔内出血、血尿、紫斑でした。CTCAE Grade 3以上のAESIは2例(2.0%)2件に報告され、直腸出血、脳出血が各1件でした。これらのAESIはいずれも重篤であり、脳出血は死亡に至りました。

AESIと定義した感染症

34例(33.7%)53件に報告されました。5%以上報告されたAESIは、COVID-19でした。CTCAE Grade 3以上のAESIはCOVID-19(Grade 2)及びCOVID-19肺炎を発現した1例(1.0%)であり、重篤でした。

臨床検査(全体集団)⁴⁹⁾

多く報告されたCTCAE Grade 3以上の異常値は高カリウム血症、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少であり、各3例(3.0%)でした。Grade 4の異常値は、高カリウム血症3例、腎クリアチニン・クリアランス減少、クリアチニン増加、リンパ球数減少、好中球数減少の各1例(1.0%)でした。

■ すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象(全体集団)

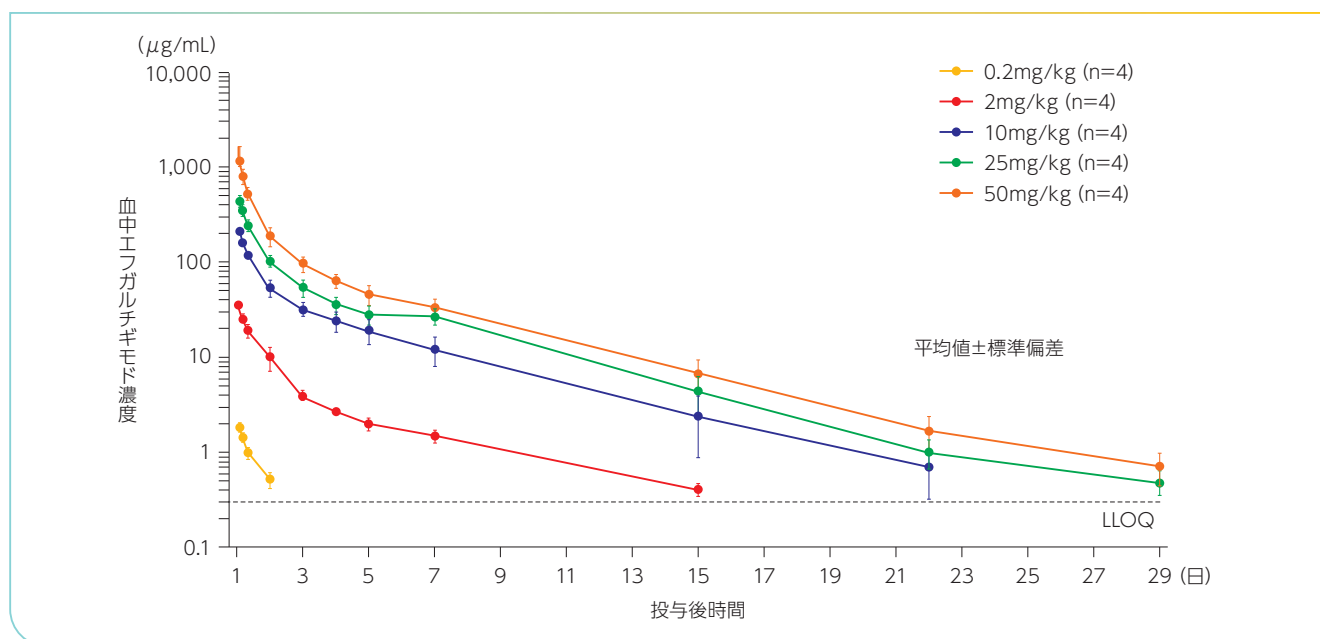
事象名	ウィフガート [®] -ウィフガート [®] 群 (n=63)	プラセボ-ウィフガート [®] 群 (n=38)	全体集団 (n=101)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数(発現率)	7(11.1)	4(10.5)	11(10.9)
血液およびリンパ系障害	2(3.2)	1(2.6)	3(3.0)
貧血	1(1.6)	0	1(1.0)
好酸球増加症	0	1(2.6)	1(1.0)
白血球減少症	1(1.6)	0	1(1.0)
リンパ球増加症	0	1(2.6)	1(1.0)
胃腸障害	1(1.6)	0	1(1.0)
腹痛	1(1.6)	0	1(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(2.6)	1(1.0)
注入部位異常感覚	0	1(2.6)	1(1.0)
臨床検査	1(1.6)	0	1(1.0)
血中ビリルビン増加	1(1.6)	0	1(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.6)	1(2.6)	2(2.0)
背部痛	0	1(2.6)	1(1.0)
筋痙攣	1(1.6)	0	1(1.0)
神経系障害	2(3.2)	1(2.6)	3(3.0)
頭痛	2(3.2)	1(2.6)	3(3.0)
皮膚および皮下組織障害	1(1.6)	0	1(1.0)
斑状丘疹状皮疹	1(1.6)	0	1(1.0)

血中濃度

(1) 単回投与(健康成人; 外国人データ)⁵⁰⁾

健康成人20例にエフガルチギモド0.2、2.0、10、25及び50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したとき、投与終了時点で最高血中濃度(C_{max})に到達後、短時間の分布相の後、消失相があらわれる特徴的な濃度推移が認められました。2.0~50mg/kgの用量範囲内で用量を25倍にしたときの、投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-inf})は23.5倍であり、概ね用量比に比例した増加が認められました。

健康成人に単回静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ: 定量下限、Day 1に投与

健康成人に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vz (L)	Ae _{0-72h} (%dose)
0.2mg/kg (n=4)	1.81 (0.285)	2.0 (2.0-2.1)	NA	140 (109) ^a	NA	NA	0.00 (NA)
2.0mg/kg (n=4)	34.8 (5.13)	2.0 (2.0-2.0)	998 (58.8)	104 (7.88)	0.142 (0.0196)	21.4 (3.33)	0.00 (NA)
10mg/kg (n=4)	209 (27.9)	2.1 (2.0-2.3)	6818 (1523)	85.1 (7.50)	0.122 (0.0268)	14.8 (2.03)	0.0124 (0.101)
25mg/kg (n=4)	436 (47.4)	2.0 (2.0-2.0)	12826 (2103)	89.7 (2.33)	0.153 (0.0209)	19.8 (2.28)	0.0238 (0.0140)
50mg/kg (n=4)	1175 (493)	2.0 (2.0-4.0)	23435 (3038)	91.3 (4.84)	0.163 (0.0241)	21.4 (2.29)	0.0845 (0.0178)

値は、t_{max}は中央値(最小値-最大値)、他は算術平均(標準偏差)で表示。

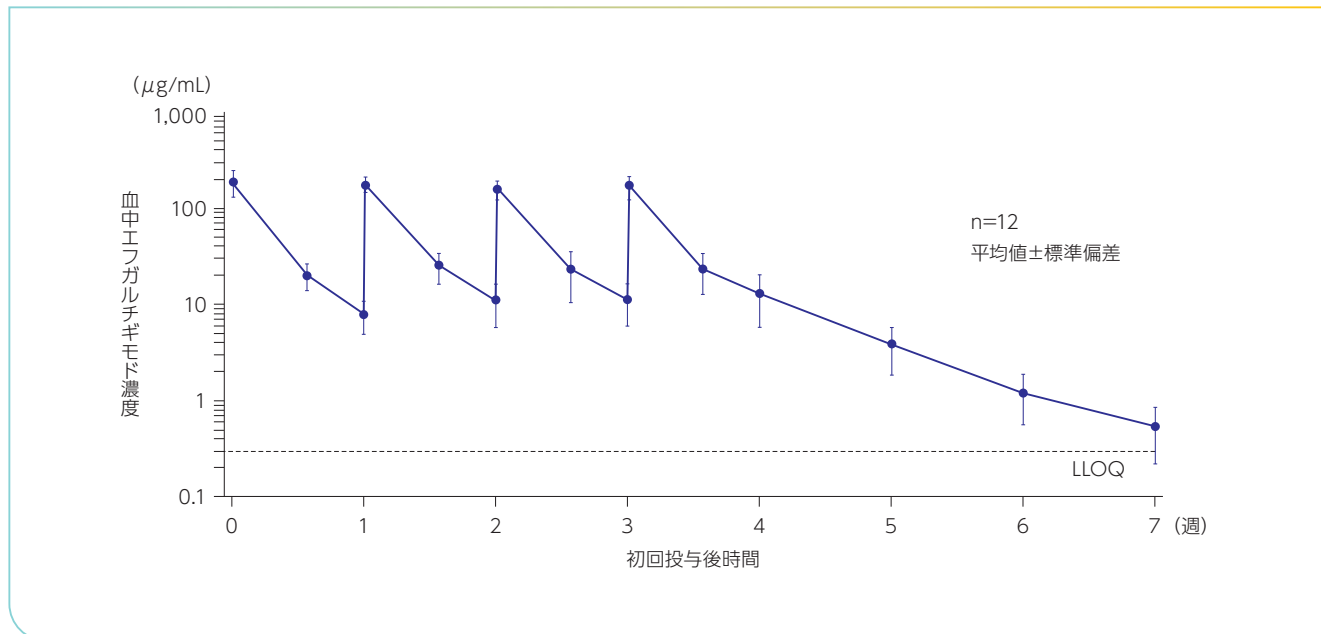
C_{max}: 最高血中濃度、t_{max}: 最高血中濃度到達時間、AUC_{0-inf}: 投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、CL: クリアランス、Vz: 分布容積、Ae_{0-72h}: 投与後0時間から72時間までに尿中に排泄された投与量の割合、NA: 測定不能

a: 注入開始後48時間の時点で血中濃度が定量下限を下回ったため、消失相は十分に捉えられなかったと考えられる。

(2) 反復投与 (gMG患者 ; 外国人データ)⁵⁰⁾

18歳以上のgMG患者12例にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回2時間かけて静脈内投与したとき、エフガルチギモドの血中濃度は投与後低下し、2相性の推移を示しました。

外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ : 定量下限

外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (n=12)

	C_{trough} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	R_{ac}
初回投与時 (0週目)	NA	187 (58.0)	2.44 (2.08-2.58)	8930 (3127)	NA	NA
2回目投与時 (1週目)	7.82 (2.92)	177 (32.2)	2.50 (2.08-2.50)	9036 (2337)	NA	NA
3回目投与時 (2週目)	11.1 (5.37)	157 (33.2)	2.50 (2.07-2.50)	8557 (2558)	NA	NA
4回目投与時 (3週目)	11.2 (5.22)	168 (43.7)	2.46 (2.08-2.67)	8284 (2784)	117 (18.8)	0.965 (0.265)

値は、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)、他は算術平均(標準偏差)で表示。

AUC_{0-168h} : 投与後0時間から168時間までの濃度-時間曲線下面積、NA: 測定不能、 C_{trough} : 投与前の血中濃度、 R_{ac} : 蓄積係数

(注) 本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果: 「○全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)

○慢性特発性血小板減少性紫斑病]

用法及び用量: 「〔全身型重症筋無力症)

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〔慢性特発性血小板減少性紫斑病)

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。]

(3) 反復投与

【ARGX-113-1704試験(gMG患者；外国人データを含む)】⁵⁰⁾

20歳以上の日本人及び18歳以上の外国人gMG患者82例にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下記の通りでした。

■ 日本人及び外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

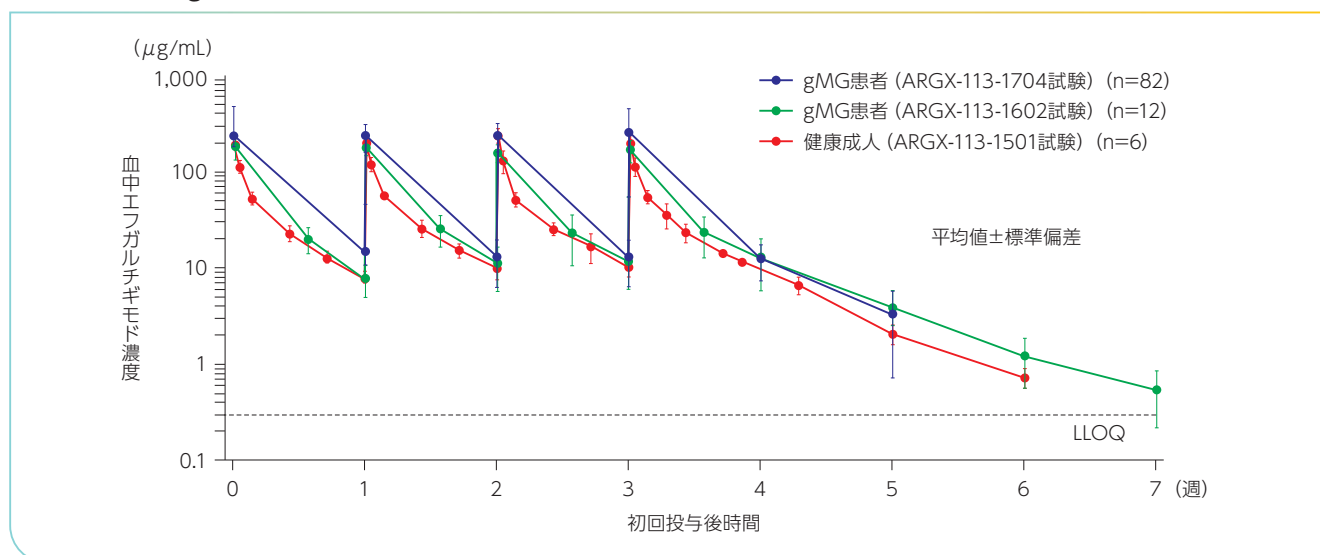
	初回投与时 (0週目)	2回目投与时 (1週目)	3回目投与时 (2週目)	4回目投与时 (3週目)
Cycle 1				
C _{trough} (µg/mL)	NA	13.9 (28.3) ⁿ⁼⁸²	12.9 (6.47) ⁿ⁼⁸⁰	12.8 (6.25) ⁿ⁼⁸¹
C _{max} (µg/mL)	242 (230) ⁿ⁼⁸⁰	235 (73.6) ⁿ⁼⁸¹	234 (76.2) ⁿ⁼⁸⁰	253 (196) ⁿ⁼⁸⁰
R _{ac}	NA	NA	NA	1.78 (5.39) ⁿ⁼⁷⁷
Cycle 2				
C _{trough} (µg/mL)	NA	10.4 (4.30) ⁿ⁼⁶³	12.3 (6.36) ⁿ⁼⁶¹	12.9 (6.88) ⁿ⁼⁶⁰
C _{max} (µg/mL)	221 (64.6) ⁿ⁼⁶²	232 (58.5) ⁿ⁼⁶³	242 (91.5) ⁿ⁼⁶¹	246 (189) ⁿ⁼⁶⁰
R _{ac}	NA	NA	NA	1.20 (1.10) ⁿ⁼⁵⁹
Cycle 3				
C _{trough} (µg/mL)	NA	36.4 (69.9) ⁿ⁼⁶	7.13 (2.91) ⁿ⁼⁴	7.52 (1.25) ⁿ⁼⁵
C _{max} (µg/mL)	226 (21.2) ⁿ⁼⁷	174 (113) ⁿ⁼⁵	145 (19.7) ⁿ⁼⁵	153 (24.5) ⁿ⁼⁵
R _{ac}	NA	NA	NA	0.692 (0.110) ⁿ⁼⁵

値は、算術平均(標準偏差)で表示。NA:測定不能

(4) 健康成人とgMG患者の比較(外国人データを含む)⁵¹⁾

健康成人及びgMG患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回静脈内投与したときのエフガルチギモドの平均血中濃度推移は下図の通りでした。

■ 健康成人及びgMG患者に反復静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ: 定量下限

ARGX-113-1602試験: 外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験(2時間かけて投与)

ARGX-113-1501試験: 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(2時間かけて投与)

(注) 本剤の「全身型重症筋無力症」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果: 「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)」

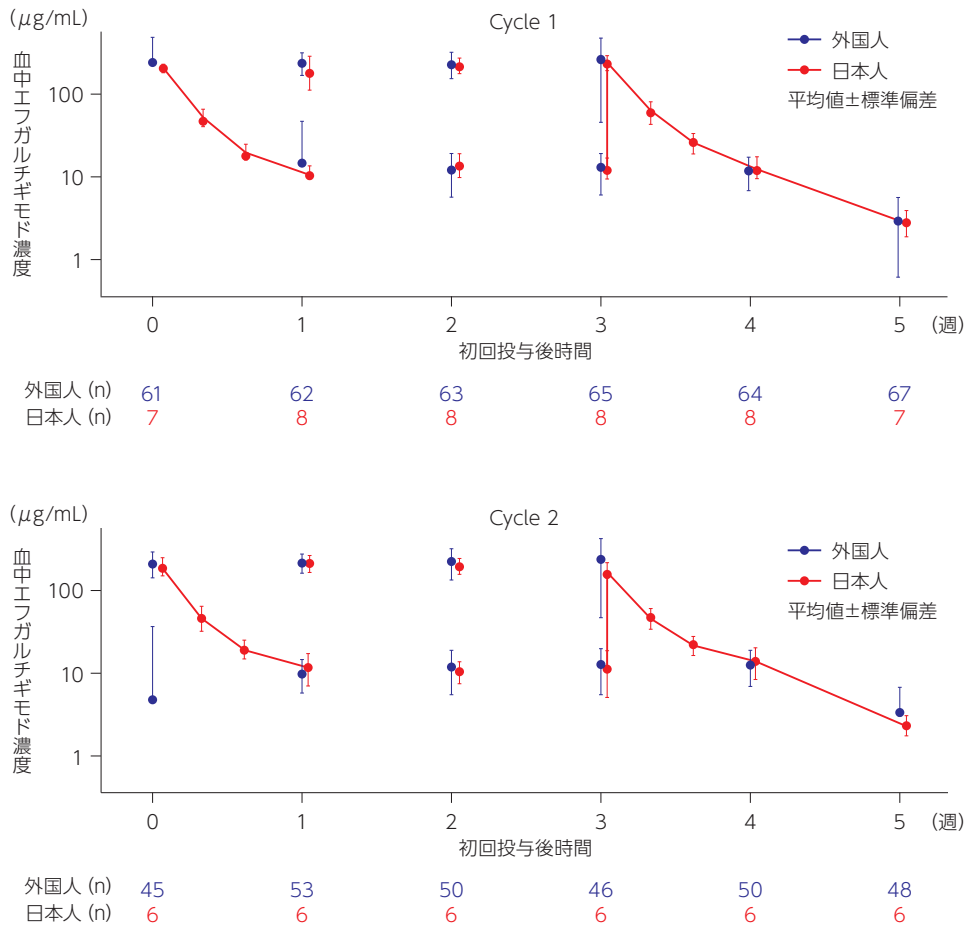
用法及び用量: 「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

(5)日本人と外国人の比較

【ARGX-113-1704試験 (gMG患者；外国人データを含む)】⁵²⁾

18歳以上のgMG患者82例 (20歳以上の日本人患者を8例含む) にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したときのCycle 1及びCycle 2での血中エフガルチギモド濃度推移及び薬物動態パラメータは下記の通りでした。

■ 日本人及び外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



開発の経緯

ウィフガルト
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

■ 日本人及び外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Cycle		日本人				外国人			
		初回投与時 (0週目)	2回目投与時 (1週目)	3回目投与時 (2週目)	4回目投与時 (3週目)	初回投与時 (0週目)	2回目投与時 (1週目)	3回目投与時 (2週目)	4回目投与時 (3週目)
1	C _{trough} (µg/mL)	NA	11.2 (2.25) ⁿ⁼⁸	14.4 (4.72) ⁿ⁼⁸	13.4 (3.71) ⁿ⁼⁸	NA	14.2 (29.8) ⁿ⁼⁷⁴	12.7 (6.64) ⁿ⁼⁷²	12.7 (6.48) ⁿ⁼⁷³
	C _{max} (µg/mL)	213 (20.1) ⁿ⁼⁸	197 (85.5) ⁿ⁼⁸	235 (33.5) ⁿ⁼⁸	237 (43.3) ⁿ⁼⁷	245 (243) ⁿ⁼⁷²	239 (71.7) ⁿ⁼⁷³	234 (79.6) ⁿ⁼⁷²	254 (205) ⁿ⁼⁷³
	AUC _{0-168h} (µg·h/mL)	7376 (1024) ⁿ⁼⁸	NA	NA	8879 (1667) ⁿ⁼⁷	8930 ^a (3127) ⁿ⁼¹¹	NA	NA	8284 ^a (2784) ⁿ⁼¹⁰
	R _{ac}	NA	NA	NA	1.12 (0.187) ⁿ⁼⁷	NA	NA	NA	1.84 (5.65) ⁿ⁼⁷⁰
2	C _{trough} (µg/mL)	NA	12.2 (4.79) ⁿ⁼⁶	10.8 (3.10) ⁿ⁼⁶	12.1 (6.97) ⁿ⁼⁶	NA	10.2 (4.25) ⁿ⁼⁵⁷	12.5 (6.62) ⁿ⁼⁵⁵	12.9 (6.93) ⁿ⁼⁵⁴
	C _{max} (µg/mL)	219 (45.8) ⁿ⁼⁶	231 (49.0) ⁿ⁼⁶	217 (46.0) ⁿ⁼⁶	184 (41.5) ⁿ⁼⁶	221 (66.6) ⁿ⁼⁵⁶	232 (59.8) ⁿ⁼⁵⁷	244 (95.0) ⁿ⁼⁵⁵	253 (198) ⁿ⁼⁵⁴
	AUC _{0-168h} (µg·h/mL)	8042 (787) ⁿ⁼⁶	NA	NA	6700 (1611) ⁿ⁼⁶	NA	NA	NA	NA
	R _{ac}	NA	NA	NA	0.882 (0.284) ⁿ⁼⁶	NA	NA	NA	1.24 (1.15) ⁿ⁼⁵³

値は、算術平均(標準偏差)で表示。NA:測定不能、a:ARGX-113-1602試験(外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験)のデータ

(6) 母集団薬物動態解析によるパラメータ変動要因の検討 (gMG患者; 外国人データ、一部日本人を含む)⁵³⁾

健康成人のデータ及びgMG患者を対象とした第II相試験のデータに基づいて構築された母集団薬物動態及び母集団薬物動態/薬力学(総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度)モデルを、ARGX-113-1704試験データ(一部日本人を含む)を用いて最適化しました。

母集団薬物動態モデルでは、体重[クリアランス(CL)及び中央コンパートメントの分布容積に対して]及び推算糸球体濾過量(eGFR)(CLに対して)が共変量として同定されました。

■ 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害⁵⁴⁾

重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していません。

ウィフガート®10mg/kgを週1回計4回静脈内投与時のシミュレーションを行ったところ、eGFRが62.2mL/min/1.73m²(検討したeGFR範囲の5パーセンタイル値)の患者ではeGFRが中央値の100mL/min/1.73m²の患者と比較して、4回目の投与後のAUC_{0-168h}が23%(90%信頼区間:15%,32%)高くなると推定されました。腎機能によるカテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害の患者では腎機能が正常(eGFRが90mL/min/1.73m²以上)な患者と比較してAUC_{0-168h}が28%(90%信頼区間:19%,37%)高くなると推定されました。

(2) 肝機能障害⁵⁴⁾

肝機能障害患者は、各試験の選択及び除外基準からその組み入れは許容されていたものの、これまでに肝機能障害患者がウィフガート®の臨床試験に組み入れられたことはなく、肝機能障害患者の臨床データは得られていません。

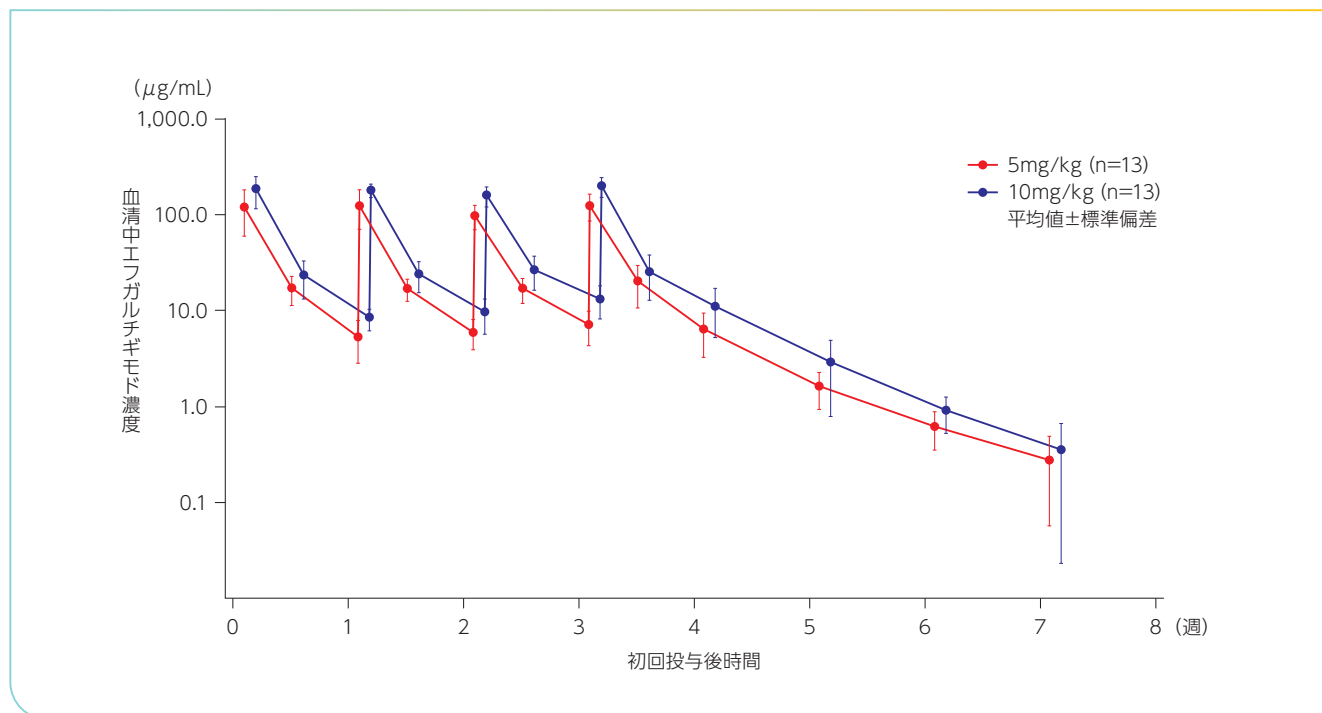
母集団薬物動態/薬力学解析において、肝機能マーカーを共変量候補として評価したところ、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALP及びALTは母集団薬物動態/薬力学最終モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼしませんでした。肝機能障害によってエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学は影響を受けないと考えられます。

(7) 反復投与

【ARGX-113-1603試験 (ITP患者；外国人データ)】⁵⁵⁾

22歳以上のITP患者26例にエフガルチギモド5mg/kg又は10mg/kgを週1回計4回2時間かけて静脈内投与したときのエフガルチギモドの平均血清中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記の通りでした。最高血清中濃度 (C_{max}) 及び投与前の血清中濃度 (C_{trough}) は経時的に一定であり、蓄積はほとんど認められませんでした。

■ 外国人ITP患者に反復静脈内投与したときの血清中エフガルチギモド濃度推移



■ 外国人ITP患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	5mg/kg (n=13)				10mg/kg (n=13)			
	初回投与時 (0週目)	2回目投与時 (1週目)	3回目投与時 (2週目)	4回目投与時 (3週目)	初回投与時 (0週目)	2回目投与時 (1週目)	3回目投与時 (2週目)	4回目投与時 (3週目)
C_{max} (µg/mL)	128 (49.2)	123 (53.9)	95.6 (27.4)	122 (37.8)	195 (40.0)	176 (27.2)	155 (35.6)	195 (45.7)
t_{max} (h)	2.46 (2.05-2.52)	2.47 (2.00-2.50)	2.50 (2.08-2.50)	2.50 (2.20-3.17)	2.38 (2.13-2.85)	2.38 (1.98-2.50)	2.36 (2.08-2.50)	2.38 (2.13-2.50)
C_{trough} (µg/mL)	5.26 (2.7)	5.85 (2.02)	7.04 (2.78)	6.27 (3.04)	8.14 (2.07)	9.35 (3.76)	12.9 (4.90)	10.9 (5.72)
AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	4528 (1239)	4719 (1755)	4460 (1462)	4887 (1325)	8299 (1737)	7420 (844)	7226 (1601)	8491 (1695)
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NA	128 (35.9)	NA	NA	NA	124 (47.4)

値は、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)、他は算術平均(標準偏差)で表示。NA:測定不能

C_{max} :最高血清中濃度、 t_{max} :最高血清中濃度到達時間、 C_{trough} :投与前の血清中濃度、 AUC_{0-168h} :投与後0時間から168時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$:消失半減期

(注)本剤の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果:「慢性特発性血小板減少性紫斑病」

用法及び用量:「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

(8) 反復投与

【ARGX-113-1801試験 (ITP患者；外国人データを含む)】⁵⁶⁾

19歳以上のITP患者79例 (22歳以上の日本人5例を含む) にエフガルチギモド10mg/kgを週1回[最初の3週間と投与頻度固定期間 (16~23週)], 又は2週に1回[投与頻度固定期間 (16~23週)]1時間かけて静脈内投与したときのエフガルチギモドのC_{trough}及びC_{max}は下記の通りでした。

■ 日本人及び外国人ITP患者に反復静脈内投与したときのC_{trough}及びC_{max}

〈週1回投与〉

	C _{trough} (µg/mL)		C _{max} (µg/mL)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
0週目	…	NA	79	229(83.0)
1週目	68	10.3(5.75)	79	231(72.4)
2週目	66	12.3(7.14)	72	235(63.9)
3週目	63	17.4(29.5)	76	252(123)
16週目	52	11.9(7.23)	54	233(58.7)
17週目	50	12.0(7.72)	52	231(61.3)
18週目	49	12.7(7.65)	52	242(57.7)
19週目	47	12.8(8.71)	48	228(94.7)
20週目	41	16.7(29.9)	46	219(64.5)
21週目	41	12.8(7.87)	47	232(51.4)
22週目	49	12.1(7.67)	51	228(67.0)
23週目	45	12.5(8.35)	45	245(101)

C_{trough}: 投与前の血清中濃度、C_{max}: 最高血清中濃度、NA: 測定不能

〈2週に1回投与〉

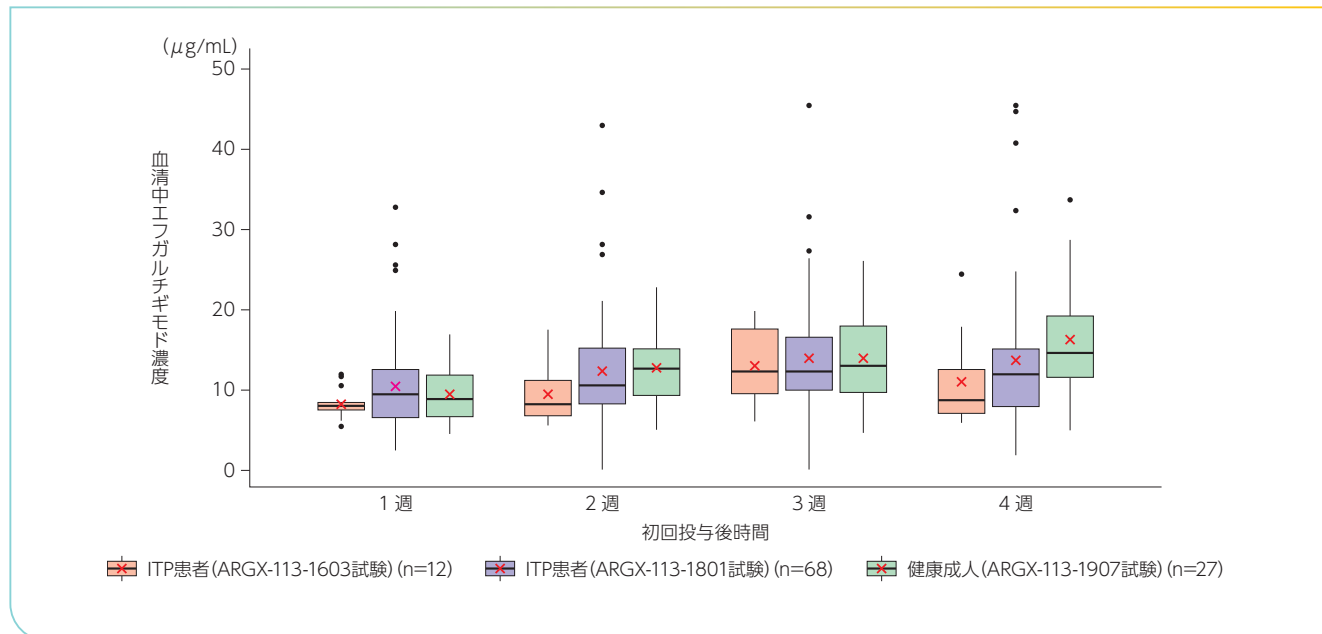
	C _{trough} (µg/mL)		C _{max} (µg/mL)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
16週目	2	5.80(4.71)	3	281(66.6)
17週目	5	2.79(0.486)	6	234(47.2)
18週目	3	2.71(1.91)	2	203(26.2)
19週目	4	2.91(0.753)	5	371(287)
20週目	3	2.56(1.71)	4	192(18.6)
21週目	4	3.19(1.34)	5	264(46.0)
22週目	4	2.57(1.46)	4	164(8.18)
23週目	5	3.03(0.922)	5	229(38.1)

C_{trough}: 投与前の血清中濃度、C_{max}: 最高血清中濃度

(9) 健康成人とITP患者の比較(外国人データを含む)⁵⁷⁾

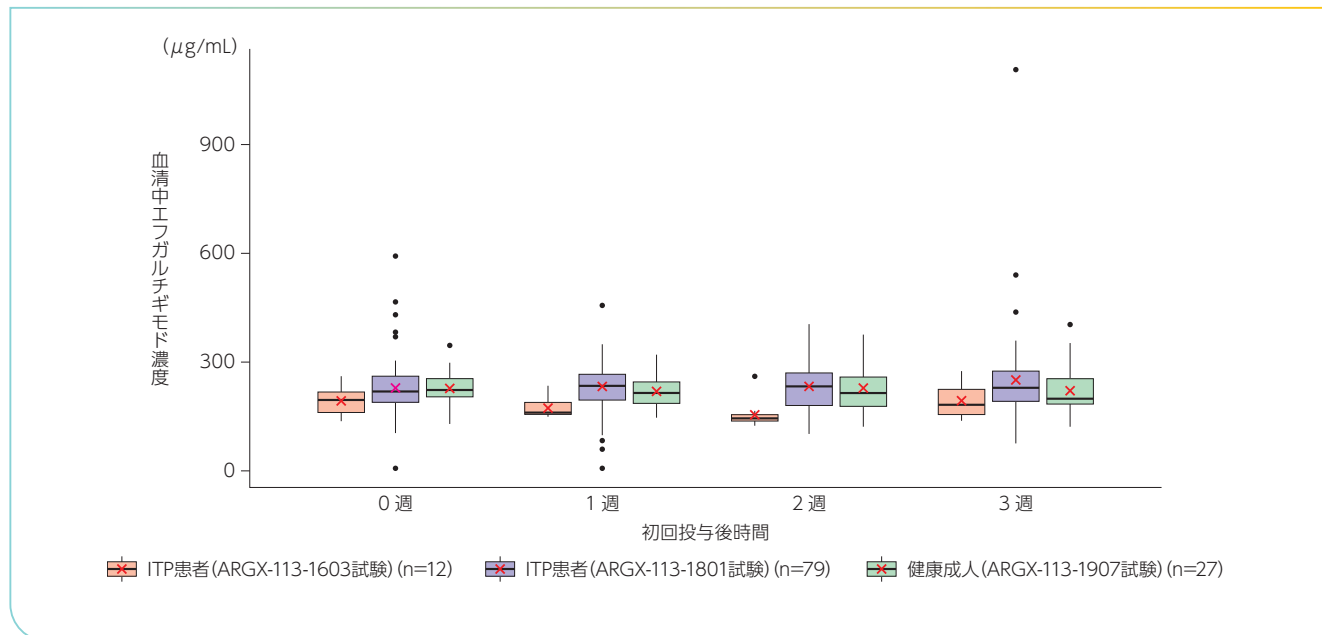
健康成人及びITP患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回静脈内投与したときのエフガルチギモドの C_{trough} 及び C_{max} は下図の通りでした。

■ 健康成人及びITP患者に反復静脈内投与したときの C_{trough}



C_{trough} : 投与前の血清中濃度、—: 中央値、 \times : 算術平均、箱の上下: 第1四分位数及び第3四分位数、ひげ: 1.5四分位範囲での最小値及び最大値、 \bullet : 外れ値
 ARGX-113-1801試験群の1例で3週目の C_{trough} が241 µg/mLであった。
 ARGX-113-1907試験: 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)

■ 健康成人及びITP患者に反復静脈内投与したときの C_{max}



C_{max} : 最高血清中濃度、—: 中央値、 \times : 算術平均、箱の上下: 第1四分位数及び第3四分位数、ひげ: 1.5四分位範囲での最小値及び最大値、 \bullet : 外れ値
 ARGX-113-1907試験: 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)

(注) 本剤の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果: 「慢性特発性血小板減少性紫斑病」

用法及び用量: 「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

(10)日本人と外国人の比較

【ARGX-113-1801試験 (ITP患者；外国人データを含む)】⁵⁸⁾

19歳以上のITP患者79例 (22歳以上の日本人患者5例を含む) にエフガルチギモド10mg/kgを週1回1時間かけて静脈内投与したとき[最初の3週間と投与頻度固定期間 (16~23週)]のエフガルチギモドの C_{trough} 及び C_{max} は下記の通りでした。

投与頻度固定期間に2週に1回投与を受けた日本人患者1例での投与頻度固定期間の C_{max} の範囲は270~305 $\mu\text{g/mL}$ 、 C_{trough} の範囲は2.52~3.10 $\mu\text{g/mL}$ であり、2週に1回投与を受けた外国人患者9例での C_{max} の平均値の範囲は164~395 $\mu\text{g/mL}$ 、 C_{trough} の平均値の範囲は2.56~5.80 $\mu\text{g/mL}$ でした。

■ 日本人及び外国人ITP患者に反復静脈内投与したときの C_{trough} 及び C_{max}

(週1回投与)

	日本人				外国人			
	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
0週目	...	NA	5	222(47.6)	...	NA	74	230(85.1)
1週目	5	6.53(2.40)	5	247(83.6)	63	10.6(5.84)	74	230(72.1)
2週目	4	8.03(3.22)	4	223(62.8)	62	12.6(7.24)	68	235(64.4)
3週目	4	10.7(3.22)	5	212(62.6)	59	17.9(30.4)	71	254(126)
16週目	2	7.03(1.36)	2	192(61.5)	50	12.1(7.31)	52	235(58.6)
17週目	2	9.65(6.58)	2	203(75.0)	48	12.1(7.81)	50	232(61.4)
18週目	2	8.12(2.38)	2	211(75.0)	47	12.9(7.75)	50	243(57.5)
19週目	2	7.71(1.12)	2	219(96.9)	45	13.0(8.84)	46	229(95.6)
20週目	1	7.39	1	163	40	17.0(30.2)	45	220(64.6)
21週目	1	7.70	2	251(131)	40	13.0(7.93)	45	232(48.6)
22週目	2	11.3(5.24)	2	198(14.1)	47	12.2(7.80)	49	229(68.1)
23週目	2	5.88(1.71)	2	168(8.49)	43	12.8(8.41)	43	249(102)

C_{trough} : 投与前の血清中濃度、 C_{max} : 最高血清中濃度

(11)母集団薬物動態解析によるパラメータ変動要因の検討

(ITP患者；外国人データ、一部日本人を含む)⁵⁹⁾

健康成人及び全身型重症筋無力症 (gMG) 患者でのエフガルチギモド静脈内投与製剤及びエフガルチギモド皮下投与製剤の統合解析から得られた、すべての共変量を含む薬物動態モデル及び薬物動態/薬力学モデルを、ITP患者を対象としたARGX-113-1801試験のデータを説明する母集団薬物動態/薬力学解析の基本モデルとしました。

最終薬物動態モデルでは、体重[クリアランス(CL)、中心コンパートメントの分布容積(V1)及び末梢コンパートメントの分布容積(V2/V3)に対する]、推定糸球体濾過量(eGFR) (CLに対する)、及び性別(V1に対する)が共変量であることが同定されました。

■ 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害⁶⁰⁾

ITPの最終母集団薬物動態モデルでは、eGFRが中央値の96.8mL/min/1.73m²である患者を基準として比較すると、eGFRが56.1mL/min/1.73m² (ARGX-113-1801試験での5パーセンタイル値) の患者ではAUC_{SS} (定常状態の投与間隔での血清中濃度-時間曲線下濃度) が26.7% (90%信頼区間: 21.6%, 31.9%) 高いと推定されました。

カテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害患者 (eGFRが60mL/min/1.73m²以上、90mL/min/1.73m²未満) は腎機能正常患者 (eGFRが90mL/min/1.73m²以上) と比較して、AUC_{SS}が30% (90%信頼区間: 21%, 40%) 高いと推定されました。

ARGX-113-1801試験では、中等度腎機能障害 (6例) (eGFRが30mL/min/1.73m²以上、60mL/min/1.73m²未満) がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための十分なデータはなく、高度腎機能障害 (eGFRが30mL/min/1.73m²未満) を有する患者は含まれていませんでした。

(2)肝機能障害⁶⁰⁾

臨床試験の選択・除外基準では組み入れ可能でしたが、肝機能障害を有するITP患者の組み入れはなく、肝機能障害を有するITP患者の臨床試験データは得られていません。ITPの母集団薬物動態/薬力学解析において、CLに及ぼすアルブミンの影響は母集団薬物動態/薬力学最終モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼしませんでした。

分布

■血液-胎盤関門通過性⁶¹⁾

エフガルチギモドの胎児又は出生児への曝露量については評価していないため、見かけの胎児/母動物分布比は明らかとなっておりません。ただし、治療用モノクローナル抗体を含む抗体は、FcRnに結合し、胎盤を通過して能動輸送されることが知られている⁶²⁾ことから、エフガルチギモドは母体から胎児に移行する可能性があります。

■乳汁への移行性⁶¹⁾

エフガルチギモドの乳汁排泄に関する試験は実施していません。

■分布容積(外国人データ)⁵⁰⁾

健康成人にエフガルチギモド2.0、10、25及び50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの分布容積は15～20Lでした。

代謝⁶¹⁾

エフガルチギモドの代謝試験は実施していません。エフガルチギモドは異化されて小さなペプチド及び各アミノ酸に分解され、ヒト内因性IgGと同様の経路で排泄又はリサイクルされると考えられます。

排泄(外国人データ)⁵⁰⁾

健康成人に0.2及び2.0mg/kgの用量で単回静脈内投与後、0～72時間にわたって尿中のエフガルチギモドは定量できませんでした。これよりも高用量(10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg)では、投与量の0.1%未満が尿中に排泄されました。

(注)本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果：「○全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)

○慢性特発性血小板減少性紫斑病]

用法及び用量：「〔全身型重症筋無力症)

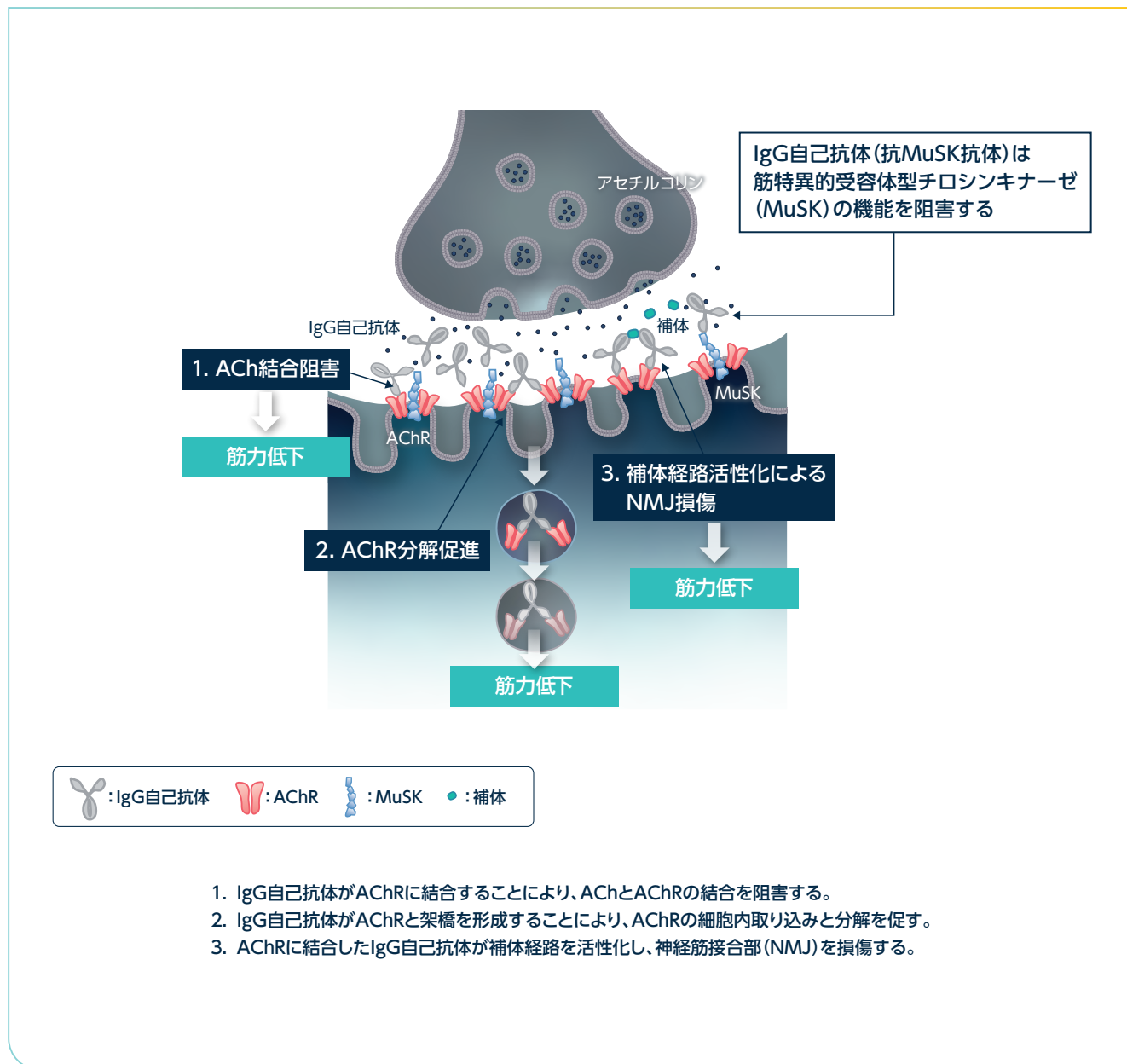
通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〔慢性特発性血小板減少性紫斑病)

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。]

全身型重症筋無力症 (gMG) の病態

重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する自己抗体 (IgG自己抗体) の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患です。AChRに対するIgG自己抗体による神経伝達阻害のメカニズムには以下の3つがあります^{4,63-68}。

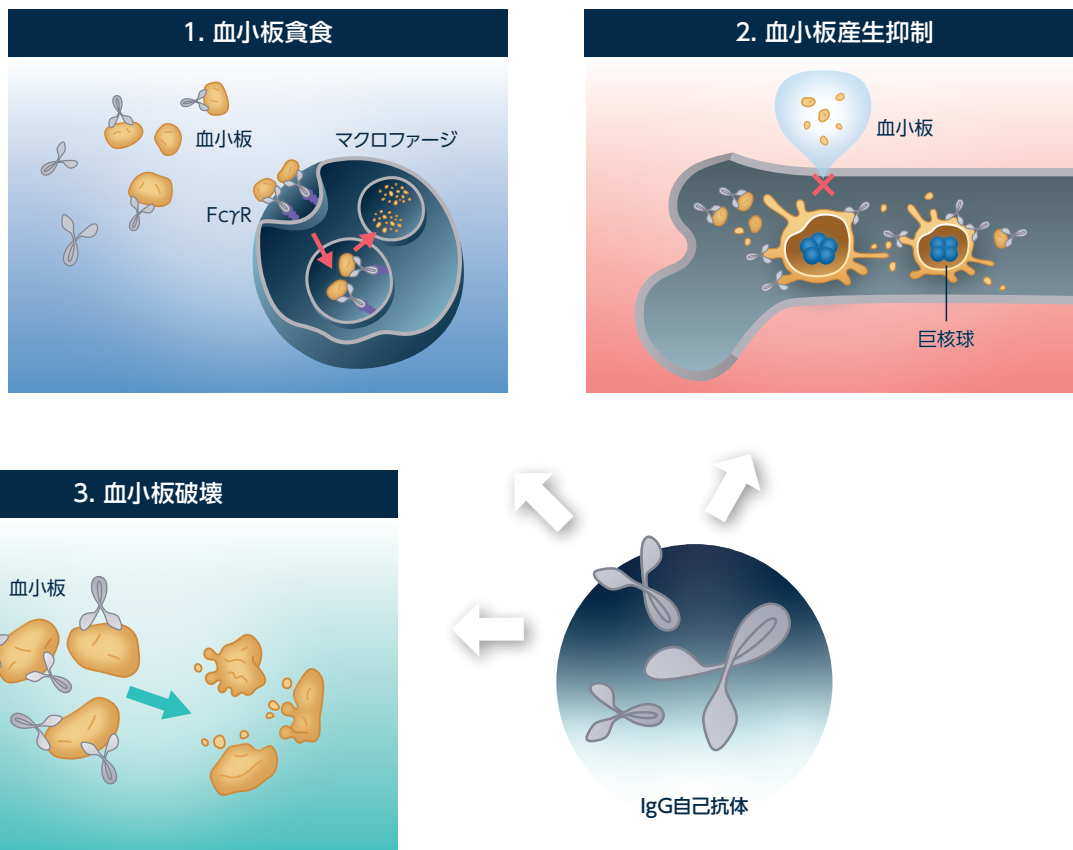


65) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.

[CO]本研究はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社と金銭的利害関係のある者が含まれる。

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、免疫寛容機構の破綻が血小板破壊亢進及び血小板産生障害を誘導することによって発症する自己免疫疾患です。血小板及びその前駆細胞である巨核球の表面に発現する糖タンパク質(GPIIb/IIIa、GPIb/IXなど)を標的とする自己抗体 (IgG自己抗体) が、ITPの発症メカニズムの1つの病因となっています。また、ITP発症のその他のメカニズムとして免疫複合体、補体、細胞傷害性T細胞なども血小板減少に関与していることが示唆されています^{17,69-73)}。



1. IgG自己抗体が血小板に結合(オプソニン化)すると、脾臓マクロファージのFcγ受容体(FcγR)を介した貪食作用により破壊される。
2. IgG自己抗体が巨核球の分化増殖を阻害し、血小板産生を抑制する⁷⁴⁻⁷⁶⁾。
3. IgG自己抗体が血小板アポトーシス又は補体依存性溶解を惹起し、血小板を破壊する^{77,78)}。

開発の経緯

ウィフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

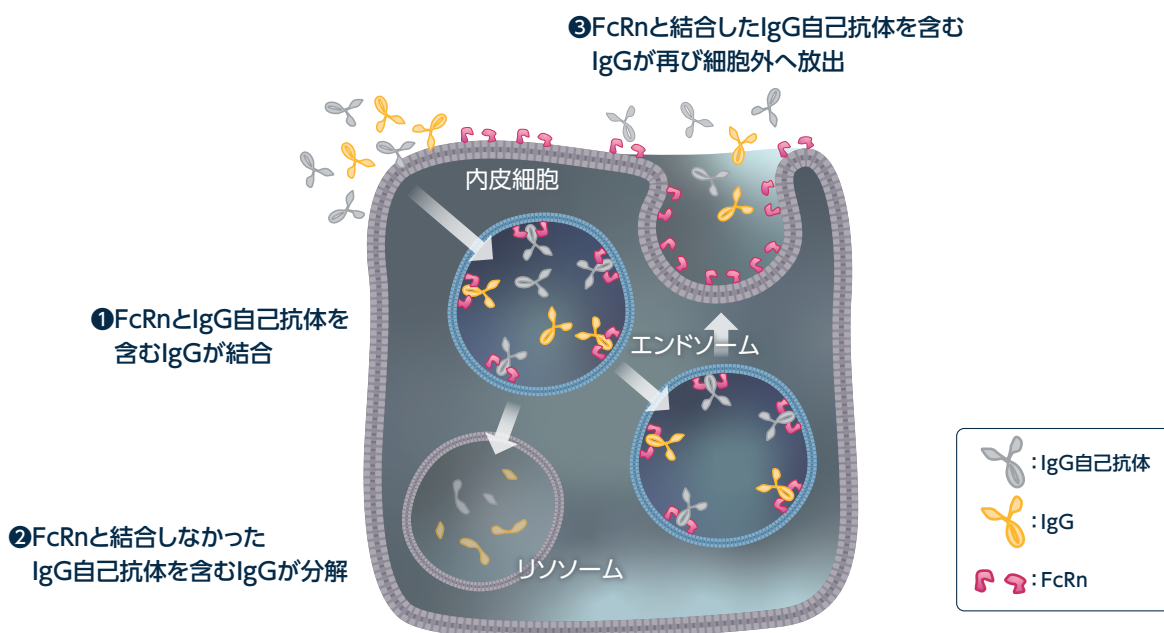
関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

胎児性Fc受容体(FcRn)のIgGリサイクル作用

FcRnは主として細胞内に局在し、細胞内に取り込まれたIgG自己抗体を含むIgGとエンドソーム内(酸性条件下)で結合して、IgG自己抗体を含むIgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、細胞外に再度放出(リサイクル)します。FcRnは、この機序によりIgG自己抗体を含むIgGの血中濃度を維持します。



FcRnは、IgGのすべてのサブタイプ(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルさせる。このため、FcRnを介してリサイクルされない他のIgと比較して、IgGの $t_{1/2}$ は長く(IgM、IgE、IgA及びIgDではおよそ5~6日に対して、IgGではおよそ21日)、血中IgG濃度は高値を示す^{1,4,79-81)}。

IgG自己抗体を含むIgGがFcRnに結合すると、リソソームでの分解を免れ、再び細胞外へ放出(リサイクル)される

開発の経緯

ウィフガート®

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

ウィフガード®の作用機序

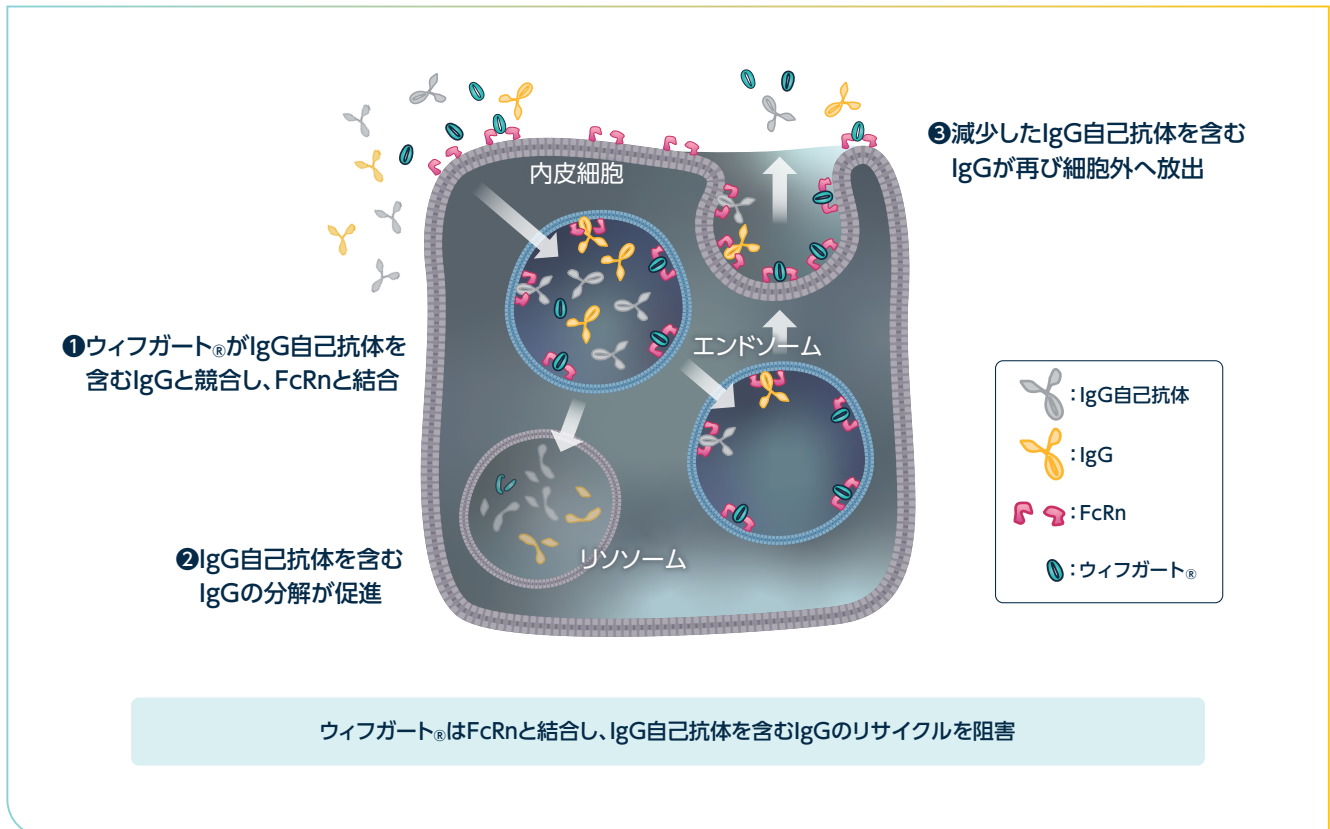
ウィフガード®は、ヒトIgGのFcフラグメント製剤

ウィフガード®は、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変して、FcRnへの親和性を高めるように設計されたヒトIgGのFcフラグメント製剤です。



ウィフガード®はFcRnに結合し、IgG自己抗体を含むIgGの分解を促進

ウィフガード®はFcRnに結合し、IgG自己抗体を含むIgGがFcRnへ結合するのを競合阻害します。FcRnと結合していないIgG自己抗体を含むIgGはリソソームで分解されます。つまりウィフガード®はIgG自己抗体を含むIgGのリサイクルを阻害して、その分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{5,6)}。



開発の経緯

ウィフガード®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

5)Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.

[CO]本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

臨床薬理試験

(1) 健康成人にエフガルチギモドを単回又は反復静脈内投与したときのIgG濃度(外国人データ)²⁵⁾

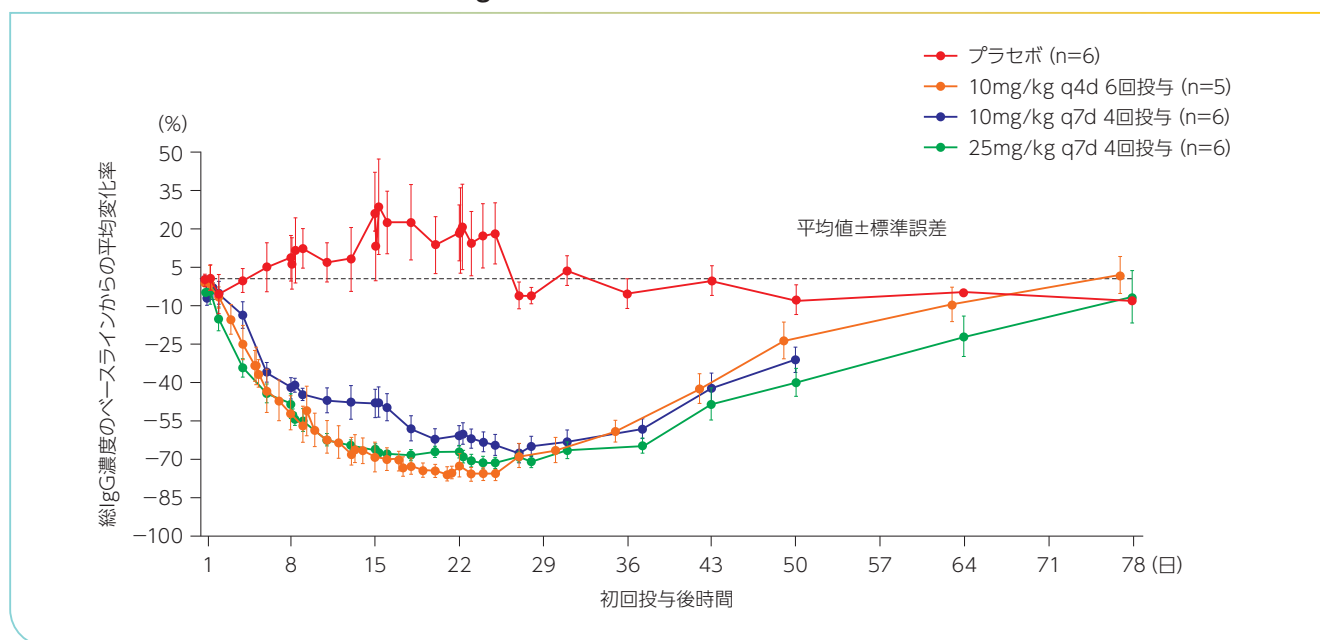
健康成人にエフガルチギモド10mg/kgを4日に1回又は週1回若しくは25mg/kgを週1回2時間かけて反復静脈内投与したとき、総IgG濃度は初回投与後24時間から減少し始め、最大効果(E_{max})の平均値の範囲は69.4~77.5%、最大効果到達時間(t_{E_{max}})の中央値は528~624時間(22~26日)でした。その後、総IgG濃度は最終投与から21日後に減少率50%未満まで、56日後にはベースライン値まで上昇し、エフガルチギモドの作用が可逆的であることが示されました。

健康成人に単回又は反復静脈内投与したときの総IgGパラメータ

投与方法	単回投与(用量群: mg/kg)					反復投与(用量群: mg/kg)		
	0.2	2.0	10	25	50	10 q4d 6回投与	10 q7d 4回投与	25 q7d 4回投与
(例数)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=4)	(n=5)	(n=6)	(n=6)
ベースライン (µg/mL)	6013 (710)	8903 (1948)	10910 (1419)	7043 (1565)	6663 (1083)	9094 (996)	8705 (1013)	10792 (2545)
E _{max} (%)	9.4 (3.88)	23.5 (5.80)	55.0 (3.69)	62.8 (3.23)	53.1 (3.96)	77.5 (2.18)	69.4 (3.14)	73.9 (1.85)
t _{E_{max}} (h)	170 (2.0-504)	240 (96-336)	419 (144-505)	240 (144-504)	336 (336-336)	528 (392-552)	624 (168-649)	564 (240-649)

総IgG濃度及びE_{max}は算術平均(標準誤差)、t_{E_{max}}は中央値(最小値-最大値)で表す。
q4d=4日に1回、q7d=週1回

健康成人に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率



q4d=4日に1回(Day 1、5、9、13、17、21に投与)、q7d=週1回(Day 1、8、15、22に投与)

(注) 本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果: 「○全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)

○慢性特発性血小板減少性紫斑病

用法及び用量: 「〈全身型重症筋無力症〉

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

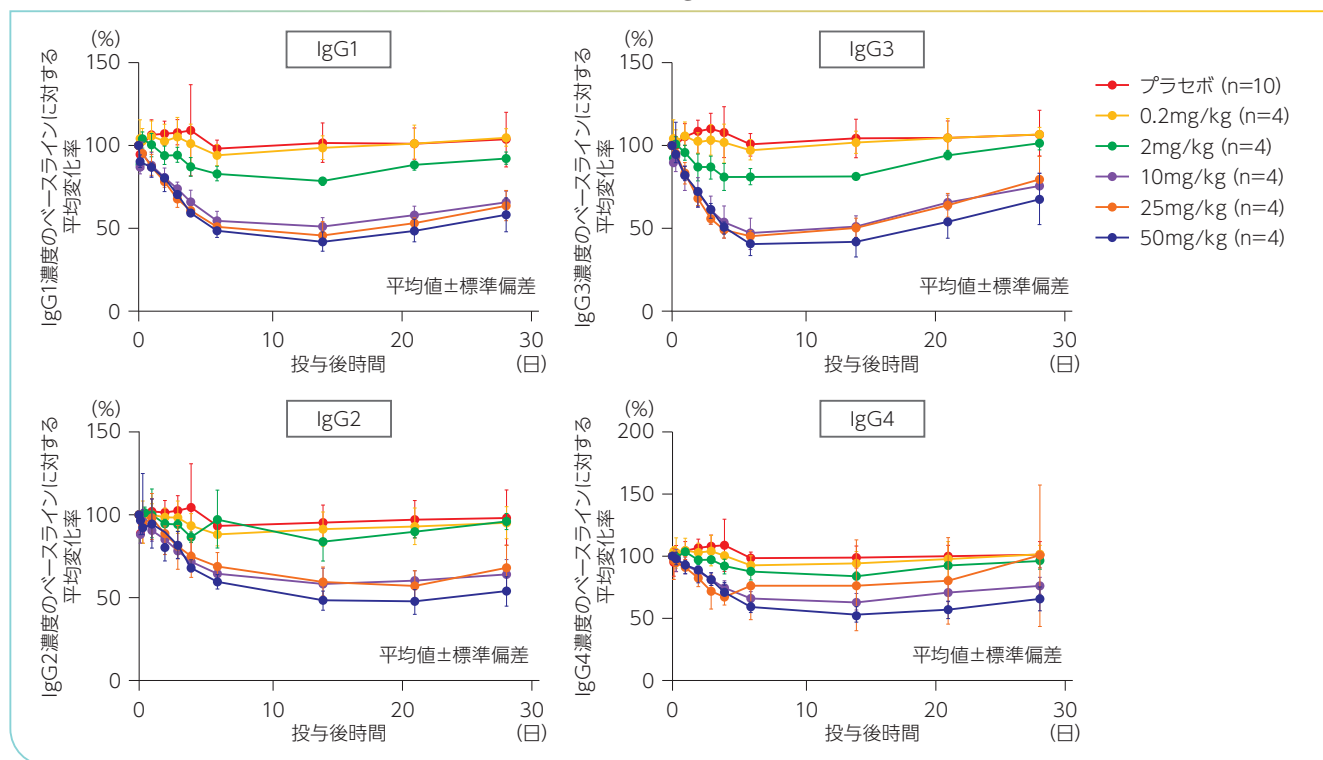
通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

健康成人にエフガルチギモドを2時間かけて単回又は反復静脈内投与したときのベースラインに対する各IgGサブタイプの血中濃度の変化率は下図の通りでした⁵⁾。

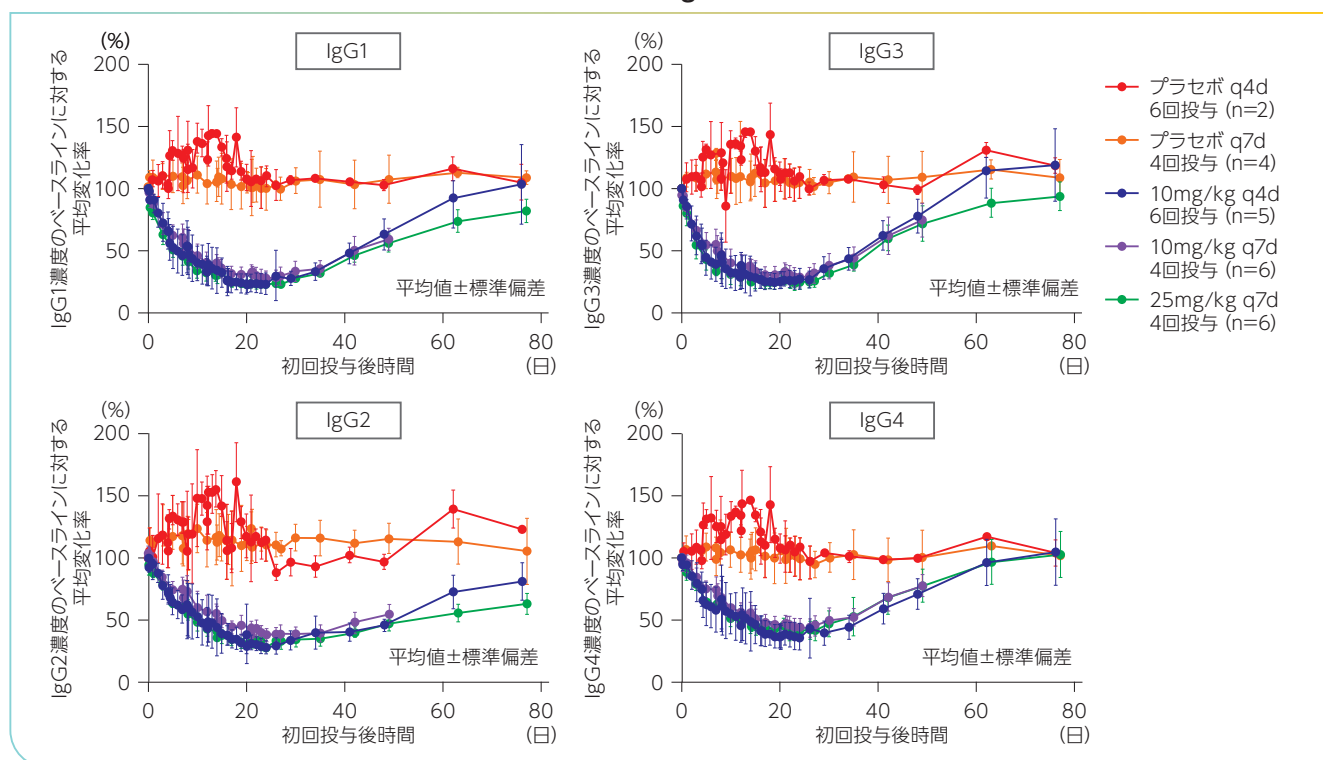
5)Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.

[CO]本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

健康成人に単回静脈内投与したときのベースラインに対するIgGサブタイプ別血中濃度の変化率



健康成人に反復静脈内投与したときのベースラインに対するIgGサブタイプ別血中濃度の変化率



開発の経緯

ウィフガート
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的事項

取扱い上の注意

関連情報

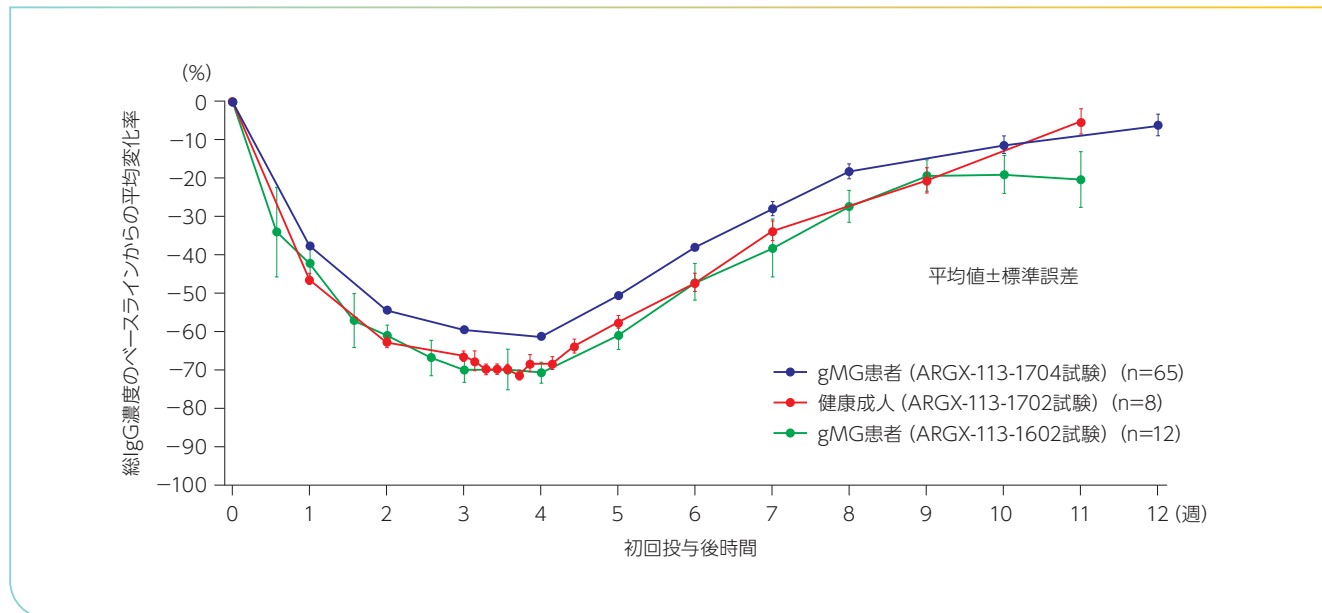
主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

(2) 健康成人とgMG患者の総IgG濃度における比較(外国人データを含む)⁵¹⁾

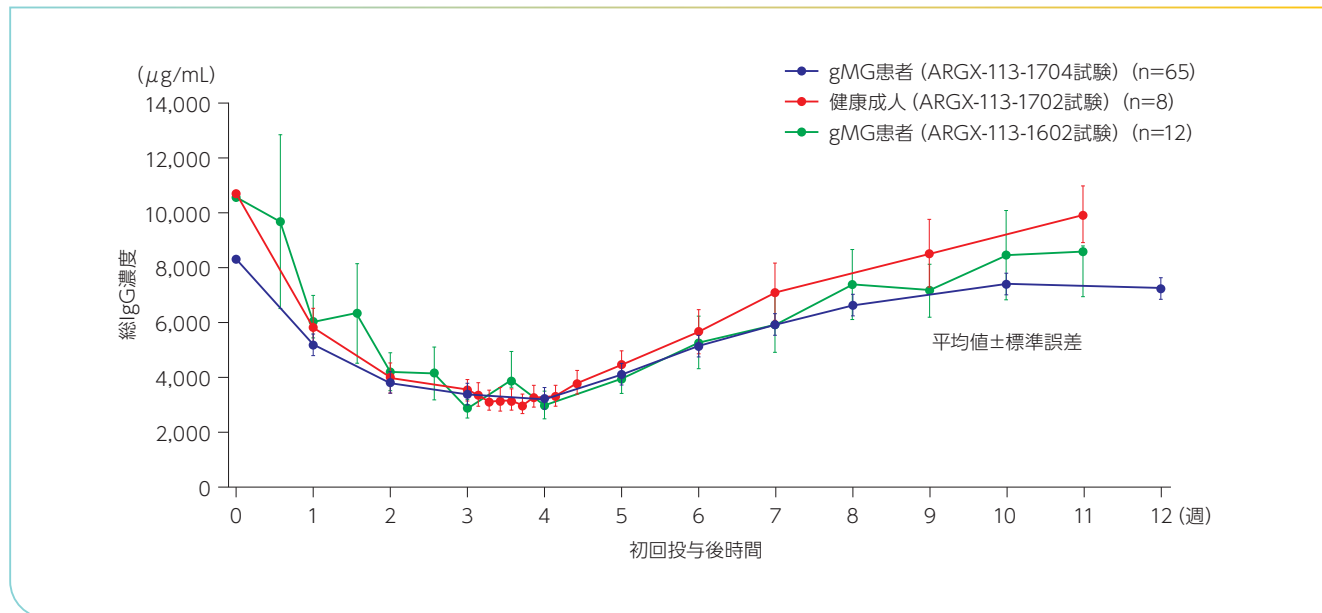
健康成人又はgMG患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率、平均総IgG濃度の推移は下図の通りでした。総IgG濃度の減少は最終投与後1週間(Week 4)で最大に達しました。

健康成人とgMG患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移



ARGX-113-1702試験：外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)
ARGX-113-1602試験：外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験(2時間かけて投与)

健康成人とgMG患者に反復静脈内投与したときの平均総IgG濃度推移



ARGX-113-1702試験：外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)
ARGX-113-1602試験：外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験(2時間かけて投与)

(注)本剤の「全身型重症筋無力症」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。
効能又は効果：「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」
用法及び用量：「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

(3) gMG患者の総IgG濃度の最低値の分布(全体集団; 外国人データを含む)²⁵⁾

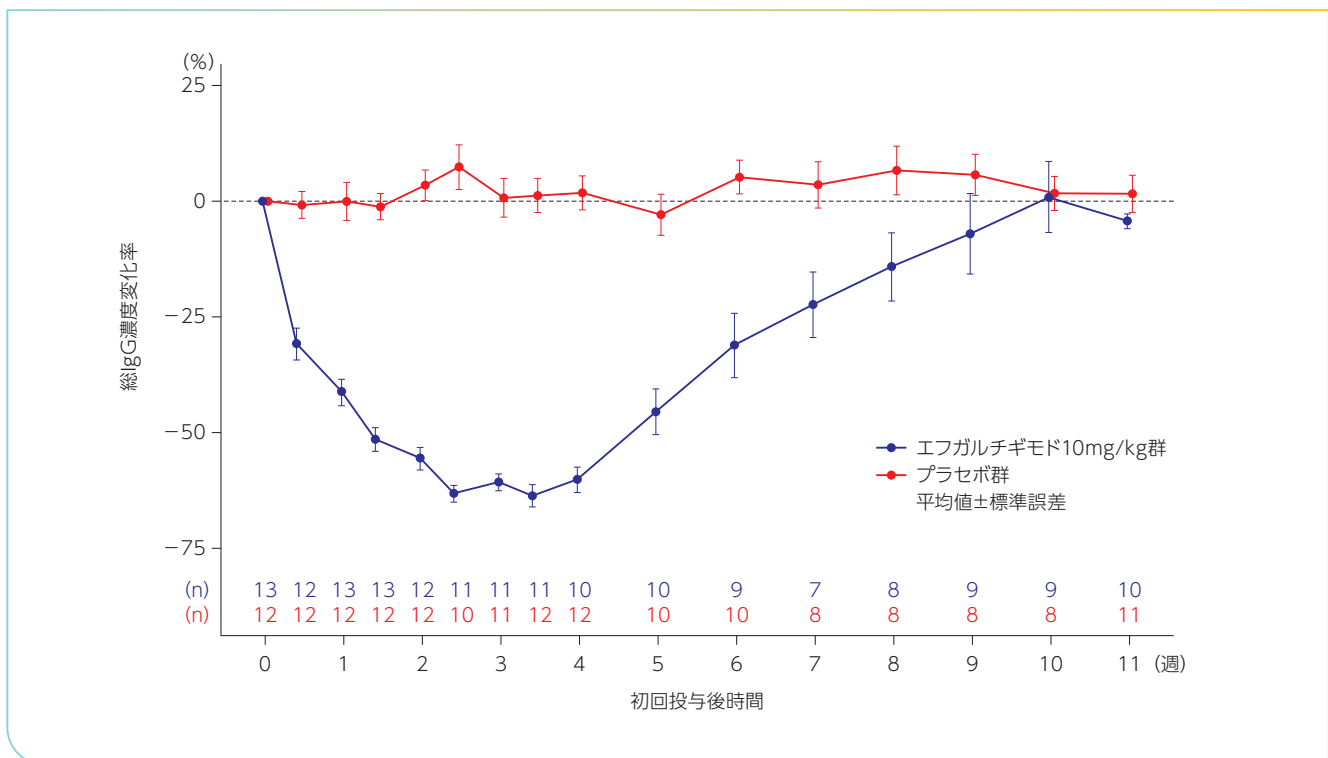
国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) 及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705) における統合解析の結果から、ウイフガート®投与後の総IgG濃度の最低値の分布は、中央値 [25パーセンタイル値, 75パーセンタイル値] は2.54 [2.04, 3.25]g/L、[最小値, 最大値]は[0.98, 6.86]g/Lでした。

(4) ITP患者にエフガルチギモドを反復静脈内投与したときの総IgG濃度(外国人データ)⁸²⁾

海外第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1603) において、ITP患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回、2時間かけて静脈内投与したときの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。

総IgG濃度のベースラインからの平均減少率(標準誤差)は、初回投与の1週間後に41.3(2.85)%であり、4回目の投与の3日後に63.7(2.38)%と最大になりました。その後、総IgG濃度はベースラインの値に戻り始め、最終投与の8週間後の減少率は15%未満でした。

■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移 (ARGX-113-1603試験)



■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度及びベースラインからの減少率(エフガルチギモド10mg/kg群)

	例数	総IgG濃度 (mg/dL)	総IgG濃度減少率 (%)
0週目	13	1058.2 (142.2)	NA
1週目	13	619.0 (92.3)	41.3 (2.85)
2週目	12	486.3 (75.8)	55.6 (2.43)
3週目	11	452.8 (80.2)	60.8 (1.89)
4週目	10	453.5 (73.2)	60.2 (2.78)

平均値(標準誤差)、NA:測定不能

(注) 本剤の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果: 「慢性特発性血小板減少性紫斑病」

用法及び用量: 「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与を開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

(5) ITP患者にエフガルチギモドを反復静脈内投与したときの総IgG濃度及びIgGサブタイプ(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) (外国人データ)⁸²⁾

海外第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1603) において、ITP患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回、2時間かけて静脈内投与したときの総IgG濃度及びIgGサブタイプ(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)の平均減少率は下記の通りでした。

■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度及びIgGサブタイプ(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)のベースラインからの平均減少率 (ARGX-113-1603試験)

	総IgG (%)		IgG1 (%)		IgG2 (%)		IgG3 (%)		IgG4 (%)	
	例数	平均値 (標準誤差)	例数	平均値 (標準誤差)	例数	平均値 (標準誤差)	例数	平均値 (標準誤差)	例数	平均値 (標準誤差)
0週目	13	NA	13	NA	13	NA	13	NA	13	NA
1週目	13	41.3 (2.85)	13	45.0 (1.69)	13	34.0 (1.30)	13	50.1 (2.61)	13	33.3 (1.76)
2週目	12	55.6 (2.43)	12	59.2 (2.81)	12	49.3 (2.05)	12	56.8 (4.93)	12	46.0 (2.04)
3週目	11	60.8 (1.89)	11	66.3 (1.96)	11	59.2 (1.98)	11	62.4 (3.81)	11	53.2 (2.60)
4週目	10	60.2 (2.78)	10	63.0 (3.03)	11	60.8 (2.52)	10	56.2 (5.02)	11	49.9 (3.60)

NA: 測定不能

(6) ITP患者にエフガルチギモドを反復静脈内投与したときの抗血小板抗体濃度と総IgG濃度の相関 (外国人データ)³⁹⁾

海外第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1603) において、血小板抽出液中自己抗体をELISA法を用いたPakAuto直接アッセイで測定しました。エフガルチギモド10mg/kg群の10例中7例で、Visit 8/9又はVisit 16/試験終了時まで少なくとも1種類の血小板関連自己抗体でそのシグナルが減少しました。

(7) ITP患者にエフガルチギモドを反復静脈内投与したときの総IgG濃度 (全体集団; 外国人データを含む)⁸²⁾

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801) において、ITP患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回又は2週に1回、1時間かけて静脈内投与したときのベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は右図の通りでした。

総IgG濃度は、エフガルチギモドの週1回投与開始後の最初の4週間を通して減少し、4週にはほぼ最大の減少に達しました。その後、総IgG濃度のベースラインからの平均減少率は、エフガルチギモドの投与期間中は約60%を維持しました。

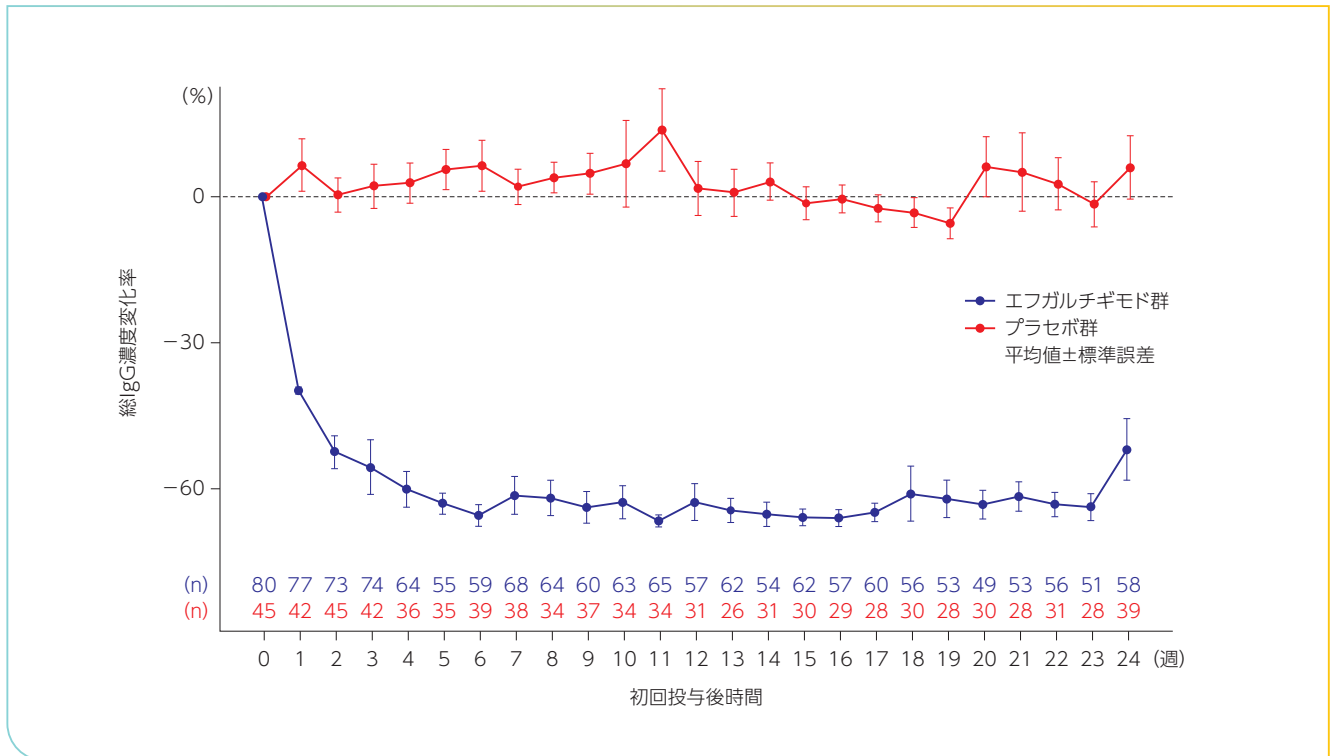
投与頻度固定期間 (16~23週) の総IgG濃度のベースラインからの平均減少率は、週1回投与及び2週に1回投与ともにほぼ60%程度を維持しました。

(注) 本剤の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果: 「慢性特発性血小板減少性紫斑病」

用法及び用量: 「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移(全体集団) (ARGX-113-1801試験)



■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度及びベースラインからの減少率(エフガルチギモド群)

	例数	総IgG濃度 (mg/dL)	総IgG濃度減少率 (%)	
週1回投与	0週目	80	1024.9(34.1)	NA
	1週目	83	617.6(23.7)	39.8(0.75)
	2週目	79	488.0(32.4)	52.5(3.36)
	3週目	80	417.8(32.2)	55.5(5.61)
	16週目	55	350.1(22.2)	66.2(1.84)
	17週目	54	363.1(26.0)	65.9(1.94)
	18週目	54	382.5(36.6)	61.0(5.96)
	19週目	50	375.2(27.1)	61.9(4.12)
	20週目	47	360.9(23.1)	63.4(3.12)
	21週目	49	379.7(24.9)	61.5(3.31)
	22週目	53	375.6(25.2)	63.7(2.66)
	23週目	47	369.6(28.2)	63.9(3.05)
	24週目	40	497.9(76.5)	51.5(7.33)
2週に1回投与	0週目	80	1024.9(34.1)	NA
	16週目	3	421.7(85.2)	62.1(4.31)
	17週目	6	334.0(32.5)	65.3(2.09)
	18週目	3	433.3(53.2)	60.3(3.84)
	19週目	5	346.8(52.0)	64.2(4.05)
	20週目	4	408.3(36.6)	60.5(4.86)
	21週目	5	376.6(60.4)	62.0(3.96)
	22週目	3	458.3(68.0)	58.2(4.40)
	23週目	5	372.4(59.2)	62.4(3.91)
24週目	9	393.8(39.8)	64.9(2.76)	

平均値(標準誤差)、NA:測定不能

開発の経緯

ウイフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

(8) ITP患者にエフガルチギモドを反復静脈内投与したときの抗血小板抗体陽性患者の割合 (全体集団；外国人データを含む)⁸²⁾

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801) において、血小板抗原のモノクローナル抗体固相化 (MAIPA[®]) 間接アッセイを用いて、血中の遊離血小板に反応する自己抗体を検出したところ、エフガルチギモド群では、ベースライン時の抗血小板抗体陽性患者30例 (36.1%) のうち12例が、投与期間中でのベースライン後の4回の検査時点のうち1時点以上で陰性となりました。プラセボ群では、ベースライン時の抗血小板抗体陽性患者全11例 (24.4%) が、ベースライン後のすべての検査で陽性のままでした。

※：mono-clonal antibody immobilization of platelet antigens (被検血小板を溶解して得られた血小板膜抗原とそれに対する自己抗体の複合体を、固相化した血小板膜抗原に対するモノクローナル抗体により捕捉する。)

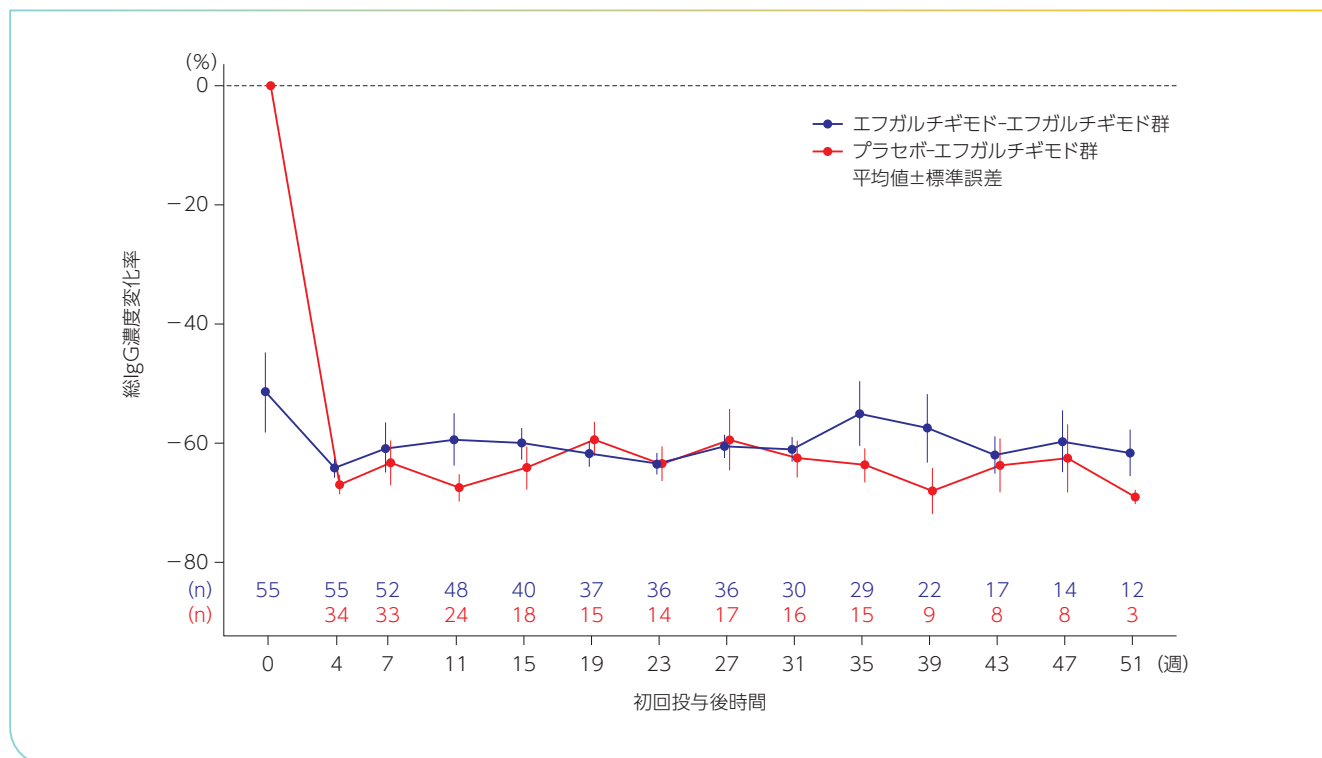
(9) ITP患者にエフガルチギモドを反復静脈内投与したときの総IgG濃度 (全体集団；外国人データを含む) (2022年8月10日データカットオフ時点)⁸²⁾

国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1803) において、ARGX-113-1801試験から移行したITP患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回又は2週に1回、1時間かけて静脈内投与したときのベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。

4週の時点で、エフガルチギモド-エフガルチギモド群63例 (ARGX-113-1801試験ではエフガルチギモド群にランダム化) とプラセボ-エフガルチギモド群38例 (ARGX-113-1801試験ではプラセボ群にランダム化) での総IgG濃度減少率に大きな差は認められませんでした。

エフガルチギモド-エフガルチギモド群では、総IgG濃度のARGX-113-1801試験のベースラインからの平均減少率 (標準誤差) は、4~51週までの期間を通して55.2 (5.39) ~64.4 (1.61) %の範囲であり、プラセボ-エフガルチギモド群では、総IgG濃度のARGX-113-1803試験のベースラインからの平均減少率 (標準誤差) は、4~51週までの期間を通して59.4 (2.71) ~69.1 (1.09) %の範囲でした。

■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移 (全体集団) (ARGX-113-1803試験)



■ ITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度及びベースラインからの減少率

	例数	総IgG濃度 (mg/dL)	総IgG濃度減少率 (%)
エフガルチギモド- エフガルチギモド群	0週目	59	500.5(66.5)
	4週目	58	371.9(25.0)
	7週目	53	381.5(28.3)
	11週目	49	399.2(31.4)
	15週目	41	405.5(34.2)
	19週目	38	377.9(29.2)
	23週目	36	369.4(25.7)
	27週目	37	385.1(23.7)
	31週目	30	360.7(25.7)
	35週目	29	415.7(39.0)
	39週目	23	376.9(33.7)
	43週目	17	344.9(27.7)
	47週目	15	350.3(29.0)
	51週目	13	332.7(25.8)
プラセボ- エフガルチギモド群	0週目	38	1064.9(53.9)
	4週目	34	338.3(19.5)
	7週目	33	388.1(42.9)
	11週目	24	330.4(19.8)
	15週目	18	390.3(40.7)
	19週目	15	449.5(43.5)
	23週目	14	405.0(23.5)
	27週目	17	426.3(51.0)
	31週目	16	392.9(28.4)
	35週目	15	386.6(34.6)
	39週目	9	346.0(39.1)
	43週目	8	425.4(33.5)
	47週目	8	392.4(54.3)
	51週目	3	336.7(82.2)

平均値(標準誤差)、NA:測定不能

開発の経緯

の特性
ウィフガルト

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項
有効成分に関する
化学的知見

包装
取扱い上の注意

関連情報

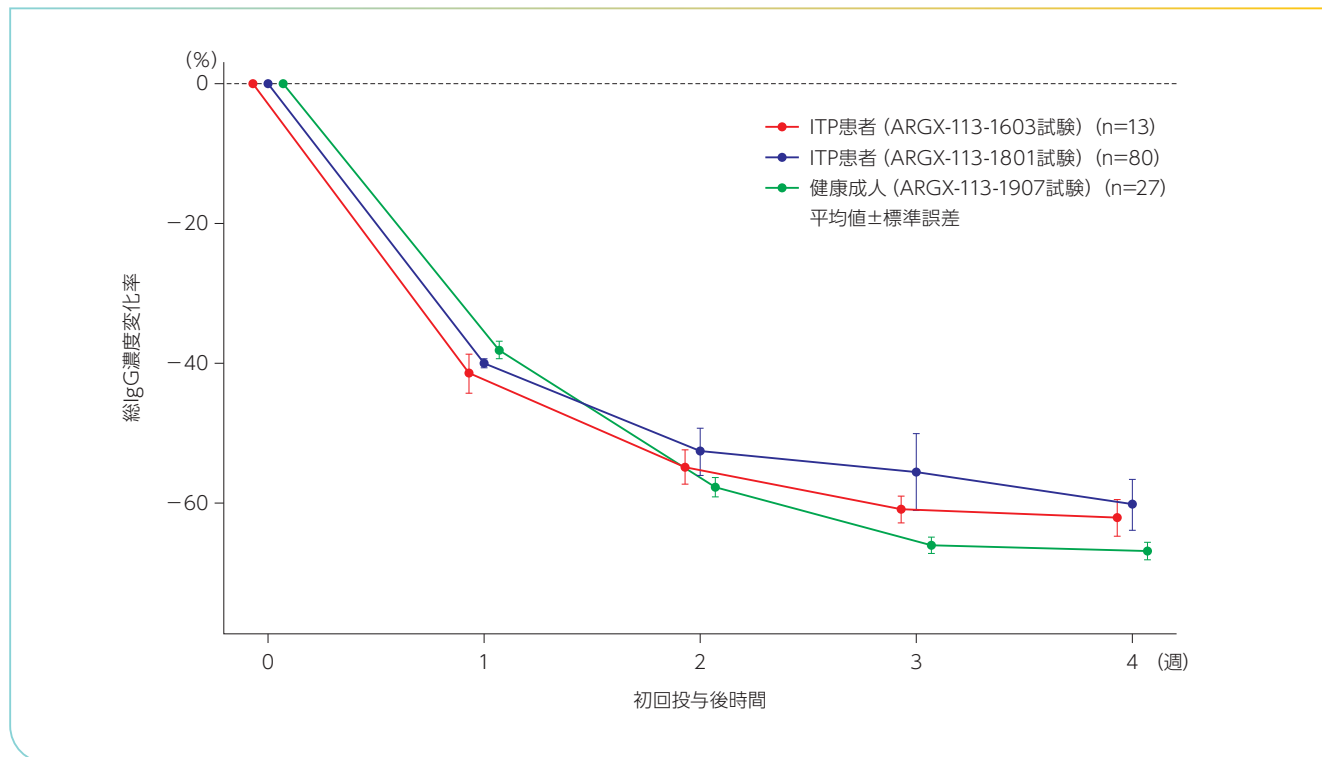
主要文献

名称及び住所
製造販売業者の

(10) 健康成人とITP患者の総IgG濃度における比較(外国人データを含む)⁵⁷⁾

健康成人又はITP患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率の推移は下図の通りでした。総IgG濃度の減少は最終投与後1週間(4週)で最大に達し、平均減少率は約60~70%でした。

健康成人とITP患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移



ARGX-113-1907試験：外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)

(注)本剤の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。

効能又は効果：「慢性特発性血小板減少性紫斑病」

用法及び用量：「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。」

開発の経緯

ウイフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

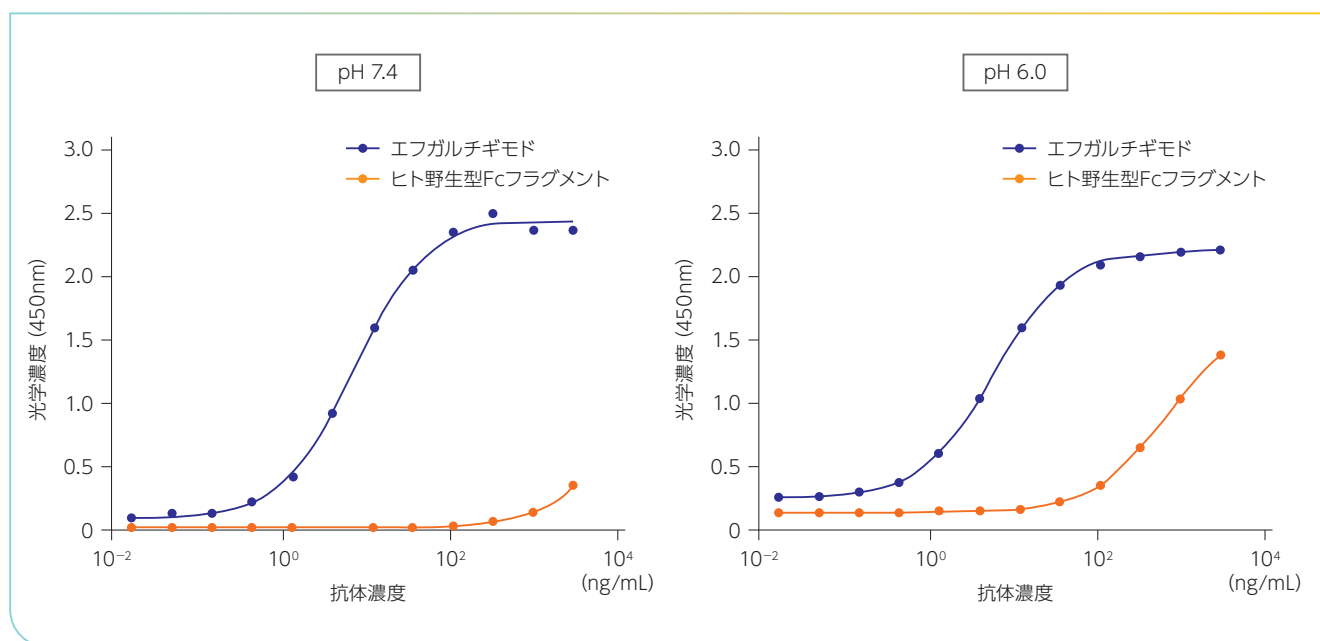
非臨床試験

(1) *in vitro*での試験

1) ヒトFcRnへの結合親和性 (*in vitro*)⁸³⁾

酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) の結果、pH7.4において、ヒト野生型FcフラグメントとFcRnの結合はほとんど認められませんでした。エフガルチギモドのEC₅₀は0.14nmol/L (7.32ng/mL) でした。pH6.0でのEC₅₀はエフガルチギモドで0.11nmol/L (6.00ng/mL)、ヒト野生型Fcフラグメントでは13.0nmol/L (651.7ng/mL) でした。

■ エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのヒトFcRnへの結合親和性 (ELISA) (*in vitro*)



3回以上実験した中から典型的な結果を示す。

表面プラズモン共鳴 (SPR) の結果、pH7.4、6.0でのエフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントの平衡解離定数 (K_d) は下記の通りでした。

■ エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのヒトFcRnへの結合親和性 (SPR) (*in vitro*)

pH	平衡解離定数 (K_d)	
	ヒト野生型Fcフラグメント (nmol/L)	エフガルチギモド (nmol/L)
7.4	結合せず	8.59±1.35
6.0	28.0±6.20	0.35±0.06

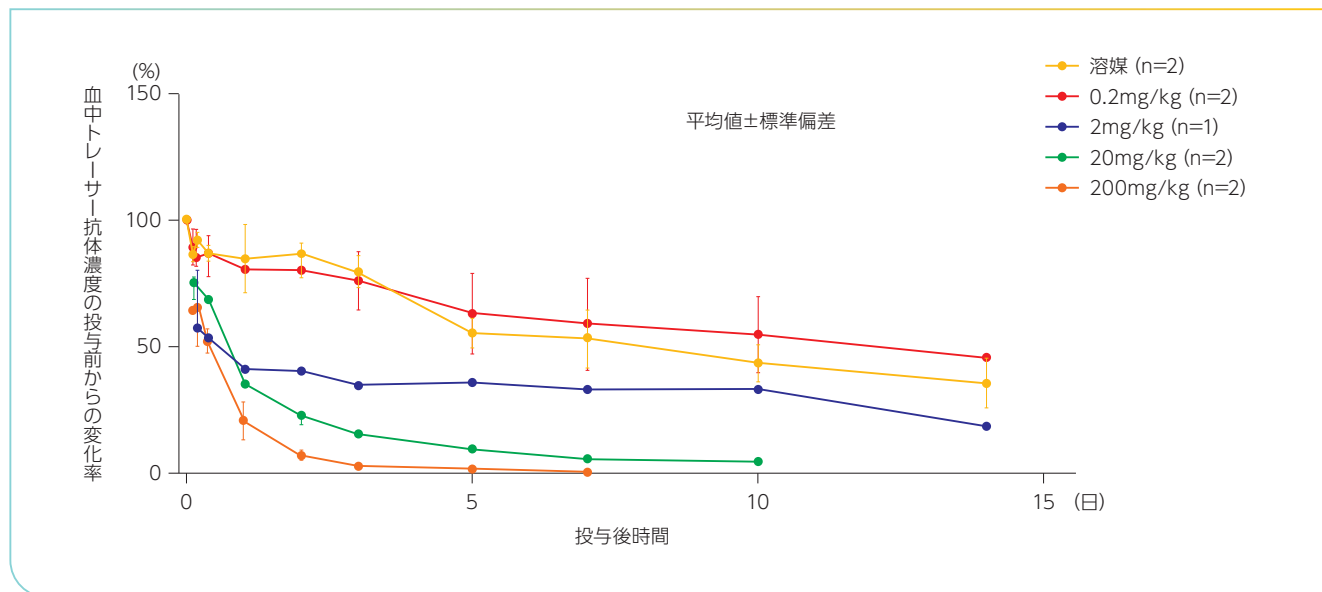
試験方法: エフガルチギモドのヒトFcRnへの結合親和性を、pH6.0及びpH7.4でELISA及びBiacoreT200™によるSPRにより測定した。ELISAでは、固相化したマキシソーププレートにビオチン化ヒトFcRnを反応させた後、0.02~3000ng/mLのエフガルチギモド又はヒト野生型FcフラグメントをpH6.0及びpH7.4で反応させた。SPRにおいても、エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのpH6.0及びpH7.4でのヒトFcRnへの結合親和性を測定し、 K_d を求めた。

(2) *in vivo*での試験

1) 内因性IgGに対する薬理作用(単回投与)(カニクイザル)⁸⁴⁾

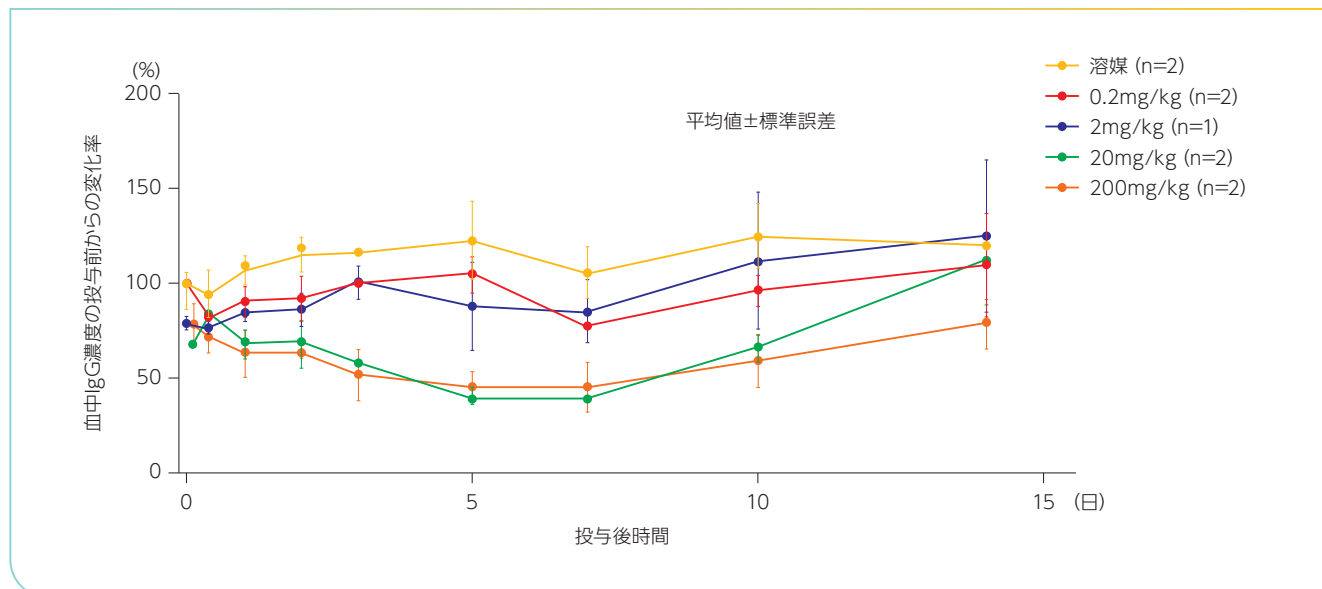
エフガルチギモドのIgG減少に対する用量範囲を決定するため、カニクイザルでGLP非適用の用量反応試験を実施しました。カニクイザルに非標的結合ヒトIgG1標識抗体 [FR70-hIgG1 (トレーサー抗体)] を投与後、エフガルチギモドを静脈内投与したときの血中トレーサー抗体及びIgG濃度の変化率は下図の通りでした。20mg/kg群での血中IgG濃度は、投与後5日に投与前と比較して最大55% (平均値) 減少しました。

■ カニクイザルに単回持続静脈内投与したときの血中トレーサー抗体濃度の投与前からの変化率



2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

■ カニクイザルに単回持続静脈内投与したときの血中IgG濃度の投与前からの変化率



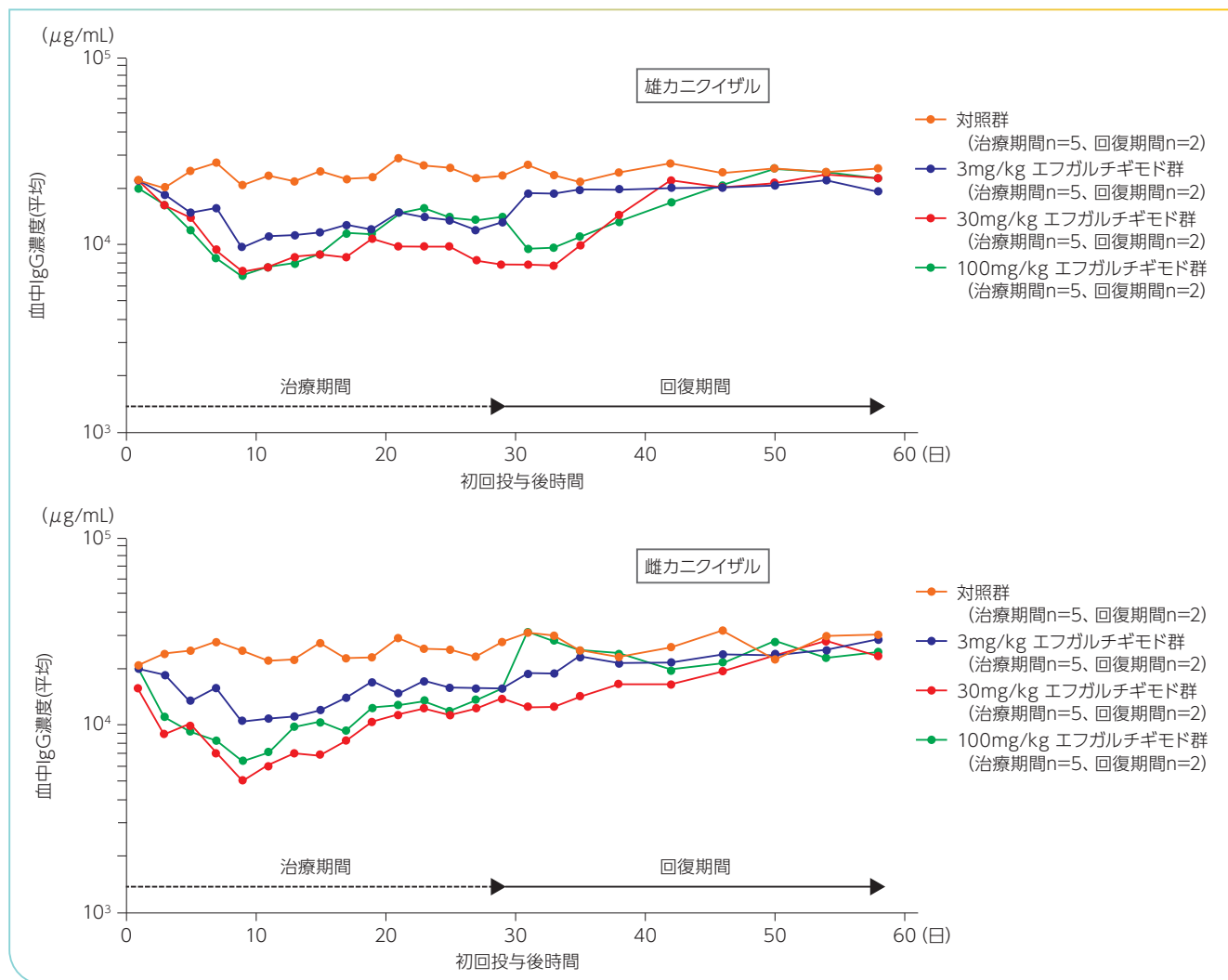
2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

試験方法: 雌カニクイザル (各群2例) に非標的結合ヒトIgG1標識抗体 [FR70-hIgG1 (トレーサー抗体)] (1mg/kg) を急速静脈内投与し、その48時間後にエフガルチギモド(0.2、2、20及び200mg/kg)又は対照として溶媒(PBS)を持続(3時間)静脈内投与した。エフガルチギモド投与前3日 (Day -3: トレーサー抗体投与前)、投与前、持続静脈内投与終了直後、2、6、24、48及び72時間後、並びに投与5、7、10、14、17、21、24及び28日後に採血した。血中トレーサー抗体及びIgG濃度をELISAで測定し、ベースライン(エフガルチギモド投与前)からの変化率を調べた。ADAが産生されたDay 17以降の血液試料については解析しなかった。

2) 内因性IgGに対する薬理作用(4週間反復投与)(カニクイザル)⁸⁴⁾

カニクイザルにエフガルチギモド(0、3、30及び100mg/kg)を2日に1回4週間反復持続(2時間)静脈内投与したとき、Day 5及びDay 15では雌雄のすべての投与群で、血中IgG濃度の減少がみられ、下記のように推移しました。雌雄とも、血中IgG濃度は回復期間のDay 30以降から増加し、Day 58までに回復しました。

■ カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度推移(2日に1回4週間反復投与)



■ カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度の対照群との相対変化率(2日に1回4週間反復投与)

用量(mg/kg)	性別	IgG(% to control) (平均値)				
		Day 1	Day 3	Day 5	Day 15	Day 29
3	M	-3	-9	-40*	-53*	-44*
3	F	-6	-23	-46*	-56*	-43
30	M	+1	-20	-44*	-64*	-67*
30	F	-25	-63*	-59*	-75*	-50
100	M	-9	-18	-52*	-64*	-40*
100	F	-3	-54*	-63*	-62*	-45

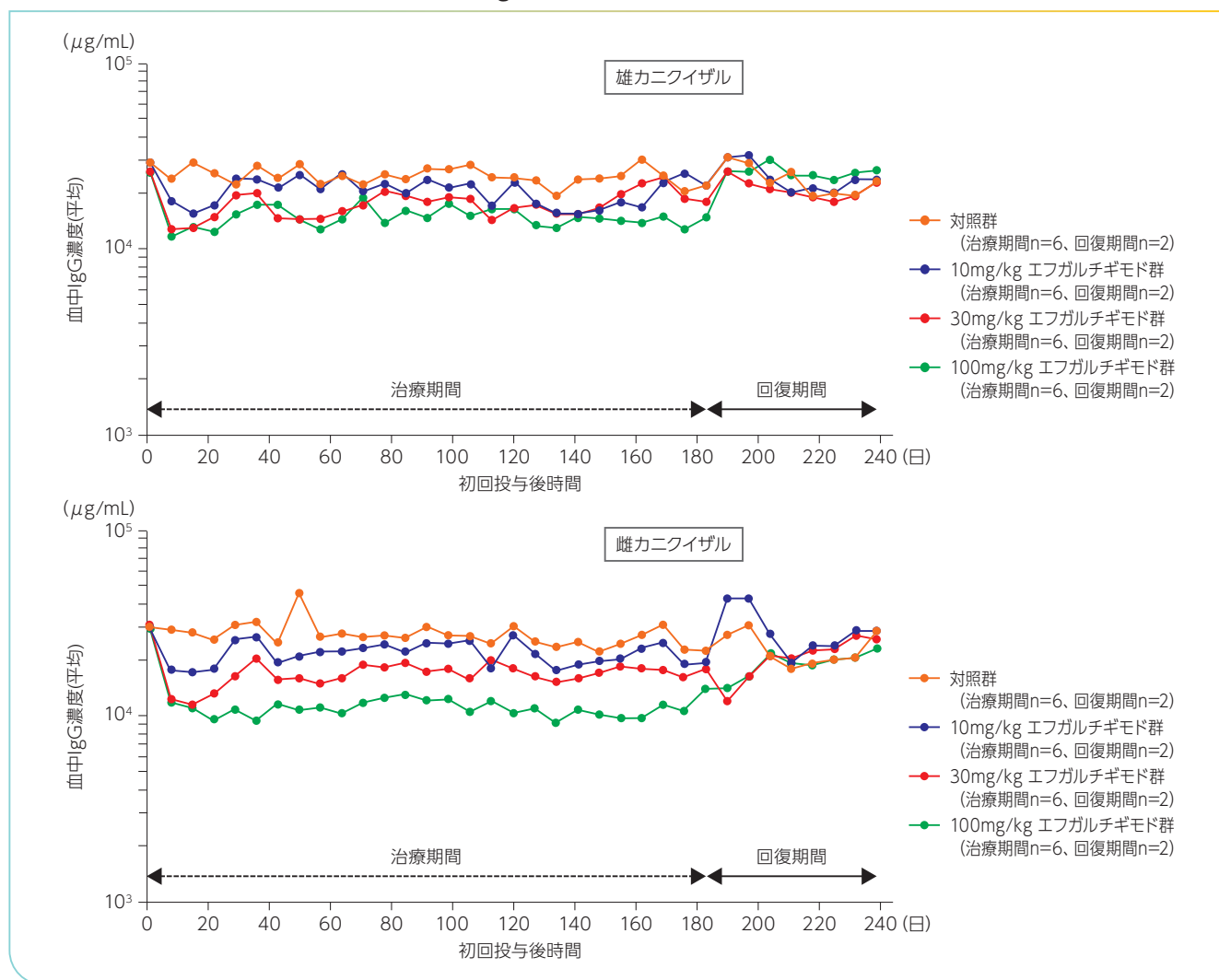
F: 雌、M: 雄、*P≤0.01(ダネット検定)

試験方法: カニクイザル(雌雄各群5例)にエフガルチギモド[0(溶媒:対照群)、3、30及び100mg/kg]を2日に1回29日間(計15回)反復持続(2時間)静脈内投与した。主要群(雌雄各群3例)のカニクイザルはDay 30の最終投与後24時間に安楽死させた。回復群(雌雄各群2例)については、その後4週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群ではDay 31、Day 33、Day 35、Day 38、Day 42、Day 46、Day 50、Day 54及びDay 58に採血し、血中IgG濃度を測定した。

3) 内因性IgGに対する薬理作用 (26週間反復投与) (カニクイザル)⁸⁴⁾

カニクイザルにエフガルチギモド (0、10、30及び100mg/kg) を週1回26週間反復持続 (0.5時間) 静脈内投与したとき、雄の10mg/kg群を除くすべての群で、Day 8で対照群と比較して有意な血中IgG濃度の減少がみられました (下表参照)。血中IgG濃度は10mg/kgではDay 190から、30及び100mg/kgではDay 204から増加し、8週間の回復期間終了時に回復しました。

■ カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度推移 (週1回26週間反復投与)



■ カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度の対照群との相対変化率 (週1回26週間反復投与)

用量 (mg/kg)	性別	IgG (% to control) (平均値)			
		Day 1	Day 8	Day 92	Day 183
10	M	-1	-25	-13	+1
10	F	+6	-40*	-18	-14
30	M	-8	-46*	-33	-19
30	F	-7	-58*	-42	-21
100	M	-12	-52*	-46	-33
100	F	-2	-60*	-60**	-37

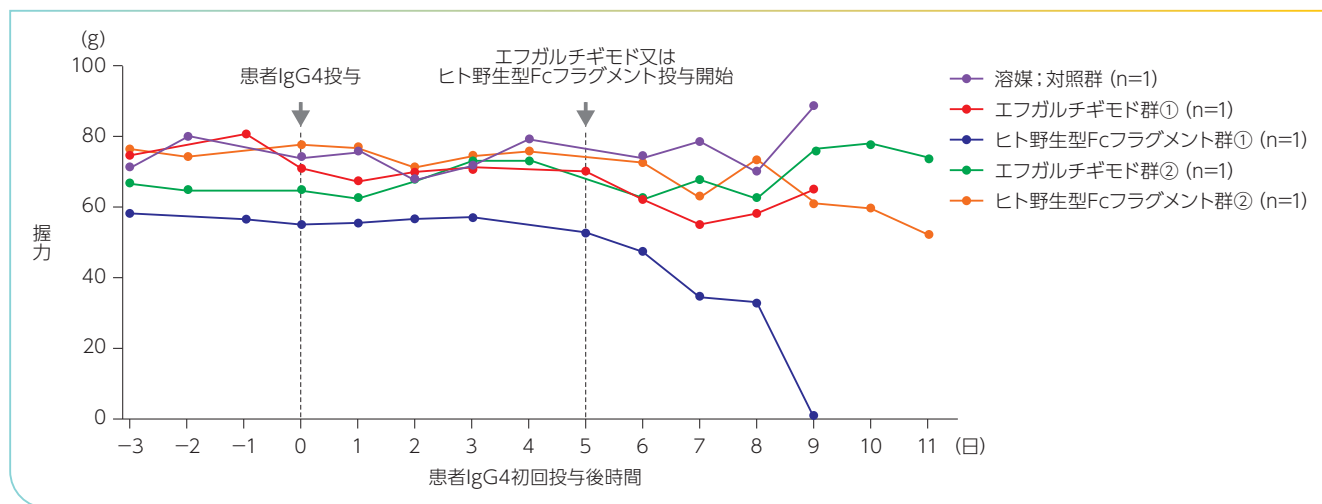
F: 雌、M: 雄、統計解析: ANOVA及びダネット検定
*P≤0.01 (ダネット検定)、**P≤0.05 (ダネット検定)

試験方法: 雌雄カニクイザル (各群6例) にエフガルチギモド [0 (溶媒; 対照群)、10、30及び100mg/kg] を週1回26週間反復持続 (0.5時間) 静脈内投与した。最終投与後に、主要群 (各群4例) を安楽死させた。回復群 (各群2例) についてはその後8週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群では週1回採血し、血中IgG濃度を測定した。

4) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症 (MuSK-MG) のpassive transferモデルマウスでの治療効果⁸⁵⁾

MuSK-MG患者の病原性IgG4画分を投与し、MG症状を誘発させたMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて、エフガルチギモドの治療効果を評価しました。MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド0.5mg/kgを投与したときの握力の推移は下図の通りでした。

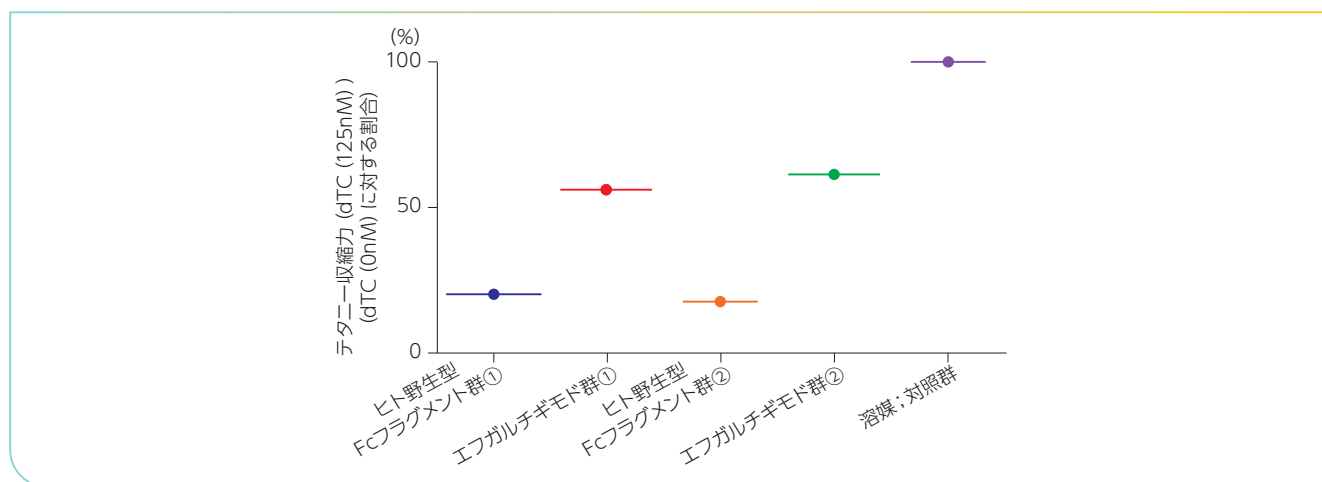
■ MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド(0.5mg/day)又はヒト野生型Fcフラグメントを6日間反復腹腔内投与したときの握力の機能評価



ヒト野生型Fcフラグメント群①がDay 9に重篤な症状となり安楽死させたため、対となるエフガルチギモド群①もDay 9で終了した。

試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いてex vivo横隔膜筋電図試験を実施しました。ヒト野生型Fcフラグメント群ではエフガルチギモド群と比較して、横隔膜に持続的な筋収縮(テタニー収縮)を誘発させたとき、AChRシグナル伝達阻害薬であるd-ツボクラリン(dTC; 125nmol/L)に対する感受性が低下しました。この結果は、エフガルチギモド群では横隔膜の神経筋接合部で機能的なAChR複合体が多いことを示しており、エフガルチギモド群では全般的に健康状態も良好でした。

■ ex vivo横隔膜筋電図試験: MuSK-MG passive transferモデルマウスにd-ツボクラリンを投与したときの横隔膜でのテタニー収縮力



dTC: d-ツボクラリン

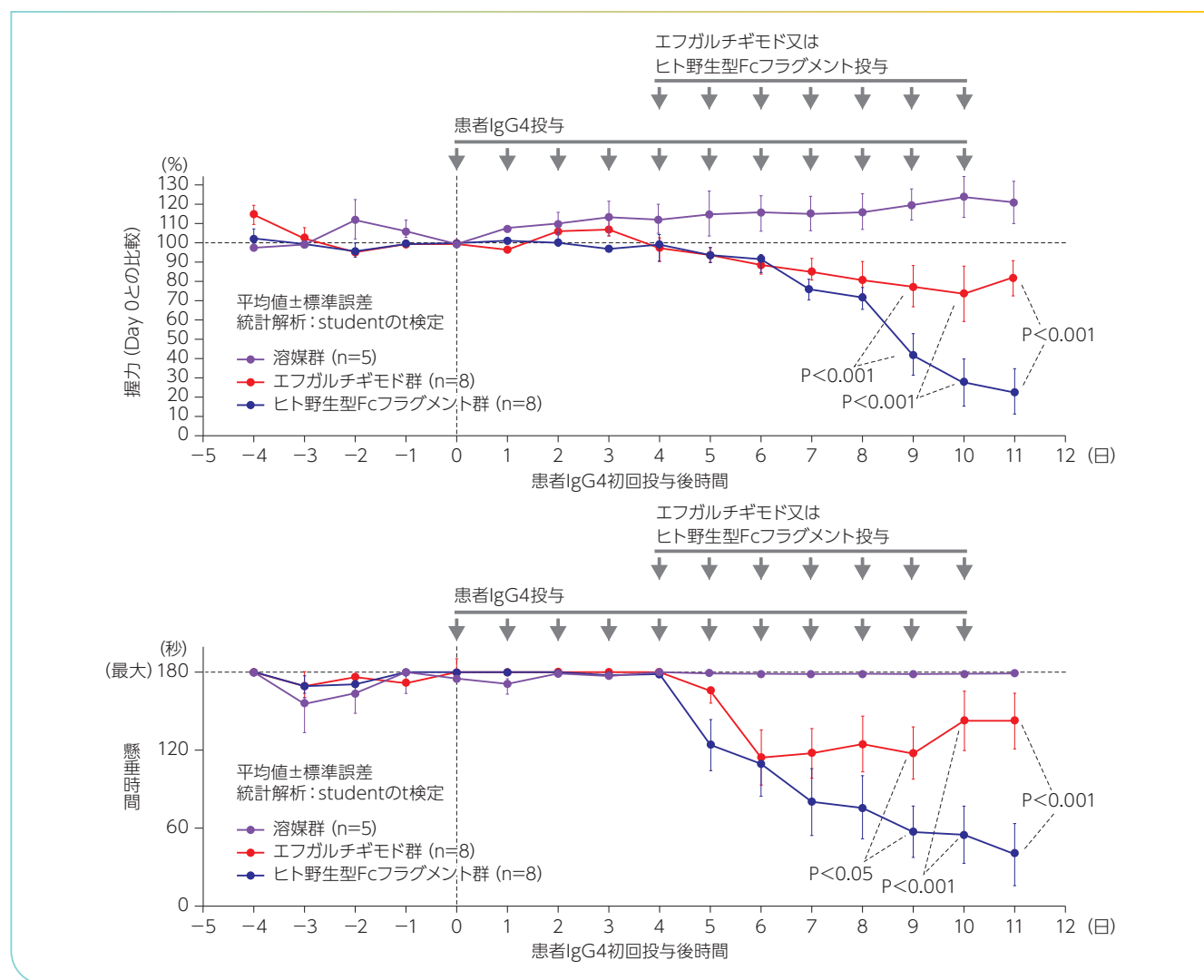
試験方法: 非肥満性糖尿病/重度複合免疫不全症 (NOD/SCID) マウスにMuSK-MG患者の病原性IgG4画分 (患者IgG4: 0.15g/kg/day) を1日1回反復腹腔内投与し、マウスにMGの疾患症状を誘発させた。病原性IgG4画分投与後5日 (Day 5) に、エフガルチギモド (0.5mg/body、2例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (2例) を1日1回6日間反復腹腔内投与し、握力を測定した。健康対照群 (1例) には、患者IgG4の代わりにPBSを投与した。試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いてex vivo横隔膜筋電図試験を実施し、AChRシグナル伝達阻害薬であるd-ツボクラリン (dTC: 125nmol/L) を投与したときの横隔膜の持続的な筋収縮 (テタニー収縮) を評価した。

前述の試験と同様に、MuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び症状の進行に対するエフガルチギモドの治療効果を評価しました。

エフガルチギモド群ではヒト野生型Fcフラグメント群と比較して、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び筋無力症の症状の進行を抑制又は軽減しました。患者IgG4投与初日 (Day 0) 及びDay 11でのヒト野生型Fcフラグメント群の平均体重はそれぞれ18.4±0.5g及び14.2±0.6g並びに平均体重減少率は22.6±2.9%で、統計学的に有意に減少しました (P<0.001、対応のあるt検定)。一方、エフガルチギモド群の平均体重はそれぞれ18.3±0.5g及び17.1±1.0g並びに平均体重減少率は7.0±4.6%で、統計学的に有意な減少はみられませんでした (P=0.16、対応のあるt検定)。

神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) の結果は下図の通りでした。

■ MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド (0.5mg/day) 又はヒト野生型Fcフラグメントを7日間反復腹腔内投与したときの握力及び懸垂時間



試験方法: Day 0から雌マウス (16例) に患者IgG4 (0.1mg/g) を1日1回反復腹腔内投与した。Day 4以降は、マウスにエフガルチギモド (0.5mg/body、8例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (8例) を投与した。健康対照群 (5例) には、溶媒 (PBS) のみを投与した。神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) をDay 4からDay 11の試験終了まで毎日実施した。さらに、Day 0及びDay 11に体重を測定した。

開発の経緯

ウィフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

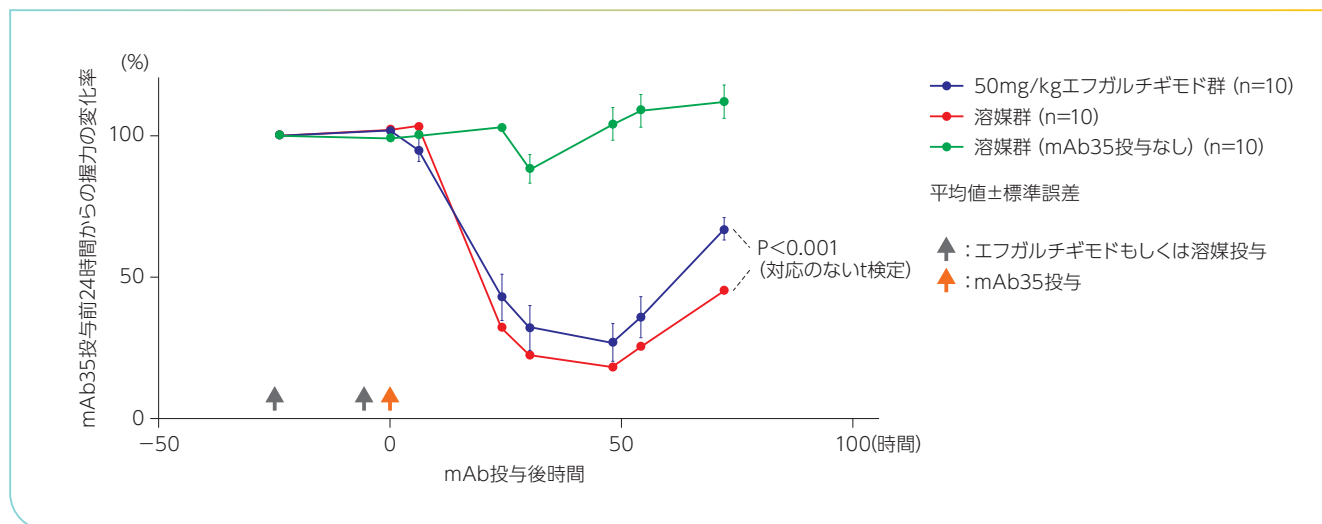
主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

5) アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (AChR-MG) passive transferモデルラットでの治療効果⁸⁵⁾

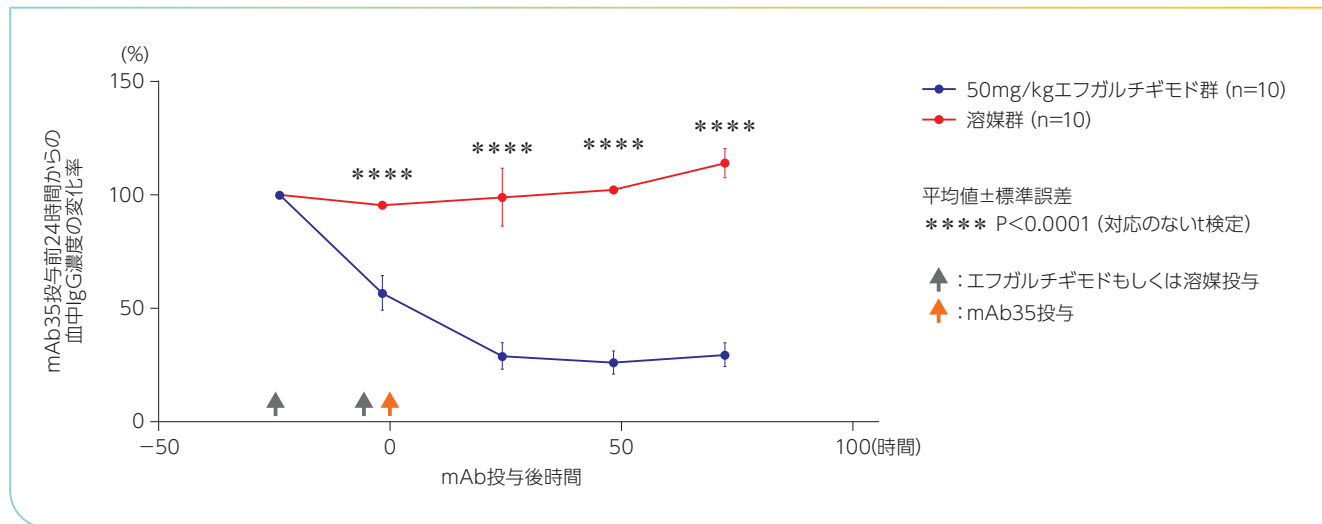
AChR-MG passive transferモデルラットを用いてエフガルチギモドの治療効果を評価しました。エフガルチギモド群では溶媒群と比較して握力の有意な改善が認められました ($P < 0.001$ 、対応のない検定)。エフガルチギモド群で認められた疾患症状の改善は内因性IgGの減少に伴って認められ、エフガルチギモドの薬理作用によるものと考えられました。

■ AChR-MG passive transferモデルラットにエフガルチギモド (50mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を2回腹腔内投与したときのmAb35投与前24時間からの握力の変化率



mAb35: ラット抗AChR抗体

■ AChR-MG passive transferモデルラットにエフガルチギモド (50mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を2回腹腔内投与したときのmAb35投与前24時間からの血中IgG濃度の変化率



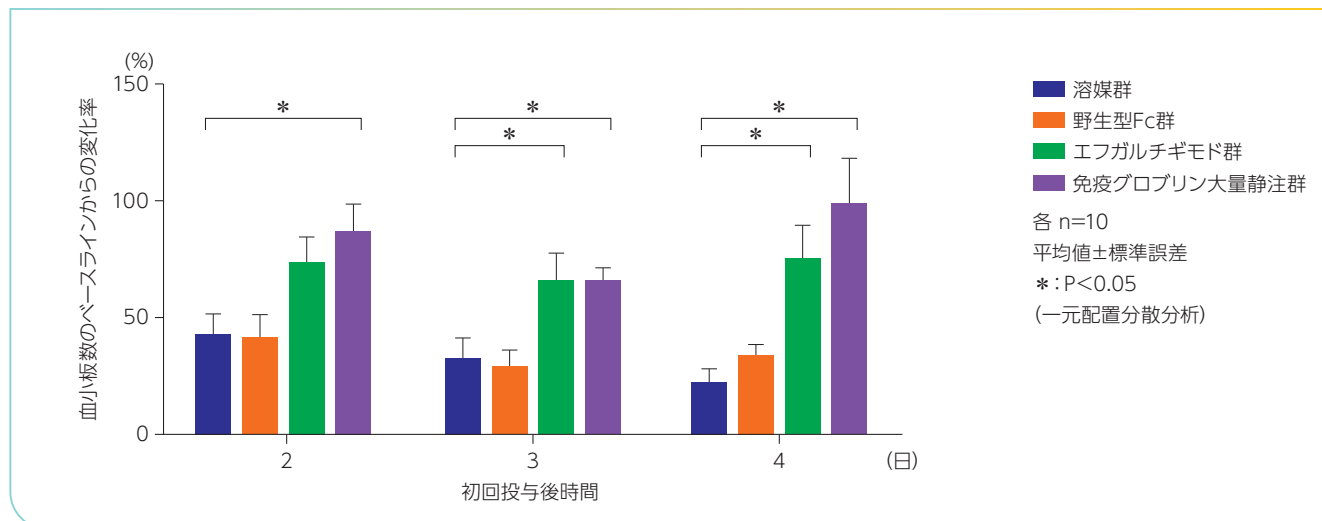
mAb35: ラット抗AChR抗体

試験方法: Lewisラット (各群10例) に、ラット抗AChR抗体 [mAb35 (rat IgG1)] 1mg/kgを腹腔内投与前2及び24時間に、エフガルチギモド (50mg/kg)、アインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント、抗ラットFcRn抗体又は溶媒 (PBS) を腹腔内投与した。mAb35投与後に急速に疾患症状が誘発されることから、これらの薬物を予防的に投与した。mAb35投与前24時間、投与直後、投与後6、24、30、48、54及び72時間に握力測定を実施した。握力測定の評価時点とは異なる時点で採血し、薬力学を評価した。

6) ITP passive transferモデルマウスでの治療効果⁸⁶⁾

ITP passive transferモデルマウスにMWRReg30で血小板減少を誘発させ、エフガルチギモドの治療効果を評価しました。エフガルチギモド前投与はMWRReg30による血小板減少を阻害し、エフガルチギモド群では溶媒群と比較して有意な血小板数の増加が認められました ($P < 0.05$ 、一元配置分散分析)。一方、アイソタイプ対照の野生型Fc群では、血小板数に対する良好な結果はみられませんでした。

■ ITP passive transferモデルマウスに溶媒、野生型Fc又はエフガルチギモドを静脈内投与、又は免疫グロブリンを大量静注したときの血小板数のベースラインからの変化率



試験方法：C57BL/6マウス(各群10例)に、エフガルチギモド[1mg/例(約50mg/kg)]、野生型Fc [1mg/例(約50mg/kg)]、免疫グロブリン大量静注[1g/kg(約20mg/例)]又は溶媒(リン酸緩衝生理食塩水)をそれぞれMWRReg30を2 μ gの用量で腹腔内投与する24時間前及びDay 2に静脈内投与した。MWRReg30を腹腔内投与(Day 1、2及び3)し、血小板減少の疾患症状を誘発させた。試験は2回実施した。MWRReg30投与後の各時点での血小板数のベースラインからの変化率について一元配置分散分析を用いて群間比較した。溶媒群と比較して有意差が認められた場合は、Dunnettの多重比較検定を実施した。

開発の経緯

ウイフガート
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(カニクイザル)⁸⁷⁾

エフガルチギモドを2日に1回又は週1回100mg/kgまでは、いずれの試験でも安全性薬理パラメータに関して特記すべき異常は認められませんでした。

■ 安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種/系統 (性別/例数)	投与量 mg/kg (投与経路、[投与時間])	結果
①中枢神経系に及ぼす影響			
機能観察 総合評価法	サル/カニクイザル (雌雄/各群2例)	0、10、30、100 q7d 計5回 (iv、[0.5時間])	影響なし 中枢神経系機能に対する無毒性量：100mg/kg q7d
②心血管系に及ぼす影響			
心拍数及び血圧 心電図	サル/カニクイザル (投与試験：雌雄/各群3例、 回復試験：雌雄/各群2例)	0、10、30、50、100 単回 (iv、[2時間]) 非投与回復期：3又は28日	影響なし 心臓及び循環機能に対する無毒性量：100mg/kg
		0、3、30、100 q2d 計15回 (iv、[2時間])29日まで回復 非投与回復期：28日	影響なし 心臓及び循環機能に対する無毒性量：100mg/kg q2d
	サル/カニクイザル (投与試験：雌雄/各群4例、 回復試験：雌雄/各群2例)	0、10、30、100 q7d 計27回 (iv、[0.5時間]) 183日まで回復 非投与回復期：8週	影響なし 心臓及び循環機能に対する無毒性量：100mg/kg q7d
③呼吸器に及ぼす影響			
呼吸数	サル/カニクイザル (雌雄/各群2例)	0、10、30、100 q7d 計5回 (iv、[0.5時間])	影響なし 呼吸機能に対する無毒性量：100mg/kg q7d

iv：静脈内投与、q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与

開発の経緯

ウィフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

包装、取扱上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

その他の薬理試験

(1) ADCC活性及びCDC活性 (*in vitro* FcγRs又はC1qとの相互作用) (*in vitro*)⁸⁸⁾

抗体エフェクター機能は、IgGのFc領域とFcγ受容体 (FcγR) 又は補体タンパク1q (C1q) が結合することにより作用します*。エフガルチギモドはヒトIgG1由来Fcフラグメントであるため、FcγR及びC1qへの結合を評価しました。エフガルチギモドとFcγR並びにC1qとの結合親和性をELISAで測定し、ヒト野生型Fcフラグメントとの結合親和性と比較した結果は下記の通りでした。

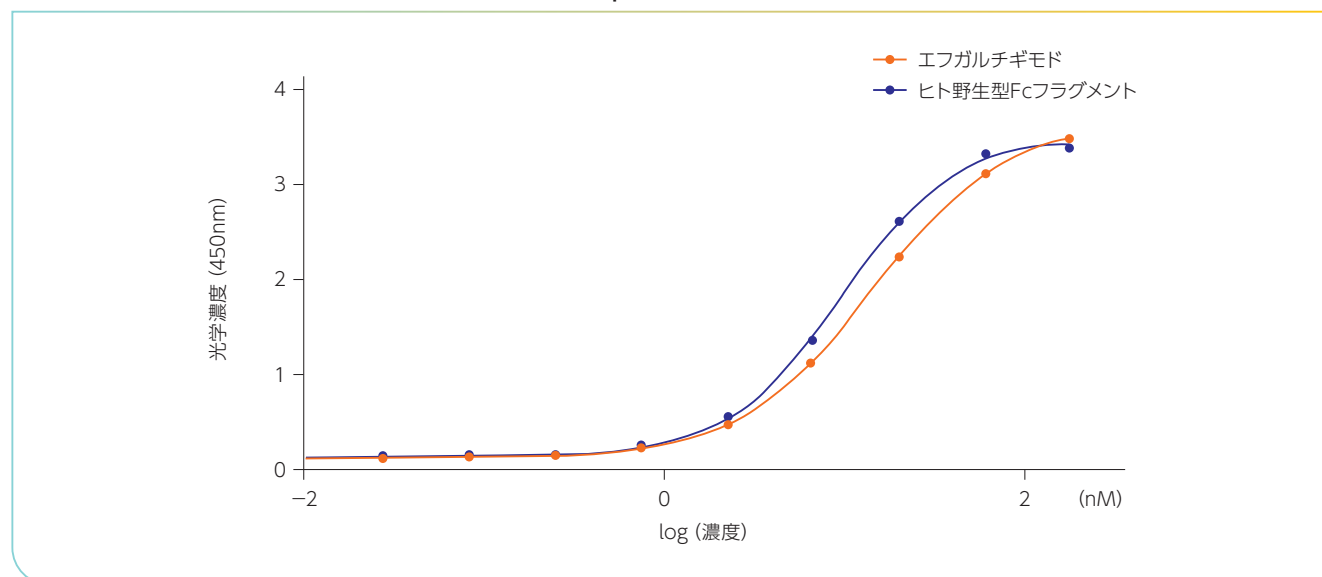
※: Fc領域を介した抗体エフェクター機能は、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食及び補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘発する経路の活性化又は阻害を誘発することが知られている。FcγRが抗体のFc領域に結合し、細胞表面に発現している標的に結合することによってクラスターを形成すると、ADCCが誘発される。この相互作用は細胞傷害性顆粒の放出を導き、細胞を死滅させる。ナチュラルキラー (NK) 細胞、好中球、単球及びマクロファージがADCCを誘発する可能性を有するが、FcγRIIIaのみ発現しているNK細胞が主としてADCCに関与していると考えられている⁸⁹⁾。さらに、C1qは古典的補体系の最初の成分であり、抗原-抗体複合体に結合して古典的経路を開始させる。この相互作用はCDCに重要である⁹⁰⁾。

■ エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのヒトFcγRsへの結合親和性 (ELISA)

受容体	EC ₅₀ (nmol/L)	
	エフガルチギモド	ヒト野生型Fcフラグメント
ヒトCD16a (FcγRIIIa)	47.71	15.00
ヒトCD32a (FcγRIIa)	232.5	62.56
ヒトCD32b (FcγRIIb)	82424	144.7
ヒトCD64 (FcγRI)	0.1154	0.08043

エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのC1qへの見かけのEC₅₀はそれぞれ9.9及び14.7nmol/Lでした。

■ エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのC1qへの結合親和性 (ELISA)



	エフガルチギモド	ヒト野生型Fcフラグメント
EC ₅₀ (nmol/L)	14.73	9.926

エフガルチギモドは、FcRn上の天然ヒトIgG1結合部位に結合しますが、抗体エフェクター機能を阻害するために必要な抗原結合領域を有していません。エフガルチギモドはヒト野生型Fcフラグメントと比較して、FcγR又はC1qへの結合親和性が同程度以下であったことから、ADCC及びCDCに関わる経路を直接活性化する可能性は低いと考えられました。

開発の経緯

ウイフガルト
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

(2)NK細胞の活性化(*in vitro*)⁸⁸⁾

単離した新鮮なヒトNK細胞50,000個を、エフガルチギモド (50 μ g/mL) 又はヒト野生型Fcフラグメントとインキュベートしました。PBSを陰性対照とし、CD16aへの結合親和性が100倍を超えて増加したFcフラグメントを陽性対照としました。CD107a*をNK細胞活性化のマーカーとして、インキュベーション後4及び24時間のNK細胞活性を測定したところ、インキュベーション後4及び24時間に活性化されたNK細胞の割合は、陽性対照ではおよそ9~12%でしたが、エフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントでは0.5%未満でした。

エフガルチギモドは抗原結合領域を有しておらず、ヒト野生型Fcフラグメントと比較して結合親和性が低く、免疫細胞上に発現しているFc γ Rと架橋しないことから、非標的免疫細胞の活性化を誘発しないと考えられます。

※：CD107aはNK細胞活性化後に顕著にアップレギュレートされ、NK細胞を介した溶解及びサイトカイン分泌と関連することが知られている⁹¹⁾。

(3)エフガルチギモドの特異性

エフガルチギモドが作用機序により内因性IgGのみを減少させ、内因性IgA、IgM及びアルブミンには影響を及ぼさないことをラット及びカニクイザルで検討しました。エフガルチギモドはラットで反復静脈内投与100mg/kgまで、カニクイザルで単回静脈内投与200mg/kgまで及び反復静脈内投与100mg/kgまで、内因性IgA、IgM及びアルブミン濃度に影響を及ぼしませんでした⁹²⁾。

ヒトにおいてもエフガルチギモド投与による、血中のIgA、IgD、IgE、IgM及びアルブミン濃度の明らかな減少は認められませんでした⁹³⁾。

ウィフガート®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(カニクイザル)⁹⁴⁾

雌雄カニクイザルにエフガルチギモド0、10、30、50及び100mg/kgを単回投与したところ、局所及び全身の忍容性は良好でした。IgM、IgA及びアルブミン濃度には影響を及ぼさず、投与部位の局所反応は可逆性でした。エフガルチギモド投与に関連した毒性徴候は認められず、無毒性量は最高用量である100mg/kgでした。

■ 単回投与毒性試験

動物種/系統 (性別/例数)	投与量 mg/kg (投与経路、[投与時間])	無毒性量 (mg/kg)
サル/カニクイザル (雌雄/各群5例)	0、10、30、50、100 (iv、[2時間])単回 非投与回復期：3又は28日	100

iv：静脈内投与

(2) 反復投与毒性試験(ラット及びカニクイザル)⁹⁵⁾

反復投与毒性試験では、ラットで最長4週間及びカニクイザルで最長26週間、最大100mg/kgを静脈内投与しました。

■ 反復投与毒性試験一覧

動物種/系統 (性別/例数)	投与期間 (週)	投与量 mg/kg (投与経路、[投与時間])	無毒性量	所見
ラット/SD ⁹⁶⁾ (雌雄/各群15例)	4	0、10、30、100 q2d (iv、[ポーラス]) 非投与回復期：4週	30 mg/kg q2d	100mg/kg：可逆的な軽微～軽度の肝クッパー細胞の肥大/増加が認められた。回復期に回復。
サル/ カニクイザル ⁹⁶⁾ (雌雄/各群20例)	4	0、3、30、100 q2d (iv、[2時間]) 非投与回復期：4週	30 mg/kg q2d	≥30mg/kg：large unstained cell (LUC) 数が増加した。回復期に完全に回復。 100mg/kg：肝細胞の細胞質変化・変性、肝臓のびまん性の混合型炎症性細胞浸潤、ALATの軽度上昇。回復期に完全に回復。
サル/ カニクイザル ⁹⁶⁾ (雌雄/各群24例)	26	0、10、30、100 q7d (iv、[0.5時間]) 非投与回復期：8週	100 mg/kg q7d	特記すべき所見なし

iv：静脈内投与、q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与、ALAT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

- ・ラット4週：100mg/kg投与群でエフガルチギモド投与との関連性は不明であるものの肝臓に軽微から軽度のクッパー細胞肥大/増加が認められたことから、無毒性量は30mg/kg q2dでした。
- ・サル4週：100mg/kgで肝細胞の細胞質変化及び変性、並びに肝臓のびまん性の混合型炎症性細胞浸潤に加えて、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT) の軽度上昇が認められました。これらの変化は4週間の回復期間終了時には完全に回復しました。無毒性量は30mg/kg q2dでした。
- ・サル26週：一般状態観察、体重、摂餌量及び飲水量、心電図、循環器系機能、臨床検査、眼科学的及び聴覚検査、器官重量、並びに骨髄検査について評価した結果、全ての用量で忍容性は良好でした。26週間の投与期間又は8週間の回復期間終了時の剖検及び病理組織学的検査ではエフガルチギモド投与に関連した変化は認められませんでした。カニクイザルにおける無毒性量は100mg/kg q7dであると判断されました。

(3) 遺伝毒性試験⁹⁷⁾

エフガルチギモドはバイオテクノロジー応用医薬品であるため、遺伝毒性試験を実施していません。

開発の経緯

ウイフガート
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

包装
取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

(4) がん原性試験⁹⁸⁾

エフガルチギモドの作用機序からがん原性は想定されず、カニクイザル26週間反復投与毒性試験での無毒性量で、ヒトを上回る曝露量において、前腫瘍性又は腫瘍性病変がみられなかったことから、エフガルチギモドのがん原性試験を実施していません。

ウィフガートの特性

(5) 生殖発生毒性試験⁹⁹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する(FEED)試験(ラット)⁹³⁾

■ FEED試験の成績

動物種/系統 (性別/例数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD (雌雄/各群20例)	1日1回反復静脈内ボラス投与/ 雄：交配前4週間から42又は43日目まで 雌：交配前2週間から妊娠日齢7日(GD7)まで	0、30、100	一般毒性(雌雄)：100 受胎能及び初期胚発生：100

製品情報

臨床成績

- 一般毒性：雌雄ともにいずれの群でも局所又は全身性の毒性徴候及びエフガルチギモド投与に関連すると考えられる早期死亡はみられませんでした。
- 発生毒性：検討した雌雄受胎能パラメータ、すなわち受胎率及び全般の生殖パラメータ(吸収胚率、着床前及び着床後胚損失率、黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数)に影響はみられませんでした。
- ラットにおける一般毒性及び雌雄の受胎能の無毒性量は、100mg/kg/日でした。

薬物動態

2) 胚・胎児発生試験

① 胚・胎児発生(EFD)試験(ラット)¹⁰⁰⁾

■ EFD試験の成績

動物種/系統 (性別/例数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD (妊娠雌/各群25例)	1日1回反復静脈内投与/ GD6~GD17(胎児器官形成期)	0、30、100	母動物一般毒性：100 胚・胎児発生：100 催奇形性認めず

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

- 局所又は全身毒性の徴候はみられず、母動物/胎児/胚毒性は報告されず、生殖パラメータに影響はありませんでした。母動物毒性及び胎児毒性の無毒性量は、100mg/kg/日でした。

② 胚・胎児発生(EFD)試験(ウサギ)¹⁰⁰⁾

■ EFD試験の成績

動物種/系統 (性別/例数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ウサギ/NW (妊娠雌/各群20~22例)	1日1回反復静脈内ボラス投与/ GD6~GD28(胎児器官形成期)	0、30、100	母動物一般毒性：100 胚・胎児発生：100 催奇形性認めず

有効成分に関する
理化学的知見

取扱以上の注意

- 投与に関連した局所又は全身毒性の徴候、母動物/胎児/胚毒性は認められませんでした。生殖パラメータに対する影響は報告されませんでした。ウサギにおける母動物毒性及び胎児毒性の無毒性量は、検討した最高用量である100mg/kg/日でした。

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する (PPND) 試験 (ラット)¹⁰⁰⁾

■ PPND試験の成績

動物種/系統 (性別/例数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD (雌/各群19~21例)	1日1回反復静脈内ボラス投与/ GD6から授乳日齢21日(LD21)	0、30、100	母動物一般毒性: 100 出生児: 100 催奇形性認めず

- ・ F0世代の母動物並びにその子孫であるF1及びF2世代に対してエフガルチギモドは影響を及ぼしませんでした。一般毒性及び生殖毒性に関するF0世代への影響に関する無毒性量は、100mg/kg/日でした。
- ・ F1出生児、親となったF1世代、及びF2出生児の出生前及び出生後の発生・発達 (胚から離乳まで) の無毒性量は、100mg/kg/日でした。

生殖発生毒性試験の結論

- ・ エフガルチギモドの胎盤移行や乳汁排泄の可能性を除外できませんが、胚・胎児発生及び出生後の発生へのエフガルチギモド投与の影響はみられませんでした。
- ・ 無毒性量は、検討した全ての生殖発生毒性試験で最高用量である100mg/kg/日でした。

以上のように、エフガルチギモドはラット及びウサギで催奇形性を示さず、さらにラットでは雌雄受胎能及び出生前及び出生後のF1動物の発生並びに成長に有害な影響を及ぼしませんでした。

(6) 局所刺激性試験¹⁰¹⁾

げっ歯類及び非げっ歯類の単回及び反復投与の一般毒性試験の一環として、注射部位・投与部位の病理検査から局所刺激性を検討しました。これらの試験では、エフガルチギモドを20mg/mL溶液 (25mmol/Lリン酸ナトリウム、100mmol/L塩化ナトリウム、150mmol/Lアルギニン、0.02%ポリソルベート80、pH6.7) として調製し、これを0.9%生理食塩液で希釈して適切な希釈倍率にして試験に使用しました。この調製液は臨床で使用するものと同一でした。

毒性試験に使用した各動物種においてエフガルチギモド製剤の静脈内投与後の明らかな局所刺激性は認められませんでした。

開発の経緯

ウイフガイト
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

有効成分に関する理化学的知見

開発の経緯

ウィフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

一般名：エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)(JAN)
Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

分子量：約54,000

分子式： $C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$

本質：エフガルチギモド アルファは、遺伝子組換えヒトIgG1 Fcドメイン類縁体であり、ヒトIgG1の221～447番目(Eu番号)のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド アルファの32、34、36、213及び214番目のアミノ酸残基はそれぞれTyr、Thr、Glu、Lys及びPheに置換されている。エフガルチギモド アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド アルファは、227個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量：約54,000)である。

製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月	ガラスバイアル(20mL)	規格内(試験継続中)
加速試験	25℃/60%RH	12ヵ月	ガラスバイアル(20mL)	分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加傾向、力価の低下傾向を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	6ヵ月	ガラスバイアル(20mL)	分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加、力価の低下を認めた。
光安定性試験	総照度120万lux・h以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上、5℃		ガラスバイアル(20mL)	曝光により純度の低下を認め、規格外となった。

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、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

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

取扱い上の注意：凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

包装

ウィフガート[®]点滴静注400mg：1バイアル



開発の経緯

ウィフガート[®]の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

関連情報

開発の経緯

承認番号：ウィフガート®点滴静注400mgバイアル：30400AMX00013000

承認年月：2022年1月

慢性特発性血小板減少性紫斑病の効能又は効果追加承認年月：2024年3月

薬価基準収載年月：2022年4月

販売開始年月：2022年5月

国際誕生年月：2021年12月(米国)

再審査期間満了年月：全身型重症筋無力症

2032年1月(10年)(希少疾病用医薬品)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

2034年3月(10年)(希少疾病用医薬品)

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。

〈全身型重症筋無力症〉

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。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

3. 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。

投薬期間制限医薬品に関する情報：該当しない

ウィフガート®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

主要文献

	管理番号
1) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195.	EFG00005
2) Akilesh S, et al.: J Immunol. 2007; 179(7): 4580-4588.	EFG00006
3) Latvala S, et al.: J Histochem Cytochem. 2017; 65(6): 321-333.	EFG00007
4) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.	EFG00008
5) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.	EFG00003
6) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.	EFG00004
7) Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277.	EFG00009
8) Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88.	EFG00010
9) Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368.	EFG00011
10) Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202.	EFG00012
11) 本村政勝. 自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療. 臨床神経学. 2011; 51(11): 872-876.	EFG00013
12) Jacob S, et al.: Arch Neurol. 2012; 69(8): 994-1001.	EFG00014
13) 難病情報センター. 重症筋無力症(指定難病11). 2020. https://www.nanbyou.or.jp/entry/120 .(2022年4月11日時点)	—
14) 難病情報センター. 平成30年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別 平成30年度衛生行政報告例. 2019. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf . (2022年4月11日時点)	—
15) Murai H, et al.: Clin Exp Neuroimmunol. 2014; 5(1): 84-91.	EFG00015
16) Suzuki S, et al.: BMC Neurol. 2014; 14: 142.	EFG00016
17) Cines DB, et al.: N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008.	EFG00157
18) Rodeghiero F, et al.: Blood. 2009; 113(11): 2386-2393.	EFG00152
19) Kurata Y, et al.: Int J Hematol. 2011; 93(3): 329-335.	EFG00145
20) 社内資料: 免疫原性(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.4.1)	EFG90001
21) 社内資料: 免疫原性(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.4.1)	EFG90094
22) 社内資料: 第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4)	EFG90008
23) 社内資料: ARGX-113-1704試験(第Ⅲ相)(2022年1月20日承認、CTD2.7.3.2.1)	EFG90016
24) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.	EFG00001
25) 社内資料: 薬力学(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2)	EFG90006
26) 社内資料: 蓄積性と時間依存性(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.3)	EFG90023
27) 社内資料: 日本人と外国人の薬力学の比較(第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)、 母集団薬物動態/薬力学解析、総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連) (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.2)	EFG90022
28) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.	EFG00017
29) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731.	EFG00018
30) ウィフガート®点滴静注400mg電子添文	—
31) Katzberg HD, et al.: Muscle Nerve. 2014; 49(5): 661-665.	EFG00019
32) 社内資料: 第Ⅲ相試験(ARGX-113-1705試験)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5)	EFG90009
33) 社内資料: ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.4.4.1.4.2.2)	EFG90018
34) 社内資料: ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.2.2)	EFG90019
35) Jaretzki A 3rd, et al.: Neurology. 2000; 55(1): 16-23.	EFG00046
36) 社内資料: 第2相試験 ARGX-113-1603試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2)	EFG90102

開発の経緯

ウィフガート®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

主要文献

開発の経緯

- 37) 社内資料：1603試験(第2相、補助的試験)(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.3) EFG90097
38) 社内資料：試験対象集団(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.1) EFG90098
39) Newland AC, et al.: Am J Hematol. 2020; 95(2): 178-187. EFG00146

ウィフガートの特性

- 40) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1801試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3) EFG90103
41) 社内資料：1801試験(第3相)(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1) EFG90095
42) 社内資料：部分集団における結果の比較(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.3) EFG90098
43) Broome CM, et al.: Lancet. 2023; 402(10413): 1648-1659. EFG00139

製品情報

- 44) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1803試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.4) EFG90104
45) 社内資料：1803試験(第3相、1801試験の非盲検継続投与試験)中間解析1(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.2) EFG90096

臨床成績

- 46) 社内資料：病勢コントロール期間(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.2) EFG90098
47) 社内資料：ベースラインからの血小板数の変化(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.4) EFG90098
48) 社内資料：2週に1回投与への変更(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.5) EFG90098
49) 社内資料：1801試験及び1803試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.3.2) EFG90100

薬物動態

- 50) 社内資料：第I相試験(ARGX-113-1501試験)、第II相試験(ARGX-113-1602試験)、第III相ARGX-113-1704試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.2.1、2.7.2.2.1.2.2) EFG90004
51) 社内資料：健康被験者と全身型重症筋無力症患者の類似性(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.5) EFG90021
52) 社内資料：日本人と外国人の薬物動態の比較(第III相試験ARGX-113-1704試験、母集団薬物動態解析)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.1) EFG90002

薬効薬理

- 53) 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.3) EFG90026
54) 社内資料：内因性要因(体重、年齢、性別、人種及び民族、腎機能障害、肝機能障害、抗AChR抗体陽性/陰性)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.7) EFG90005

安全性薬理試験及び毒性試験

- 55) 社内資料：ARGX-113-1603試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1) EFG90087
56) 社内資料：ARGX-113-1801試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2) EFG90088
57) 社内資料：ITP被験者と健康被験者の比較(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.4) EFG90091

有効成分に関する理化学的事項

- 58) 社内資料：日本人での薬物動態及び薬力学的作用(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.9) EFG90093
59) 社内資料：母集団PK/PD解析(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1) EFG90090
60) 社内資料：内因性要因(体重、年齢、性別、人種と民族、腎機能障害、肝機能障害)(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.6) EFG90092

取扱い上の注意

- 61) 社内資料：薬物動態試験 分布、代謝、排泄(2022年1月20日承認、CTD2.4.3.3、2.4.3.4、2.4.3.5) EFG90027
62) Pentsuk N, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86(4): 328-344. EFG00024
63) Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260. EFG00048

関連情報

- 64) Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268. EFG00049
65) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904. EFG00050
66) Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26. EFG00051
67) Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160. EFG00052

主要文献

- 68) Konecny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671. EFG00053
69) George JN, et al.: N Engl J Med. 1994; 331(18): 1207-1211. EFG00159
70) Nugent D, et al.: Br J Haematol. 2009; 146(6): 585-596. EFG00151

製造販売業者の名称及び住所

- 71) McKenzie CG, et al.: Br J Haematol. 2013; 163(1): 10-23. EFG00148
72) Kashiwagi H, et al.: Int J Hematol. 2013; 98(1): 24-33. EFG00149
73) Karparkin S. Lancet. 1997; 349(9064): 1531-1536. EFG00158

74) Houwerzijl EJ, et al.: Blood. 2004; 103(2): 500-506.	EFG00155
75) Chang M, et al.: Blood. 2003; 102(3): 887-895.	EFG00156
76) McMillan R, et al.: Blood. 2004; 103(4): 1364-1369.	EFG00154
77) Goette NP, et al.: PLoS One. 2016; 11(8): e0160563.	EFG00147
78) Najaoui A, et al.: Eur J Haematol. 2012; 88(2): 167-174.	EFG00150
79) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	EFG00021
80) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	EFG00022
81) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	EFG00023
82) 社内資料：薬力学的作用(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2)	EFG90089
83) 社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1)	EFG90010
84) 社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2.3)	EFG90011
85) 社内資料：疾患モデル動物でのエフガルチギモドの薬理評価(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.3.3)	EFG90020
86) 社内資料：一次性ITP passive transferモデルマウスでの薬理試験(2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1)	EFG90086
87) 社内資料：安全性薬理試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4)	EFG90029
88) 社内資料：In vitro試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.3.1)	EFG90030
89) van Erp EA, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 548.	EFG00026
90) Thielens NM, et al.: Mol Immunol. 2017; 89: 73-83.	EFG00027
91) Alter G, et al.: J Immunol Methods. 2004; 294(1-2): 15-22.	EFG00028
92) 社内資料：エフガルチギモドの特異性(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.3.2)	EFG90031
93) 社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2.1)	EFG90043
94) 社内資料：単回投与毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.4.4.1、2.6.6.2、2.6.7.5)	EFG90032
95) 社内資料：反復投与毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.4.4.2)	EFG90033
96) 社内資料：反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3)	EFG90034
97) 社内資料：遺伝毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4)	EFG90035
98) 社内資料：がん原性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5)	EFG90036
99) 社内資料：生殖発生毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.4.4.5)	EFG90037
100) 社内資料：生殖発生毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6)	EFG90038
101) 社内資料：局所刺激性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.7、2.4.4.6)	EFG90039

開発の経緯

ウイフガートの特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する化学的知見の製剤学的事項

取り扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

開発の経緯

製造販売業者の名称及び住所

製造販売元：アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

ウィフガートの特性

文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂二丁目5番8号 ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0120-174-103(フリーダイヤル)
<https://www.vyvgart.jp/>

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見の事項

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所



製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

【文献請求先及び問い合わせ先】
アルジェニクスジャパン株式会社
TEL : 0120-174-103 (フリーダイヤル)
<https://www.vyvgart.jp/>

JP-VJITP-24-00047
(2024年3月作成)