販売名

ウィフガート点滴静注 **400mg**

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 **2** 部（モジュール **2**）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

略語及び用語の定義 4
2.6.4. 薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1. まとめ 6
2.6.4.2. 分析法 11
2.6.4.2.1. 血清中エフガルチギモド濃度分析法 12
2.6.4.2.2. 尿中エフガルチギモド濃度分析法 16
2.6.4.2.3. 血清中抗薬物抗体分析法 16
2.6.4.3. 吸収 21
2.6.4.3.1. 各種動物での薬物動態 21
2.6.4.3.1.1. げっ歯類 21
2.6.4.3.1.2. ウサギ 22
2.6.4.3.1.3. カニクイザル 24
2.6.4.3.2. トキシコキネティクスの比較及び安全域 33
2.6.4.4. 分布 39
2.6.4.5. 代謝 39
2.6.4.6. 排泄 39
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 40
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 41
2.6.4.9. 考察及び結論 41
2.6.4.10. 参考文献 45

表目次

表 2.6.4-1　エフガルチギモドの PK 及び TK 試験概要 7
表 2.6.4-2　GLP 適用試験で用いたラット、ウサギ及びサル血清中エフガルチギモド濃度分析法（バリデートされたサンドイッチ ELISA） 14
表 2.6.4-3　ラット、ウサギ及びサル血清中エフガルチギモドの安定性（GLP 適用試験） 15
表 2.6.4-4　ラット及びカニクイザル血清中 ADA 濃度分析法バリデーション 20
表 2.6.4-5　マウス及びラットにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの PK パラメータ 22
表 2.6.4-6　雌ウサギにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの PK パラメータ 24
表 2.6.4-7　カニクイザルに 2 種類の産生細胞株由来のエフガルチギモド（20 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの血清中エフガルチギモドの PK パラメータ 26
表 2.6.4-8　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30、50 及び 100 mg/kg）を単回持続（2 時間）静脈内投与したときの PK パラメータ：回復群（Day 1～Day 29） ..27
表 2.6.4-9　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回 5 週間反復持続（0.5 時間）静脈内投与したときの PK パラメータ 30
表 2.6.4-10　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/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の PK パラメータ 32
表 2.6.4-11　毒性試験動物又はヒトにエフガルチギモドを静脈内投与したときの曝露量の比較 35

図目次

図 2.6.4-1　サンドイッチ ELISA による血清中エフガルチギモド濃度分析法の原理 11
図 2.6.4-2　GLP 適用毒性試験で用いた血清中 ADA 分析法 17
図 2.6.4-3　マウス及びラットにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移（平均値±SD） 22
図 2.6.4-4　雌ウサギにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移（平均値±SD） 23
図 2.6.4-5　カニクイザルに 2 種の産生細胞株由来のエフガルチギモド（20 mg/kg）を単回急速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（平均値±SD） 25
図 2.6.4-6　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30、50 及び 100 mg/kg）を単回持続（2 時間）静脈内投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移 27
図 2.6.4-7　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回 5 週間反復持続（0.5 時間）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（平均値±SD） 29
図 2.6.4-8　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/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の平均血清中エフガルチギモド濃度推移 31

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ABDEG	antibody that enhances degradation	–
ACE	affinity capture elution	アフィニティーキャプチャー溶出
ADA	anti-drug antibody, antidrug antibody, antidrug antibodies	抗薬物抗体
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tlast}$	AUC from time zero to time of last quantification	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}xh}$	AUC from time zero to x hours postdose	投与後 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積
CCP	confirmatory cut point	確認カットポイント
CL	systemic clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中濃度
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C_{trough}	concentration at the end of a dosing interval before the next administration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DPF	dose proportion factor	–
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生に関する
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
Fc	fragment, crystallized	–
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する
GD	gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	incurred sample reanalysis	–
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注
K_d	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍率
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態、薬物動態学
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する
QC	quality control	品質管理
R	accumulation ratio	蓄積係数
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2,eff}$	effective elimination half-life	有効消失半減期
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t_{max}	time of C_{max}	最高血清（血漿）中濃度到達時間
V_{SS}	volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積

2.6.4.　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1.　まとめ

胎児性 Fc 受容体（FcRn）阻害薬のエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド：開発コード ARGX-113）は、FcRn の天然リガンドであるヒト免疫グロブリン（Ig）G1 抗体 Fc フラグメントであり、FcRn に対する結合親和性が高くなるように設計されている。エフガルチギモドは、内因性 IgG の FcRn への結合を競合阻害し、内因性 IgG のリサイクルを阻害し、IgG の分解を促進する。

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、中性及び酸性の両条件下で FcRn への結合親和性が高くなるように ABDEG™技術により修飾されている（Ulrichts, 2018）。FcRn に結合したのち FcRn から解離して異化されにくい結合特性は、エフガルチギモドの薬物動態（PK）に影響を及ぼす可能性がある（2.6.2 項）。

pH 6.0 及び pH 7.4 でのエフガルチギモドのヒト FcRn への結合親和性は、野生型 Fc フラグメントと比較して高かった。ヒト以外の動物種の FcRn への結合親和性でも、pH 6.0 では野生型 Fc フラグメントと比較して高かった（2.6.2.2 項）。pH 7.4 では、エフガルチギモドの平衡解離定数（K_d）が数 nmol/L であったのに対し、野生型 Fc フラグメントでは結合親和性が低く測定できなかった。非臨床 PK 試験及びトキシコキネティクス（TK）試験で選択した動物種の FcRn への結合親和性は、いずれ種でも pH 6.0 及び pH 7.4 の両条件下で、野生型 Fc フラグメントと比較してエフガルチギモドで高かった。ウサギ FcRn への結合親和性が最も低く、カニクイザル FcRn への結合親和性がヒト FcRn への結合親和性と最も類似していた（2.6.2 項、表 2.6.2-2）。各種 FcRn への結合親和性に基づき選択したげっ歯類及び非げっ歯類は、エフガルチギモドの非臨床試験に適していると考えられる。しかし、エフガルチギモドの PK にわずかな種差がある可能性を除外できない。

本モジュールでは、げっ歯類及び非げっ歯類にエフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与したときの PK 試験結果を示し、その詳細を 2.6.5 項に示す。毒性試験での TK 概要は、2.6.6 項及び 2.6.7 項に示す。エフガルチギモドのカニクイザル及びヒト FcRn への結合親和性が類似していたことから、主としてカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験で TK を評価し、その概要を 2.6.6 項に示す。

分析法を 2.6.4.2 項に示す。2.6.6 項及び 2.6.7 項で TK 測定に用いた分析法についても本モジュールに示す。

エフガルチギモドを急速又は持続静脈内投与したときの PK をマウス及びラット（2.6.4.3.1.1 項）、ウサギ（2.6.4.3.1.2 項）及びカニクイザル（2.6.4.3.1.3 項）を用いて評価し、動物とヒトの曝露量比からヒトの安全域を算出した（2.6.4.3.2 項）。

生体試料中エフガルチギモド濃度の分析では、エフガルチギモドに特異的な試薬を用いてエフガルチギモドを捕捉し検出した。分析法バリデーションでは、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）適用のバリデーションを実施又は試験の目的に合わせて分析法の妥当性を確認した。エフガルチギモドの非臨床 PK 及び TK 試験概要及び使用した分析法バリデーション報告書を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　エフガルチギモドの PK 及び TK 試験概要

Type of Study	Species/ Strain	Dose (mg/kg)	Dosing Regimen	GLP	Study Number	PK Assay Quality Status/ Report	Description PK
Absorption/general pharmacokinetics							
Rodent							
Exploratory single-dose PK/PD	Mouse/ C57BL/6, Rat/Wistar	2, 20, 100	IV (bolus), single dose, 14 days blood sampling	No	Module 4.2.1.1-5, ARGX-NC-076	R / Module 4.2.1.1-5, ARGX-NC-076	Section 2.6.4.3.1.1.1
4-week toxicity	Rat/Sprague Dawley	0, 10, 30, 100	IV (bolus), q2d for 4 weeks	Yes	Module 4.2.3.2-1, [redacted]33981	V / Module 4.2.2.1-3, [redacted]34023	Module 2.6.6.3.1
Fertility and early embryonic development to implantation	Rat/Sprague Dawley	0, 30, 100	IV (bolus), qd M: Week -4 before mating until day 42 or 43 F: Day -15, during mating until GD7	Yes	Module 4.2.3.5.1-1, [redacted]35984	V / Module 4.2.2.1-4, [redacted]35991	Module 2.6.6.6.1
DRF: Embryo-fetal development	Rat/Sprague Dawley	0, 10, 30, 100	IV (bolus), qd M: Day 1 to day 14 F: GD6 to GD17	No (in life GLP)	Module 4.2.3.5.2-1, [redacted]35985	No PK/TK performed	NA
Embryo fetal development	Rat/Sprague Dawley	0, 30, 100	IV (bolus), qd GD6 to GD17	Yes	Module 4.2.3.5.2-2, [redacted]35986	V / Module 4.2.2.1-4, [redacted]35991	Module 2.6.6.6.2.1
Pre- and postnatal development	Rat/Sprague Dawley	0, 30, 100	IV (bolus), qd GD6 until LD21	Yes	Module 4.2.3.5.3-1, [redacted]35989	V / Module 4.2.2.1-4, [redacted]35991	Module 2.6.6.6.3
Rabbit							
Exploratory single-dose PK/PD	Rabbit/New Zealand White	0, 2, 20, 100	IV (bolus), single dose, 14 days blood sampling	No	Module 4.2.2.2-1, ARGX-NC-043	Q / Module 4.2.2.1-1, ARGX-NC-044	Section 2.6.4.3.1.2.1

Type of Study	Species/ Strain	Dose (mg/kg)	Dosing Regimen	GLP	Study Number	PK Assay Quality Status/ Report	Description PK
DRF: Embryo-fetal development	Rabbit/New Zealand White	0, 10, 30, 100	IV (bolus), qd GD6-18 to GD28	No (in life GLP)	Module 4.2.1.1-9, ARGX-NC-065 (In life: Module 4.2.3.5.2-3, [redacted]35987)	Q / Module 4.2.2.1-1, ARGX-NC-044	Module 2.6.6.6.2.2
Embryo-fetal development	Rabbit/New Zealand White	0, 30, 100	IV (bolus), qd GD6 to GD28	Yes	Module 4.2.3.5.2-4, [redacted]35988	V / Module 4.2.2.1-5, [redacted]35992	Module 2.6.6.6.2.2
Monkey							
Single-dose PK/PD, compare material from 2 producer clones	Monkey/ cynomolgus	20	IV (bolus), single dose, 28 days follow up	No	Module 4.2.2.2-2, ARGX-NC-092	Q / Module 4.2.2.1-2, ARGX-NC-002	Section 2.6.4.3.1.3.1
Single-dose toxicity	Monkey/ cynomolgus	0, 10, 30, 50, 100	IV (2-hour infusion), single dose	Yes	Module 4.2.3.1-1, [redacted]32188	V / Module 4.2.2.1-6, [redacted]31669	Section 2.6.4.3.1.3.2 and Module 2.6.6.2.1
Exploratory single- and repeat-dose PK/PD	Monkey/ cynomolgus	Part 1: 0.2, 2, 20, 200 Part 2: 20	IV (3-hour infusion), Part 1: Single dose Part 2: 4 doses q4d or qd	No	Module 4.2.1.1-6, ARGX-NC-078	R / Module 4.2.1.1-6, ARGX-NC-078	Module 2.6.2.2.3.2.3
4-week toxicity	Monkey/ cynomolgus	0, 3, 30, 100	IV (2-hour infusion), q2d for 4 weeks	Yes	Module 4.2.3.2-2, [redacted]31554	V / Module 4.2.2.1-6, [redacted]31669	Section 2.6.4.3.1.3.3 and Module 2.6.6.3.2
PK and safety pharmacology after 5 weekly dose administrations	Monkey/ cynomolgus	0, 10, 30, 100	IV (0.5-hour infusion) q7d	Yes	Module 4.2.1.3-1, 0AGX1	V / Module 4.2.2.1-8, AXU20112-20112X-C	Section 2.6.4.3.1.3.4
26-week toxicity	Monkey/ cynomolgus	0, 10, 30, 100	IV (0.5-hour infusion), q7d for 26 weeks	Yes	Module 4.2.3.2-3, [redacted]33260	V / Module 4.2.2.1-7, [redacted]33810	Section 2.6.4.3.1.3.5 and Module 2.6.6.3.3

Type of Study	Species/ Strain	Dose (mg/kg)	Dosing Regimen	GLP	Study Number	PK Assay Quality Status/ Report	Description PK
Distribution							
Not performed	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Metabolism							
Not performed	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Excretion							
Exploratory urine excretion after single dose	Monkey/ cynomolgus	0.2, 2, 20, 200	IV (3-hour infusion), single dose	No	Module 4.2.1.1-6, ARGX-NC-078	R / Module 4.2.1.1-6, ARGX-NC-078	Section 2.6.4.6
Exploratory urine excretion using samples from the 26-week toxicity study [redacted]33260	Monkey/ cynomolgus	0, 10, 30, 100	IV (0.5-hour infusion), q7d for 26 weeks	No	Module 4.2.2.5-1, ARGX-NC-012	R / Module 4.2.2.5-1, ARGX-NC-012	Section 2.6.4.6
Pharmacokinetic drug interactions							
Exploratory PK/PD when combined with IVIg	Mouse/ Tg32	20	IV (bolus), single dose, 14 days follow-up	No	Module 4.2.1.4-1, 121510_IVFC	R / Module 4.2.1.4-1, 121510_IVFC	Section 2.6.4.7 and Module 2.6.2.5
Other PK studies							
Not performed	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

DRF=dose range finding; F=female; GD=gestation day; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; IVIg=intravenous immunoglobin; LD=lactation day; M=male; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; Q=qualification; qd=once daily; q2d=every other day; q4d=once every 4 days; q7d=once weekly; R=research assay with only limited fit for purpose qualification; TK=toxicokinetics; V=validation

げっ歯類及び非げっ歯類を用いたPK／薬力学（PD）試験並びに毒性試験から得られたPK結果を以下に示す。

- 静脈内投与したとき評価した用量範囲で、最高血清（血漿）中濃度（C_{max}）及び血清中濃度–時間曲線下面積（AUC）は、ラット、ウサギ及びカニクイザルのいずれの種でも概ね用量に比例して増加した。
- エフガルチギモドを急速静脈内投与したときは最初の測定時点で、持続静脈内投与したときは投与終了直後で、血清中濃度が最も高かった。
- カニクイザルのPKプロファイルから、有効消失半減期（$t_{1/2,eff}$）及び終末相消失半減期（$t_{1/2,z}$）を算出した。$t_{1/2,z}$はAUCにはほとんど寄与しておらず、$t_{1/2,eff}$がエフガルチギモドの消失及び蓄積に関連していると考えられた。
- カニクイザル26週間反復投与毒性試験を含めて、エフガルチギモドの反復静脈内投与試験では血清中エフガルチギモド濃度の蓄積はほとんど認められなかった。
- $t_{1/2}$又は$t_{1/2,eff}$はマウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルで、それぞれおよそ22、52、46～50及び16～45時間で、$t_{1/2,eff}$に明らかな種差は認められなかった。
- 曝露量に性差は認められなかった。
- 用量で標準化した週あたりの曝露量を動物種間で比較したとき、曝露量が最も高かったのはウサギで、次いでカニクイザル及びラットであった。用量で標準化したAUCは、ヒトではカニクイザルより1.3～2倍高かったが、C_{max}は概ね同等であった。
- エフガルチギモドのカニクイザル及びヒトFcRnへの結合親和性が類似していることから、カニクイザルがヒトに最も関連性の高い動物であると考えられる。カニクイザルに無毒性量（NOAEL）である週1回100 mg/kgを反復静脈内投与したときの曝露量をヒトの曝露量と比較したとき、C_{max}及びAUC比はそれぞれおよそ13及び8倍であった。

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り、医薬品規制調和国際会議（ICH） S6（R1）に準拠して、独立した分布、代謝及び排泄試験を実施しなかった。

エフガルチギモドは血液脳関門をほとんど通過しない（2.6.4.4項）。モノクローナル抗体（mAb）等の他のFcRnと結合するバイオテクノロジー応用医薬品と同様に、エフガルチギモドはヒト妊娠第2三半期及び妊娠第3三半期に胎盤を通過し、胎児に移行する可能性を除外できない。

エフガルチギモドは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と同様の経路を介して排泄又はリサイクルされると考えられる（2.6.4.5項、2.6.4.6項）。

エフガルチギモドの分子量がおよそ54 kDaであるため、一部は腎糸球体濾過されると考えられ、カニクイザルの尿から低濃度のエフガルチギモドが検出された（2.6.4.6項）。

エフガルチギモドはサイトカイン濃度に影響を及ぼさないと考えられるため、チトクローム P450（CYP）の発現に影響を及ぼさないと考えられる。したがって、CYPによって代謝される低分子薬物の代謝に影響を及ぼさないと考えられる（FDA guidance for industry on drug-drug interactions for therapeutic proteins, draft, 2020）。しかし、エフガルチギモドがその作用機序により、mAb治療薬及び免疫グロブリン大量静注（IVIg）のPKに影響を及ぼす可能性を除外できない（2.6.4.7項）。そこで、ヒトFcRnトランスジェニックマウスにエフガルチギモド及びIVIgを同時又は2日離して連続投与したときのPK試験を実施した（2.6.2項）。

その他の薬物動態試験は実施しなかった（2.6.4.8 項）。

2.6.4.2.　分析法

ラット、ウサギ及びカニクイザル血清中エフガルチギモド濃度分析法を argenx 社（ベルギー）にて開発した。GLP 適用試験では、ドイツ又はオランダの GLP 施設に分析法を移管し、バリデートされた分析法を用いて血清中エフガルチギモド濃度を測定した。GLP 非適用の探索的試験ではバリデートされていない分析法を用いたが、試験の目的に合わせて分析法の妥当性を確認した（2.6.5.2.A 項、2.6.5.2.B 項）。

血清中エフガルチギモド濃度の分析には、定量的酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）を用い、エフガルチギモドを捕捉試薬に結合させて検出した。エフガルチギモドの結合標的となる FcRn は細胞内に存在し、血中に可溶性物質として存在しないため、FcRn が ELISA でのエフガルチギモドの分析を妨害することはないと考えられる。

探索的 PK／PD 試験（4.2.1.1-6）では、ヒト IgG 特異的捕捉試薬で血清中エフガルチギモドを捕捉し、抗ヒト Fc 特異的試薬により検出した（2.6.4.2.1 項）。

その他の全ての PK 試験での血清中エフガルチギモド濃度分析では、2D11-mFc（マウス結晶化 Fc フラグメントと結合した、ABDEG™変異を有するエフガルチギモド特異的エピトープに対して作用するラマ重鎖可変ドメインのみの抗体クローン 2D11 から構成されるキメラ分子）試薬を ELISA プレートに固相化してエフガルチギモドを捕捉し、捕捉したエフガルチギモドを西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）で標識した F(ab')2 抗ヒト Fc フラグメントと反応させて検出する方法を用いた（図 2.6.4-1、2.6.4.2.1 項）。

非臨床試験の ELISA による分析法を元に、臨床試験での分析法（2.7.1.1.2 項）を開発した。分析条件は試験の目的に応じて変更した。表 2.6.4-1 に、エフガルチギモドの PK 及び TK 試験概要及び測定に使用した分析法バリデーション報告書を示す。

図 2.6.4-1　サンドイッチ ELISA による血清中エフガルチギモド濃度分析法の原理



ARGX-113=efgartigimod; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F(Ab')=Fab-fragment, cleaved under the hinge reagent of the antibody; hFc=human Fc; HRP=horseradish peroxidase; mFc=murine Fc

カニクイザルの尿中排泄を探索的に評価するために、尿中エフガルチギモド濃度分析法として ELISA に類似した方法を用い、エフガルチギモド特異的捕捉試薬ではなく、ヒト IgG 特異的捕捉試薬を使用した（2.6.4.2.2 項）。

さらに、ラット及びサル血清中抗薬物抗体（ADA）分析法を開発し、分析法バリデーションを実施した（2.6.4.2.3 項）。

2.6.4.2.1.　血清中エフガルチギモド濃度分析法

GLP 非適用試験で用いた分析法

探索的試験のマウス及びラット血清中エフガルチギモド濃度を、ELISA をベースにした方法で測定した。探索的分析法として開発したため、試験の目的に合わせて分析法の妥当性を確認した。分析法の詳細は、試験報告書に示す（4.2.1.1-5）。

探索的 PK／PD 試験でのウサギ血清中エフガルチギモド濃度を ELISA で測定した（4.2.2.2-1）。分析法の精度、真度、希釈による直線性、選択性、凍結融解時の安定性及び短期安定性を確認した。血清試料の最小希釈倍率（MRD）を[redacted]とした（4.2.2.1-1）。主要でない用量設定ウサギ胚・胎児発生毒性試験の TK 測定でもこの分析法を使用した（4.2.1.1-9）。

カニクイザル単回投与 PK 試験での血清中エフガルチギモド濃度を ELISA でヒト IgG 特異的試薬によりエフガルチギモドを捕捉し探索的に測定した。分析法の詳細を試験報告書に示す（4.2.1.1-6）。

2 種類の産生細胞株由来のエフガルチギモドでの PK の類似性を評価するため、カニクイザル単回投与 PK 試験（4.2.2.2-2）での血清中エフガルチギモド濃度を ELISA で測定した。分析法の精度、真度、希釈による直線性、凍結融解時の安定性及び短期安定性を確認した。MRD を[redacted]とした（4.2.2.1-2）。

各種血清中エフガルチギモド濃度分析法の概要を 2.6.5.2.A 項に示す。

GLP 適用試験で用いた分析法

GLP 適用非臨床試験での血清中エフガルチギモド濃度分析法では、全て同じ ELISA を用い、試験ごとに要求される項目について分析法バリデーションを実施した。原薬の標準物質バッチ及び重要な試薬が変更されたときは、再バリデーションを実施した。分析法間でのブリッジングは実施しなかった。異なるバッチの標準物質を用いて分析法の同等性を確認した。ドイツ及びオランダの GLP 認証施設で分析法バリデーションを実施した。分析法バリデーションの概要を表 2.6.4-2 に示す。

ラット GLP 適用反復投与毒性試験（4.2.3.2-1）での血清中エフガルチギモド濃度測定には、バリデートされた ELISA（4.2.2.1-3）を用いた。投与にも使用した産生細胞株[redacted]由来の原薬の標準物質バッチ[redacted]を標準物質としてバリデーションで使用した。マトリックスとして 10%血清を使用した。実施当時の分析法関連のガイドライン（FDA 2001、EMA 2015、Shah, 1991、Shah, 2000）に準じて、分析法の精度、真度、感度、凍結融解時の安定性並びに短期及び 12 ヵ月までの長期安定性を評価した。[redacted]33981 試験（4.2.3.2-1）では、Incurred sample reanalysis（ISR）を実施し、基準を満たした。

ラット GLP 適用生殖発生毒性試験（4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.3-1）では、2 番目の産生細胞株[redacted]由来のバッチ[redacted]及び[redacted]（3.2.S.2.6 項）を投与に使用した。原薬の標準物質バッチ[redacted]を使用し、ラット血清中エフガルチギモド分析法を再バリデーションした（4.2.2.1-4）。分析法関連のガイドライン（FDA 2018）に準じてフルバリデーションを実施し、分析法の精度、真度、希釈による直線性／フック効果、感度、凍結融解時の安定性並びに短期及び 12 ヵ月までの長期安定性を評価した（表 2.6.4-3）。

ウサギ GLP 適用反復投与生殖発生毒性試験（4.2.3.5.2-4）での血清中エフガルチギモド濃度測定には、バリデートされた ELISA（4.2.2.1-5）を用いた。標準物質として、投与にも使用した 2 番目の産生細胞株[redacted]由来の原薬の標準物質バッチ[redacted]（3.2.S.2.6 項）を使用した。マトリックスとして 1%血清を使用した。分析法関連のガイドライン（FDA 2018）

に準じて、分析法の精度、真度、希釈による直線性／フック効果、感度、凍結融解時の安定性及び 12 ヵ月までの長期安定性を評価した。

カニクイザル GLP 適用単回投与 TK 試験（4.2.3.1-1）及び 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）での血清中エフガルチギモド濃度測定には、バリデートされた ELISA（4.2.2.1-6）を用いた。標準物質として、投与にも使用した最初の産生細胞株[redacted]由来のエフガルチギモドのパイロット製剤バッチ[redacted]（3.2.S.2.6 項）を使用した。マトリックスとして 10%血清を使用し、分析法の精度、真度、感度、凍結融解時の安定性並びに短期及び 3 ヵ月までの長期安定性について評価した。[redacted]31554 試験（4.2.3.2-2）では、ISR を実施し基準を満たした。

カニクイザル GLP 適用 5 週間 PK／安全性薬理試験（4.2.1.3-1）での血清中エフガルチギモド濃度測定には、バリデートされた ELISA（4.2.2.1-8）を用いた。標準物質として、2 番目の産生細胞株[redacted]由来の製剤バッチ[redacted]を使用した。分析法関連のガイドライン（FDA 2018）に準じてフルバリデーションを実施し、分析法の精度、真度、選択性、希釈による直線性／フック効果、感度、凍結融解時の安定性、短期及び長期安定性を評価した。

カニクイザル GLP 適用 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）での血清中エフガルチギモド濃度測定には、バリデートされた ELISA（4.2.2.1-7）を用いた。標準物質として、投与にも使用した産生細胞株[redacted]から製造された原薬の標準物質バッチ[redacted]を使用した。マトリックスとして 10%血清を使用し、実施当時の分析法関連のガイドライン（FDA 2001、EMA 2015、Shah, 1991、Shah, 2000）に準じて分析法バリデーションを実施し、分析法の精度、真度、感度、凍結融解時の安定性、12 ヵ月までの長期安定性を評価した。

カニクイザル GLP 適用 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）の TK 測定時に ISR を実施した。コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）作成時の分析法関連のガイドラインに示されているアルゴリズムを反映していなかったため、CTD 作成時のガイドラインのアルゴリズムを反映させて再計算したところ、判定基準を満たさなかった。さらに、血清試料も残っていなかったため再測定ができず、試験報告書の変更もできなかった。そこで、新たにカニクイザル GLP 適用 5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験［4.2.1.3-1（0AGX1）］を実施し、26 週間反復投与毒性試験での ISR に関する事象が TK 結果に与える影響を検討した。5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験と 26 週間反復投与毒性試験での曝露量が類似していたことから、26 週間反復投与毒性試験での ISR の結果は、TK 測定結果及び総合的な結論に明らかな影響を及ぼさないと判断した。ISR は他の反復投与毒性試験でも実施され、いずれも判定基準を満たした。

各分析法の概略を表 2.6.4-2 に示す。各種血清中エフガルチギモド濃度分析法の概要を 2.6.5.2.A 項に示す。

表 2.6.4-2　GLP 適用試験で用いたラット、ウサギ及びサル血清中エフガルチギモド濃度分析法（バリデートされたサンドイッチ ELISA）

Species	Validation Report	% Matrix [a]	Working Range at 100% Serum (ng/mL)	Precision[b] (%CV)	Accuracy [b] (%)
Rat	Module 4.2.2.1-3, [redacted]34023	10%	2.5-80	≤9.88 (intra-assay) ≤9.10 (inter-assay overall)	80.9% to 119.9%
Rat	Module 4.2.2.1-4, [redacted]35991	1%	250–8000	≤12.11 (intra-assay) ≤12.41 (inter-assay)	92.8% to 98.8% (inter-assay)
Rabbit	Module 4.2.2.1-5, [redacted]35992	1%	160–5560	≤12.14 (intra-assay) ≤11.29 (inter-assay)	96.2% to 106.0% (inter-assay)
Cynomolgus monkey	Module 4.2.2.1-6, [redacted]31669	10%	25–800	≤16.03 (intra-day) ≤9.67 (inter-day overall)	76.5% to 116.3%
Cynomolgus monkey	Module 4.2.2.1-7, [redacted]33810	10%	12.5–400	≤16.74 (intra-assay) ≤9.17 (inter-assay overall)	80.0% to 120.8%
Cynomolgus monkey	Module 4.2.2.1-8, AXU20112-20112X-C	1%	125-4000	≤12.6 (intra-assay) ≤4.1 (inter-assay)	79.9%-97.6% (inter-assay)

CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; GLP=Good Laboratory Practice
Note: Note that the methods were validated or re-validated for individual studies.
[a] the % serum in the respective buffer that is the minimally required dilution for the assay.
[b] Accuracy and precision were reported differently in the respective reports. The details are given in brackets for explanation as appropriate.

血清中エフガルチギモドの安定性は、以下の条件で実施した。

- 短期安定性：室温及び冷蔵（4°C～8°C）
- 12 ヵ月間長期安定性：冷凍（−20°C～−80°C）
- 凍結融解 1 又は 3 回

血清中エフガルチギモドは表 2.6.4-3 に示す条件下で安定であった。

表 2.6.4-3　ラット、ウサギ及びサル血清中エフガルチギモドの安定性（GLP 適用試験）

Stability Type	Species/Validation Report Number	Temperature	Investigated Period	Stable
Short Term	Rat/ [redacted]35991	RT and 4°C to 8°C	0 and 24 hours for QC stock and stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL)	Yes[a]
	Rabbit/ [redacted]35992	RT and 4°C to 8°C	0 and 24 hours for QC and stock stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL)	Yes[a]
	Cynomolgus monkey/ AXU20112-20112X-C	RT	0 and 24 hours for stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL, [redacted] µg/mL)	Yes
Long Term	Rat/ [redacted]34023	≤-70°C	0 hour, 8 weeks, and 12 months for QC stock	Yes[b]
	Rat/ [redacted]35991	≤-70°C	0 hour, 8 weeks, and 12 months for QC stock 0, 1 and 6 months for stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL)	Yes
	Rabbit/ [redacted]35992	<-80°C	0 and 8 weeks, and 12 months for QC stock 0, 1 and 6 months for stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL)	Yes
	Cynomolgus monkey/ [redacted]31669	≤-20°C	0 hour, 8 weeks, and 3 months for QC stock	Yes
	Cynomolgus monkey/ [redacted]33810	≤-20°C	0 hour, 8 weeks, and 12 months for QC stock	Yes
	Cynomolgus monkey/ AXU20112-20112X-C	≤-20°C and ≤-70°C ≤-70°C	0-, 15-, 30-, and 84- or 92-day stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL, [redacted] µg/mL) 0, 15, 30, and 84 days stock stability ([redacted] µg/mL)	Yes
Freeze/ Thaw	Rat/ [redacted]34023	≤-70°C[c]	0 (no freeze/thaw cycle), 1, and 3 freeze/thaw cycles for QC stock	Yes[b]
	Rat/ [redacted]35991	≤-80°C[c]	0 (no freeze/thaw cycle), 1, and 3 freeze/thaw cycles for QC stock 1 freeze/thaw cycle for stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL)	Yes[b]
	Rabbit/ [redacted]35992	<-80°C[c]	0 (no freeze/thaw cycle), 1, and 3 freeze/thaw cycles for QC stock 1 freeze/thaw cycle for stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL)	Yes[b,d]
	Cynomolgus monkey/ [redacted]31669/[redacted]33810	≤-20°C[c]	0 (no freeze/thaw cycle), 1, and 3 freeze/thaw cycles	Yes
	Cynomolgus monkey/ AXU 20112-20112X-C	≤-20°C and ≤-70°C[c]	0 (no freeze/thaw cycle), 3, and 5 freeze/thaw cycles for stability QC ([redacted] and [redacted] ng/mL, [redacted] µg/mL)	Yes

GLP=Good Laboratory Practice; QC=quality control; RT=room temperature
[a] Two tested samples failed the acceptance criteria but the result could be dismissed, as is justified in the report.
[b] Only the stability of the stock solutions in matrix was tested; hence stability at or below lower QC was not always considered.
[c] All samples were frozen for at least 24 hours before thawing and freezing again.
[d] One tested sample failed the acceptance criteria but the result could be dismissed, as is justified in the report.

2.6.4.2.2.　尿中エフガルチギモド濃度分析法

GLP 非適用のカニクイザル探索的 PK／PD 試験（4.2.1.1-6）及び GLP 適用 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）での尿中エフガルチギモド濃度を探索的に測定した。カニクイザル拡張型単回投与毒性試験（4.2.3.1-1）及び 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）でも尿を採取したが、尿中エフガルチギモド濃度を測定しなかった（2.6.7.5 項、 2.6.7.7.B 項）。

カニクイザル尿中エフガルチギモド濃度測定を探索的に実施したため、試験の目的に合わせて分析法の妥当性を確認した。

カニクイザル探索的 PK／PD 試験（4.2.1.1-6）での尿中エフガルチギモド濃度測定を探索的に実施した。本分析法は、カニクイザルの Ig とは交差反応性を示さない抗ヒト Fc mAb である 6D12 を捕捉試薬として ELISA 用プレートに固相化し、尿中のエフガルチギモドを反応させ、HRP 標識ヤギ抗ヒト Fc 抗体を反応させて検出する方法である。

カニクイザル GLP 適用 26 週間反復投与毒性試験での尿中エフガルチギモド濃度の測定では、バリデートされたカニクイザル血清中エフガルチギモド濃度分析法を参考に、マトリックスに尿を用いて部分的に分析法の妥当性を確認した。尿の MRD を 1:10 として、測定プレート間の判定基準となる品質管理（QC）試料（8、20 及び 75 ng/mL）を加えて測定した（4.2.2.5-1）。

試験の概要を 2.6.5.2.A 項に示す。

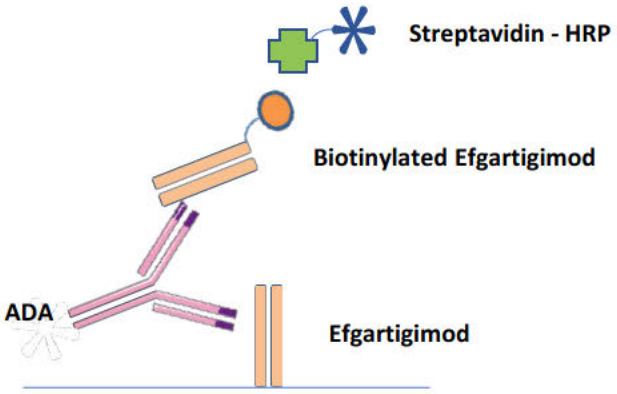
2.6.4.2.3.　血清中抗薬物抗体分析法

GLP 非適用試験では、結果の解釈を支持するために探索的に ADA を測定した。分析法を各試験報告書に示す。ADA を測定した試験の概要を 2.6.5.2.B 項に示す。

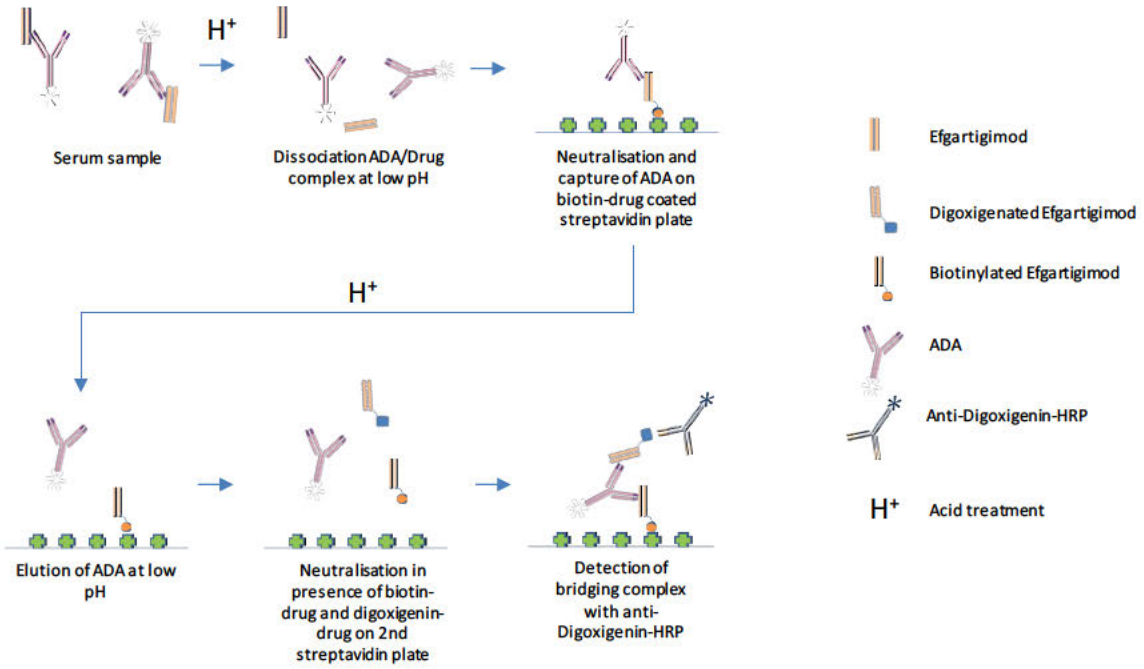
ラット及びカニクイザル安全性試験に際し、GLP 適用血清中 ADA 分析法を用いて、各動物での血清中 ADA を測定した。ウサギ毒性試験では、TK 試験の結果から血清中 ADA の測定は不要と判断し、ウサギ血清中 ADA 分析法バリデーションを実施しなかった（2.6.6 項）。安全性試験で用いた 2 種類の血清中 ADA 分析法を図 2.6.4-2 に示す。

図 2.6.4-2　GLP 適用毒性試験で用いた血清中 ADA 分析法

（A）　ブリッジング ELISA



（B）　アフィニティーキャプチャー溶出（ACE）ブリッジング ELISA



ACE=affinity capture elution; ADA=anti-drug antibody; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; GLP=Good Laboratory Practice; HRP=horseradish peroxidase.

カニクイザル 5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験［4.2.1.3-1（0AGX1）］での分析法（4.2.2.1-12）を除いて、全てのラット及びカニクイザル毒性試験での血清試料について、カットオフ値に基づき血清中 ADA を陽性又は陰性で判定するスクリーニングアッセイを実施した。エフガルチギモドを投与していない動物 30 例分のプールしたブランク血清を陰性対照として、標準化ファクターを使用してプレートごとにカットオフ値を算出した。カットオフ値の算出には、5%偽陽性を検出するため 95%信頼区間を適用した。スクリーニングアッセイで 95%信頼区間を適用した試験では、ADA 陽性と判定された血清試料の確認アッセイを実施した。なお、スクリーニングアッセイは、エフガルチギモド存在下で実施した。確認アッセイでは、プールしたブランク血清にラット又はサル抗エフガルチギモド陽性対照抗体を添加した検量線から ADA 濃度を算出した。適切な統計解析により、99%信頼区間を適用して 1%偽陽性となる確認カットポイント（CCP）を算出した。抗体価は測定しなかった。

0AGX1 試験（4.2.1.3-1）では、スクリーニングアッセイで 99.9%信頼区間を適用した。偽陽性が 0.1%であるため、確認試験は不要と考えスクリーニングアッセイのみ実施した。

ラット 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-1）でのラット血清中 ADA 濃度測定では、アフィニティーキャプチャー溶出（ACE）ブリッジング ELISA（図 2.6.4-2B）を用いた。アッセイの手順は下記に示すカニクイザル 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）でのサル血清中 ADA 分析法と同様である。バリデートされた分析法（4.2.2.1-9）の概要を表 2.6.4-4 に示す。

Drug tolerance の評価では、エフガルチギモド 2 mg/mL 存在下で ADA 11 ng/mL まで測定可能であった。ラット毒性試験の最高用量群での C_{max} が 4604～ 4864 µg/mL で、トラフ濃度（C_{trough}）がおよそ 1/10000 であることから（4.2.3.2-1）、投与及び回復期間のラット血清試料中 ADA の測定では、血清中エフガルチギモドによる影響を受けなかったと示唆された。

カニクイザル血清中 ADA 濃度測定では、次の 2 種類の方法を用いた。

（A）　ブリッジング ELISA

カニクイザル拡張型単回投与毒性試験（4.2.3.1-1）及び 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2）時の血清中 ADA 分析法として、エフガルチギモドを捕捉抗原とするブリッジング ELISA（図 2.6.4-2A）を用いた。本法は、ADA をビオチン化エフガルチギモドに結合させ、さらに HRP 結合ストレプトアビジンを検出用試薬として反応させる方法で、drug tolerance はエフガルチギモド 1 µg/mL 存在下で ADA 49 ng/mL であった。カニクイザル拡張型単回投与毒性試験では、血清中エフガルチギモド濃度が急速に減少したことから、drug tolerance は適切であると考えられた。カニクイザル 4 週間反復投与毒性試験では、最高用量群の C_{max} が 2090～4310 µg/mL であったことから、ADA のデータを解釈する際には、分析法の drug tolerance を考慮する必要がある。しかし、C_{trough} は C_{max} のおよそ 1/10 で（4.2.3.2-2）、血清中エフガルチギモド濃度が最終投与後速やかに減少したことから、回復期間の血清中 ADA 濃度測定では血清中エフガルチギモドにより影響を受けなかったと示唆された。バリデーション結果を試験報告書（4.2.2.1-10）に示し、その概要を表 2.6.4-4 に示す。

（B）　ACE ブリッジング ELISA

カニクイザル 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）及び 5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験（4.2.1.3-1）時の血清中 ADA 分析法として、drug tolerance を改善した ACE ブリッジング ELISA（図 2.6.4-2B）を開発した。血清試料を酸性化したのち、ビオチン化エフガルチギモドで固相化したストレプトアビジンプレート上で中和してエフガルチギモドと ADA の複合体を解離させ、固相化したプレート上に遊離 ADA を捕捉した。結合した ADA を酸性条件で溶出させ、ビオチン化エフガルチギモド及びジゴキシゲニン標識エフガルチギモドを含む中和緩衝液を加えインキュベートした。ADA とビオチン化エフガルチギモド及びジゴキシゲニン標識エフガルチギモドとの複合体をストレプトアビジンで固相化したプレート上に捕捉し、抗ジゴキシゲニン HRP 抗体で検出した。本法での drug tolerance はエフガルチギモドおよそ 20 µg/mL 存在下で ADA 100 ng/mL で、ブリッジング ELISA と比較して顕著に改善した。ただし、5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験（4.2.1.3-1）及び 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-3）の最高用量群で drug tolerance を超える C_{max}（それぞれ 2320～3250 µg/mL 及び 1769～3873 µg/mL）であったことから、血清中 ADA データの解釈には考慮する必要がある。なお、ADA の測定には C_{trough} の血清試料を用いており、C_{trough} の血清中エフガルチギモド濃度は C_{max} のおよそ 1/100 で、最終投与後に血清中エフガルチギモド濃度が急速に減少したことから、投与及び回復期間の血清中 ADA 濃度測定は、血清中エフガルチギモドによる影響を受けなかったと示唆された。

本法の概要を表 2.6.4-4 に示す。血清中 ADA 濃度分析法の詳細な結果を、2.6.5.2.B 項に示す。

表 2.6.4-4　ラット及びカニクイザル血清中 ADA 濃度分析法バリデーション

Species	Location, Validation Study No.	Assay Set Up	Cut Point(s)	MRD	Sensitivity (ng/mL)	Drug Tolerance (Efgartigimod /mL)	Positive Control	Biotinylated-efgartigimod Batch No. (Source)	Digoxigenylated-efgartigimod Batch No. (Source)	Supports Study No.
Rat	Module 4.2.2.1-9, [redacted]34024	ACE bridging ELISA	NF: 0.003 (additive) CCP: 9%	1:10	8.61	2 mg/mL @11 ng ADA/mL	Rat pAb anti ARGX-113, batch [redacted]	[redacted] (Argenx) [redacted]	[redacted] (Argenx)	Module 4.2.3.2-1, [redacted]33981
Cynomolgus Monkey	Module 4.2.2.1-10, [redacted]31667	Bridging ELISA	NF: 0.011 (additive) CCP: 11%	1:10	38.31	1 µg/mL @49 ng ADA/mL	Cynomolgus monkey pAb ARGX-113 provided by [redacted] and [redacted]	[redacted] (Argenx) [redacted]	NR	Module 4.2.3.1-1, [redacted]32188 Module 4.2.3.2-2, [redacted]31554
Cynomolgus Monkey	Module 4.2.2.1-11, [redacted]33811	ACE bridging ELISA	NF: 0.003 (additive) CCP: 18%	1:10	76.92	20 µg/mL @100 ng ADA/mL	Cynomolgus monkey pAb anti ARGX-113, batch [redacted]	[redacted] (Argenx) [redacted]	[redacted] (Argenx)	Module 4.2.3.2-3, [redacted]33260
Cynomolgus Monkey	Module 4.2.2.1-12 AXU19877-19877X-B	ACE bridging ELISA	NF: 1.34 (multiplicative) CCP: 18%	1:1	16.3	18.3 µg/mL @ 100 ng ADA/mL 146 µg/mL @ 500 ng ADA/mL 338 µg/mL @1000 ng ADA/mL	2D11-hFc mAb Batch [redacted]	[redacted] (batch number labeled batch) [redacted] (batch number ARGX113 batch)	[redacted] (Argenx) (batch number labeled batch) [redacted] (batch number)	Module 4.2.1.3-1, 0AGX1

@=in samples containing the specified ADA concentration; ACE=affinity capture elution; ADA=antidrug antibody; ARGX-113=efgartigimod; CCP= confirmatory cut point; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; mAb= monoclonal antibody; MRD=minimum required dilution; NF=normalization factor (cut point calculation without log transformation); no.=number; NR=not reported; pAb=polyclonal antibody

2.6.4.3.　吸収

GLP 適用毒性試験では、バリデートされた解析ソフト [redacted] version [redacted] 以上（[redacted], [redacted], [redacted], USA）を用いて、GLP 施設にてノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。C_{max} 及び最高血清（血漿）中濃度到達時間（t_{max}）については、実測値を用いた。試験した用量範囲でエフガルチギモドの PK／TK パラメータが線形であったことから、動物間での PK 評価及びヒト PK との比較には、ノンコンパートメント解析が適切と考えられた。

エフガルチギモドの開発初期に実施した GLP 非適用試験では、[redacted]（[redacted], [redacted], [redacted], USA）を用いて、探索的に PK パラメータを算出した。

エフガルチギモドは全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象に静脈内投与製剤として開発されており、エフガルチギモドのバイオアベイラビリティに関する試験を実施していない。ARGX-NC-092 試験（4.2.2.2-2）は皮下投与用製剤を皮下投与したときの PK データを含んでいるが、本申請での臨床投与経路と異なるため、本モジュールでは取り扱わない。各動物でのエフガルチギモドの PK 及び動物間での PK の比較を以下に示す。

毒性試験での TK 試験概要を 2.6.6 項に示す。詳細な TK 試験結果については、2.6.7.2 項、2.6.7.3 項及び表 2.6.4-11 に示す。

2.6.4.3.1.　各種動物での薬物動態

2.6.4.3.1.1.　げっ歯類

マウスに単回投与並びにラットに単回及び反復投与したときのエフガルチギモドの PK を評価した。

GLP 非適用で探索的にマウス及びラットにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回投与したときの PK／PD を評価した（4.2.1.1-5）。ラット単回及び反復投与 PK 試験は、GLP 適用の毒性試験の一部として、エフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）の 2 日に 1 回 4 週間反復急速静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-1、2.6.7.7.A 項）並びにエフガルチギモド（30 及び 100 mg/kg）の 1 日 1 回反復投与生殖発生毒性試験［受胎能及び着床までの初期胚発生に関する（FEED）試験（4.2.3.5.1-1、2.6.7.12 項）、胚・胎児発生に関する（EFD）試験（4.2.3.5.2-2、2.6.7.13.A 項）、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（4.2.3.5.3-1、2.6.7.14 項）］で実施した。

マウス及びラットでの単回投与 PK／PD 試験の結果を以下に示す。その他の TK 概要を 2.6.6 項で示す。

2.6.4.3.1.1.1.　マウス及びラットにエフガルチギモドを単回急速静脈内投与したときの PK／PD

添付資料番号：4.2.1.1-5

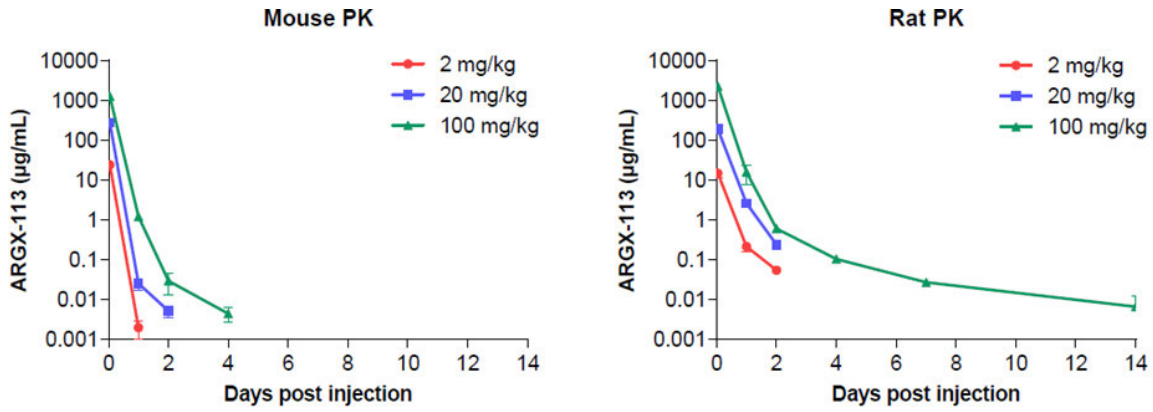
C57BL/6 マウス及び Wistar ラットの GLP 非適用単回投与用量漸増試験で PK を評価した（4.2.1.1-5）。本試験は探索的試験のため、試験の目的に合わせて分析法の妥当性を確認したがバリデートされた分析法を用いていないため、本試験の結果については参考データとする。試験の概要を 2.6.5.3.A 項に示す。

マウス及びラットにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与した（各群 4 例）。投与前、投与後 1、24、48、96、168 及び 336 時間に採血した。

マウス及びラット平均血清中エフガルチギモド濃度推移を図 2.6.4-3 に、PK パラメータを表 2.6.4-5 に示す。マウスの C_{max} は概ね用量に比例して増加した。ラットの C_{max} は 2～20 mg/kg の用量範囲では概ね用量に比例して増加し、100 mg/kg 群では用量比以上に増加した。ただし、マウス及びラットともに初回測定時点である静脈内投与後 1 時間に C_{max} となっていることから、C_{max} を過小評価している可能性がある。本試験が探索的な試験デザインで実施されたことを考慮して結果を解釈する必要がある。

マウス及びラットにエフガルチギモドを 100 mg/kg 投与したときの見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ 22 及び 52 時間であった。マウスの $t_{1/2}$ については、投与後 48 及び 96 時間の 2 時点の血清中濃度から算出した。マウス及びラットともに、2 及び 20 mg/kg 投与したとき $t_{1/2}$ を算出できなかった。

図 2.6.4-3　マウス及びラットにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移（平均値±SD）



Source: Module 4.2.1.1-5 (ARGX-NC-076)
ARGX-113=efgartigimod; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation

表 2.6.4-5　マウス及びラットにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの PK パラメータ

Species	**C57BL/6 Mouse**			**Wistar Rat**		
Dose (mg/kg)	**2**	**20**	**100**	**2**	**20**	**100**
No. per group	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**
C_{max} (µg/mL)	24	275	1276	15	192	2268
t_{max} (h) [a]	1	1	1	1	1	1
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	22	NC	NC	52

Source: Module 4.2.1.1-5 (ARGX-NC-076)
C_{max}=maximum observed concentration; h=hour; NC=not calculated; no.=number; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}
Note: Arithmetic mean values are presented.
[a] t_{max} is consistent with the first scheduled sampling timepoint.

2.6.4.3.1.2.　ウサギ

ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回投与し、GLP 非適用で探索的に PK／PD を評価した（2.6.4.3.1.2.1 項）。

EFD 用量設定 PK／PD 試験として、妊娠 NZW ウサギ（各群 3 例）にエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を妊娠 6 日（GD6）から妊娠 28 日（GD28）まで 1 日 1 回 23 日間反復急速静脈内投与した（4.2.1.1-9、4.2.3.5.2-3、2.6.7.11 項）。主要な GLP 適用 EFD 試験として、NZW ウサギにエフガルチギモド（30 及び 100 mg/kg）を 1 日 1 回反復急速静脈内投与し、単回及び反復投与での PK を評価した（4.2.3.5.2-4、2.6.7.13.B 項）。

探索的にウサギにエフガルチギモドを単回静脈内投与したときの PK／PD 試験結果を下記に示し、ウサギでの用量設定及び主要な GLP 適用 EFD 試験の結果を 2.6.6 項に示す。

2.6.4.3.1.2.1.　ウサギにエフガルチギモドを単回急速静脈内投与したときの PK

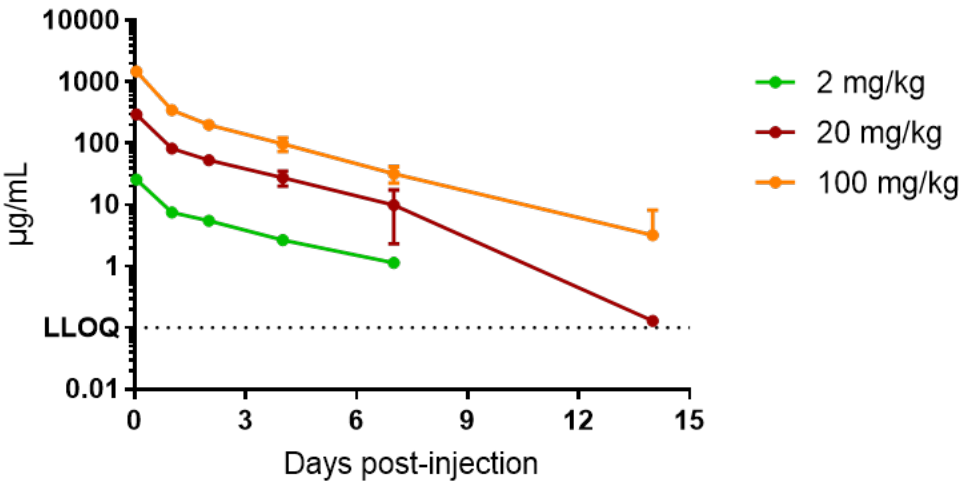
添付資料番号：4.2.2.2-1

NZW 雌ウサギ（各群 3 例）にエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与した（4.2.2.2-1）。投与前、投与後 1、 24 及び 48 時間並びに Day 4、Day 7 及び Day 14 に採血し、妥当性を確認したサンドイッチ ELISA により血清中エフガルチギモド濃度を測定した。探索的に血清中 ADA も測定した。試験の概要を 2.6.5.3.B 項に示す。

平均血清中エフガルチギモド濃度推移を図 2.6.4-4 に示す。急速静脈内投与後 1 時間の初回測定時点で C_{max} となっており、C_{max} を過小評価している可能性がある。C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加し、用量で標準化した AUC 比（dose proportion factor ：DPF）はおよそ 1 であった（表 2.6.4-6）。

全てのウサギで ADA が産生され、一部のウサギでは Day 7 には ADA が検出された。したがって、Day 7 より後の血清中エフガルチギモド濃度については、ADA の影響を受けている可能性が考えられたことから $t_{1/2}$ の算出から除外した。Day 7 までの血清中濃度を用いて算出した $t_{1/2}$ はおよそ 46～50 時間であった。

図 2.6.4-4　雌ウサギにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移（平均値±SD）



Source: Module 4.2.2.2-1 (ARGX-NC-043)
LLOQ=lower limit of quantification (ie, 0.100 µg/mL); SD=standard deviation

表 2.6.4-6　雌ウサギにエフガルチギモド（2、20 及び 100 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの PK パラメータ

Species	**New Zealand White Rabbit**		
Dose (mg/kg)	**2**	**20**	**100**
No. per group/Sex	**3F**	**3F**	**3F**
C_{max} (µg/mL)	26±1	296±43	1495±63
t_{max}[a] (h)	1.00	1.00	1.00
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL)	934±144	10281±1980	43424±1454
$t_{1/2}$ (h)	49.5±4.3	46.3±8.8	37.0±4.2 [45.9±6.9][b]
DPF	1.00	1.10	0.93

Source: Module 4.2.2.2-1 (ARGX-NC-043)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ =area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to time of the last quantifiable concentration >LLOQ; C_{max}=maximum observed concentration; DPF=dose proportion factor based on AUC; F=female; LLOQ=lower limit of quantification; NA=not applicable; no.=number; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time of C_{max}
Note: Values are arithmetic mean±SD.
[a] t_{max} is consistent with the first scheduled sampling timepoint.
[b] Range of one-phase decay fit: Days 2-7.

2.6.4.3.1.3. カニクイザル

エフガルチギモドのカニクイザル及びヒト FcRn に対する結合特性が類似していることから（2.6.2.2.2.2 項）、カニクイザルで単回及び反復投与 PK を評価した。

カニクイザルの単回投与試験として、GLP 適用拡張型単回投与毒性試験（4.2.3.1-1）及び 2 種類の産生細胞株由来のエフガルチギモド原薬の同等性を確認するための単回投与 PK 試験（4.2.2.2-2）を実施した。

カニクイザル単回及び反復投与 PK 試験は、GLP 適用の 4 又は 26 週間反復投与毒性試験で評価した（4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、2.6.7.7.B、2.6.7.7.C 項）。さらに、GLP 適用 5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験（4.2.1.3-1、2.6.5.4.A 項）でも評価した。

カニクイザル PK は、探索的 PK／PD 試験（4.2.1.1-6）で評価した。本試験はエフガルチギモドが血中 IgG 濃度に及ぼす作用（2.6.3.2 項）を検討するために実施され、血清中エフガルチギモド濃度についてはバリデートされていない ELISA で測定した。したがって、PK 試験結果については参考データとして取り扱う。

単回投与 PK 試験、拡張型単回投与毒性試験、5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験並びに 4 及び 26 週間反復投与毒性試験の結果を以下に示す。探索的 PK／PD 試験の結果については、2.6.2 項に示す。

2.6.4.3.1.3.1.　カニクイザルに 2 種類の産生細胞株由来のエフガルチギモドを単回急速静脈内投与したときの PK

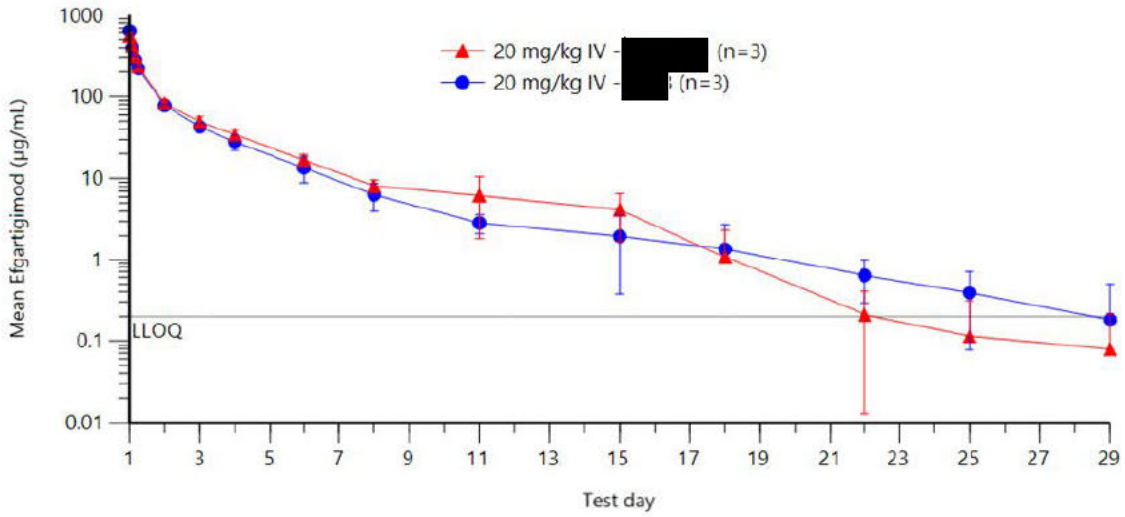
添付資料番号：4.2.2.2-2

カニクイザルに旧産生細胞株 [redacted] 由来のエフガルチギモド原薬バッチ [redacted]（20 mg/kg）又は新産生細胞株 [redacted] 由来のエフガルチギモド原薬バッチ [redacted]（20 mg/kg）を単回急速静脈内投与し、PK のバッチ間差について評価した（4.2.2.2-2）。カニクイザルから経時

的に採血し、妥当性を確認した分析法により血清中エフガルチギモド濃度を測定し PK を比較した。

2 種類の産生細胞株由来のエフガルチギモド原薬バッチの PK は類似していた。いずれの原薬バッチでも血清中エフガルチギモド濃度は投与直後に最高値となり、その後二相性で消失し、Day 7（投与後 168 時間）付近から終末相が観察された（図 2.6.4-5）。

図 2.6.4-5　カニクイザルに 2 種の産生細胞株由来のエフガルチギモド（20 mg/kg）を単回急速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（平均値±SD）



Source: Module 4.2.2.2-2 (ARGX-NC-092)
[redacted]=efgartigimod batch [redacted]; [redacted]=efgartigimod batch [redacted]; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; n=number of animals; SD=standard deviation

サル血清中エフガルチギモド濃度推移に有効消失相及び終末相が観察され、投与後 24 時間から投与後 168 又は 240 時間までの時点から算出した $t_{1/2,eff}$ はおよそ 44 時間、$t_{1/2,z}$ はおよそ 113 時間であった。投与後 0 時間から 168 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）が投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）のおよそ 90%であることから、$t_{1/2,z}$ の総曝露量への寄与はわずかであった。したがって、$t_{1/2,eff}$ がエフガルチギモドの消失及び蓄積により関連性があると考えられる。定常状態での分布容積（V_{SS}）は、平均的な分布の程度を適切に表すパラメータである。平均全身クリアランス（CL）及び V_{SS} は、それぞれおよそ 2 mL/h/kg 及び 130 mL/kg であった（表 2.6.4-7）。

表 2.6.4-7　カニクイザルに 2 種類の産生細胞株由来のエフガルチギモド（20 mg/kg）を単回急速静脈内投与したときの血清中エフガルチギモドの PK パラメータ

Species	**Cynomolgus Monkey**	
Dose (mg/kg)	**20 (clone [redacted] - batch [redacted])**	**20 (clone [redacted] - batch [redacted])**
No. per group/Sex	**3M**	**3M**
C_{max} (µg/mL)	638±84.4	554±37.6
t_{max} (h)	0.08 (0.08-0.08)	0.08 (0.08-0.08)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	8649±608	9492±1045
$AUC_{0\text{-}672h}$ (µg·h/mL)	9484±959	10741±1744
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	9554±983	10916±1666
CL (mL/h/kg)	2.11±0.230	1.86±0.272
$t_{1/2,eff}$ (h)	42.8±7.20	44.7±1.96
$t_{1/2,z}$ (h)	130±55.6	96.9±28.8
V_{SS} (mL/kg)	125±20.9	127±6.52

Source: Module 4.2.2.2-2 (ARGX-NC-092)
$AUC_{0\text{-}xh}$=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to x hours postdose; $AUC_{0\text{-}inf}$=AUC from time zero to infinity; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; h=hour; M=male; no.=number; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2,eff}$=effective elimination half-life; $t_{1/2,z}$=terminal elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_{SS}=volume of distribution at steady-state
Note: Values are arithmetic means±SD except median (min-max) for t_{max}.

2.6.4.3.1.3.2.　カニクイザルにエフガルチギモドを単回持続（2 時間）静脈内投与したときの PK

添付資料番号：4.2.3.1-1

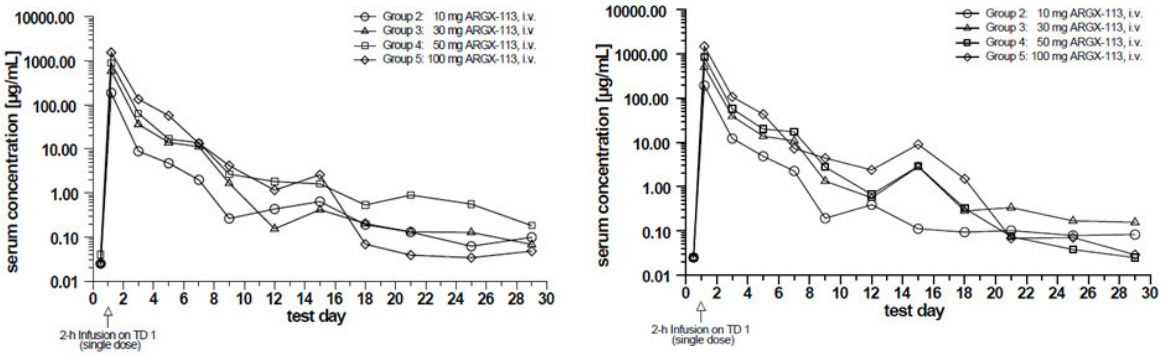
GLP 適用拡張型単回投与毒性試験として、雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30、50 及び 100 mg/kg）を単回持続（2 時間）静脈内投与した。雌雄各群 5 例のうち雌雄各群 3 例を主要試験終了時（Day 5）まで、残りの雌雄各群 2 例を回復期間終了時（Day 29）まで、PK 評価のため採血した（4.2.3.1-1）。試験の概要を 2.6.5.3.B 項に示す。

平均血清中エフガルチギモド濃度推移を図 2.6.4-6 に示す。持続投与終了直後に C_{max} に達し、その後血清中濃度は二相性で減少した。血清中濃度は投与後 28 日の最終時点まで定量可能であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は概ね用量に比例して増加した。総曝露量の大部分を占める投与初期の血清中濃度の消失速度から算出した $t_{1/2,eff}$ は、21.3～34.5 時間の範囲であった。CL は 1.78～2.28 mL/h/kg であった（表 2.6.4-8）。

PK プロファイルに雌雄差はみられなかった。回復期間終了時（Day 29）に一部のサルから ADA が検出されたが、ADA の影響と思われるような血清中エフガルチギモド濃度の減少はみられなかった。

図 2.6.4-6　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30、50 及び 100 mg/kg）を単回持続（2 時間）静脈内投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移

Male　　*Female*



Source: Module 4.2.3.1-1 ([redacted]32188)
ARGX-113=efgartigimod; h=hour; i.v.=intravenous; TD=test day

表 2.6.4-8　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30、50 及び 100 mg/kg）を単回持続（2 時間）静脈内投与したときの PK パラメータ：回復群（Day 1～Day 29）

Species	**Cynomolgus Monkey**							
Dose (mg/kg)	**10**	**30**	**50**	**100**	**10**	**30**	**50**	**100**
No. per group/Sex	**2M**	**2M**	**2M**	**2M**	**2F**	**2F**	**2F**	**2F**
C_{max} (µg/mL)	179	512	851	1415	188	448	979	1587
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL)	5138	15317	26025	43865	5573	14094	28101	49553
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	5138	15317	26025	43865	5573	14094	28104	49553
CL (mL/h/kg)	1.95	1.99	1.93	2.28	1.80	2.13	1.78	2.02
$t_{1/2,\,eff}$ (h)	22.8	24.7	26.0	28.2	21.3	34.5	27.5	28.1
DPF	NA	0.99	1.01	0.85	NA	0.84	1.01	0.89

Source: Module 4.2.3.1-1 ([redacted]32188)
$AUC_{0\text{-}inf}$= area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from time zero to time of the last quantifiable concentration >LLOQ; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; DPF=dose proportion factor based on AUC; F=female; h=hour; LLOQ=lower limit of quantification; M=male; NA=not applicable; no.=number; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2,eff}$=effective elimination half-life; t_{max}=time of C_{max},
Note: Arithmetic means reported for recovery animals.

2.6.4.3.1.3.3.　カニクイザルにエフガルチギモド（3、30 及び 100 mg/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の PK

添付資料番号：4.2.3.2-2

雌雄カニクイザル（各群 5 例）に GLP 適用でエフガルチギモド（3、30 及び 100 mg/kg）を 2 日に 1 回 4 週間反復持続（2 時間）静脈内投与し、各投与前及び持続投与終了直後並びに 4 週間の回復期間中に複数回採血した。血清中エフガルチギモド濃度をバリデートされた ELISA を用いて測定した（4.2.3.2-2）。

t_{max}は、100 mg/kg の雌を除いて持続（2 時間）静脈内投与直後であった。最終持続静脈内投与後 672 時間までの血清中濃度から算出した回復群（各群 2 例）の$t_{1/2,z}$は、平均 90～158 時間であった。全投与期間でのC_{max}及び AUC は、概ね用量に比例して増加した。C_{max}及び AUC を全試験期間の血清中濃度推移から算出したため、本試験の曝露量の解釈には考慮する必要がある。TK 概要を 2.6.6.3.2 項に、試験の概要を 2.6.7.7.B 項に示す。

2.6.4.3.1.3.4.　カニクイザルにエフガルチギモドを週 1 回 5 週間反復持続（0.5 時間）静脈内投与したときの PK

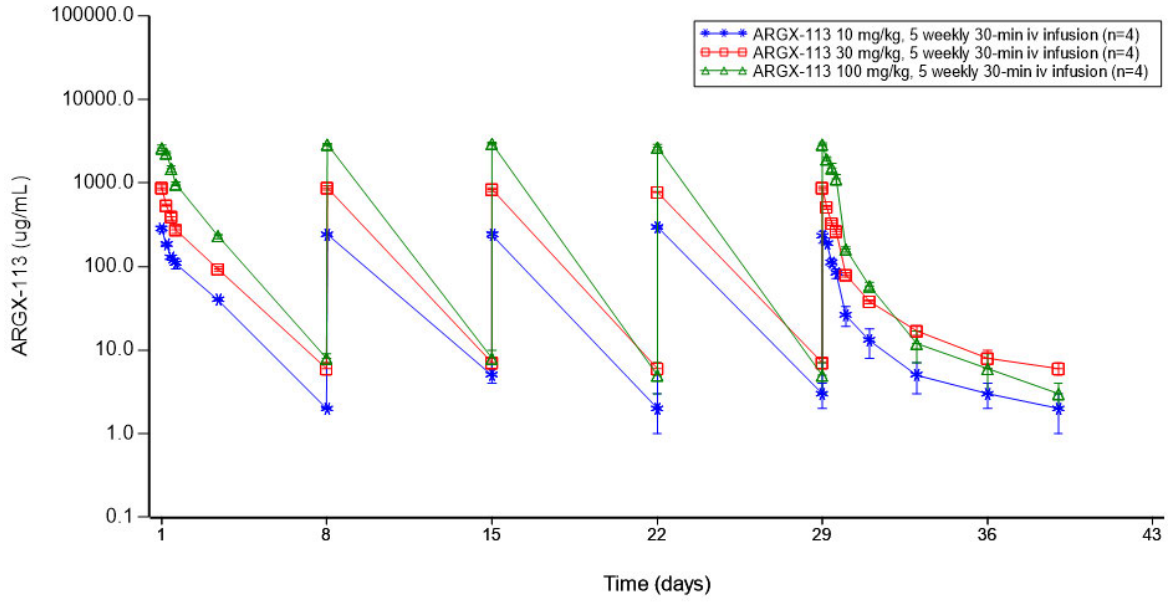
添付資料番号：4.2.1.3-1

カニクイザル 5 週間反復投与 PK／安全性薬理試験として、雌雄カニクイザル（各群 2 例）にエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回 5 週間（Day 1、Day 8、Day 15、Day 22 及び Day 29）持続（0.5 時間）静脈内投与した（4.2.1.3-1）。5 週間の投与終了後に 10 日間の回復期間を設定した。各投与前及び持続投与終了直後に採血した。Day 1 及び Day 29 には、持続投与後 2、4、6 及び 24 時間にも採血した。Day 39 までの回復期間中にも採血した。血清中エフガルチギモド濃度をバリデートされた ELISA を用いて測定した（4.2.2.1-8）。また、バリデートされた分析法を用いて、血清中 ADA 濃度も測定した（4.2.2.1-12）。試験の概要を 2.6.5.4.A 項に示す。

全試験期間の平均血清中エフガルチギモド濃度推移を図 2.6.4-7 に示す。エフガルチギモドを投与した全例から ADA が検出されたが、エフガルチギモドの PK プロファイルに ADA による影響はみられなかった。週 1 回の反復持続静脈内投与では、カニクイザル血清中にエフガルチギモドの蓄積はほとんど認められなかった。$AUC_{0\text{-}168h}$に基づいた蓄積係数（R）は、雄で 0.595～0.725、雌で 0.580～0.740 で、いずれも 1 未満であった。しかし、初回投与の Day 1 の$AUC_{0\text{-}168h}$は時点数が少なく過大評価されている可能性がある。5 回目の投与の Day 29 では、投与後 48 及び 96 時間を含めてより多くの時点を用いて$AUC_{0\text{-}168h}$を算出したことから、$AUC_{0\text{-}168h}$は Day 29 のほうが Day 1 よりも正確であると考えられた。Day 1 と Day 29 のC_{max}は類似していた。

C_{max}及び$AUC_{0\text{-}168h}$は、雌雄ともに概ね用量に比例して増加した。単回及び週 1 回反復持続静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの血清中濃度から算出した$t_{1/2,eff}$は、雌雄ともにおよそ 16～36 時間であった。最終投与からの回復期間が 10 日しかなかったことから、最終投与後の終末相の消失半減期については正確に算出できなかった。最終投与後の推定平均 CL 及びV_{SS}はそれぞれ 2.96～3.79 mL/h/kg 及び 76.2～169 mL/kg であった（表 2.6.4-9）。

図 2.6.4-7　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回 5 週間反復持続（0.5 時間）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（平均値±SD）



Source: Module 4.2.1.3-1 (0AGX1)
ARGX-113=efgartigimod; iv=intravenous; n=number of animals; SD=standard deviation

表 2.6.4-9　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回 5 週間反復持続（0.5 時間）静脈内投与したときの PK パラメータ

Species	Cynomolgus Monkey					
Dose (mg/kg)	**10**	**30**	**100**	**10**	**30**	**100**
No. per group/Sex	**2M**	**2M**	**2M**	**2F**	**2F**	**2F**
Day 1						
C_{max} (µg/mL)	325	819	2675	238	947	2680
t_{max} (h)	0.580	0.580	0.580	0.575	0.580	1.56
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	5282	12678	39938	5546	14705	39088
$t_{1/2,eff}$ (h)	32.8	29.8	24.2	30.8	32.1	25.6
Day 29						
C_{max} (µg/mL)	261	861	2925	233	873	2905
t_{max} (h)	0.590	0.625	0.585	1.53	0.580	0.630
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	3138	9250	26980	3185	10247	28982
CL (mL/h/kg)	3.54	3.28	3.79	3.67	2.96	3.47
$t_{1/2,eff}$ (h)	25.4	35.9	18.5	16.4	35.1	18.5
V_{SS} (mL/kg)	130	169	96.6	158	137	76.2
DPF	NA	0.98	0.86	NA	1.07	0.91
R	0.595	0.725	0.690	0.580	0.695	0.740

Source: Module 4.2.1.3-1 (0AGX1)
$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to 168 hours postdose; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; DPF=dose proportion factor based on AUC; F=female; M=male; NA=not applicable; no.=number; PK=pharmacokinetics; R=accumulation ratio based on AUC; $t_{1/2,eff}$=effective elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_{SS}=volume of distribution at steady-state
Note: Values are arithmetic means.

2.6.4.3.1.3.5.　カニクイザルにエフガルチギモドを週 1 回 26 週間反復持続（0.5 時間）静脈内投与したときの PK

添付資料番号：4.2.3.2-3

GLP 適用 26 週間反復投与毒性試験の PK として、雌雄カニクイザル（各群 6 例）にエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/kg）を、週 1 回反復持続（0.5 時間）静脈内投与した（4.2.3.2-3）。26 週間の投与期間中の各投与前及び持続投与終了直後、並びに Day 1、Day 85、Day 176 についてはさらに投与後 2、4、6 及び 24 時間にも採血した。8 週間の回復期間中の Day 190、Day 197、Day 211、Day 224 及び Day 239 にも採血した。血清中エフガルチギモド濃度をバリデートされた ELISA を用いて測定した（4.2.2.1-7）。

一部の雌雄カニクイザルで、ADA によると思われる血清中エフガルチギモド濃度の減少がみられた。したがって、これらのサルのデータは平均値の算出から除外した（2.6.6.3.3 項）。

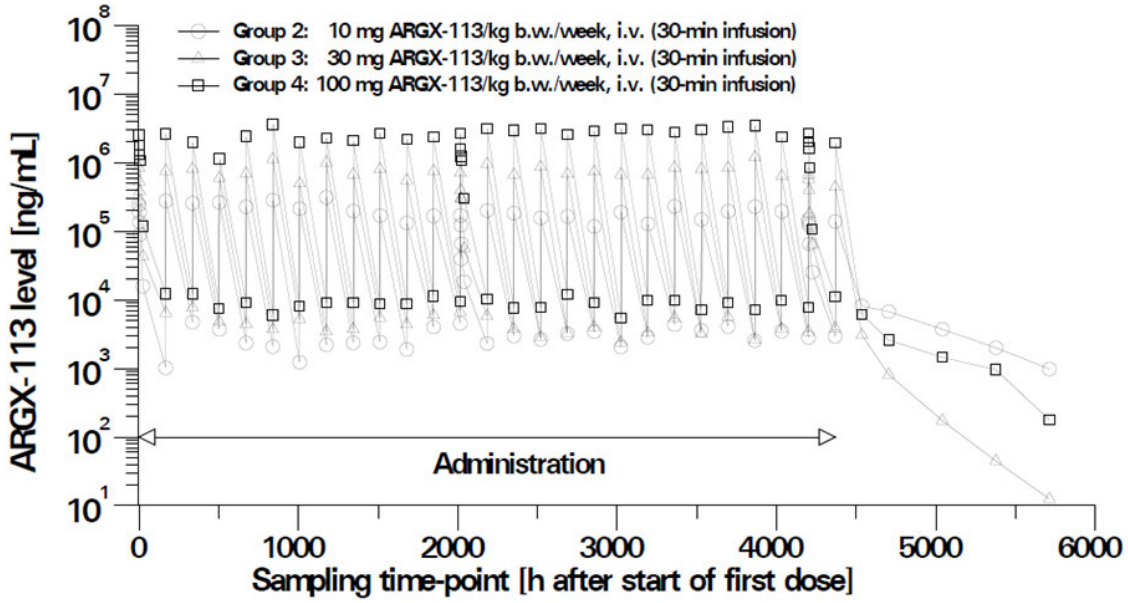
全試験期間の雌雄カニクイザルの平均血清中エフガルチギモド濃度推移を図 2.6.4-8 に、PK パラメータを表 2.6.4-10 に示す。単回及び週 1 回反復持続静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの血清中濃度から算出した $t_{1/2,eff}$ はおよそ 23～36 時間で、単回投与時と週 1 回反復投与時で類似していた。最終投与後 1344 時間までの回復群のカニクイザル（各群 2 例）の血

清中濃度から算出した $t_{1/2,z}$ は、平均 237～557 時間であった。雌雄ともに、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ は概ね用量に比例して増加した。週 1 回反復持続静脈内投与しても、雌雄カニクイザル血清中にエフガルチギモドはほとんど蓄積しなかった。

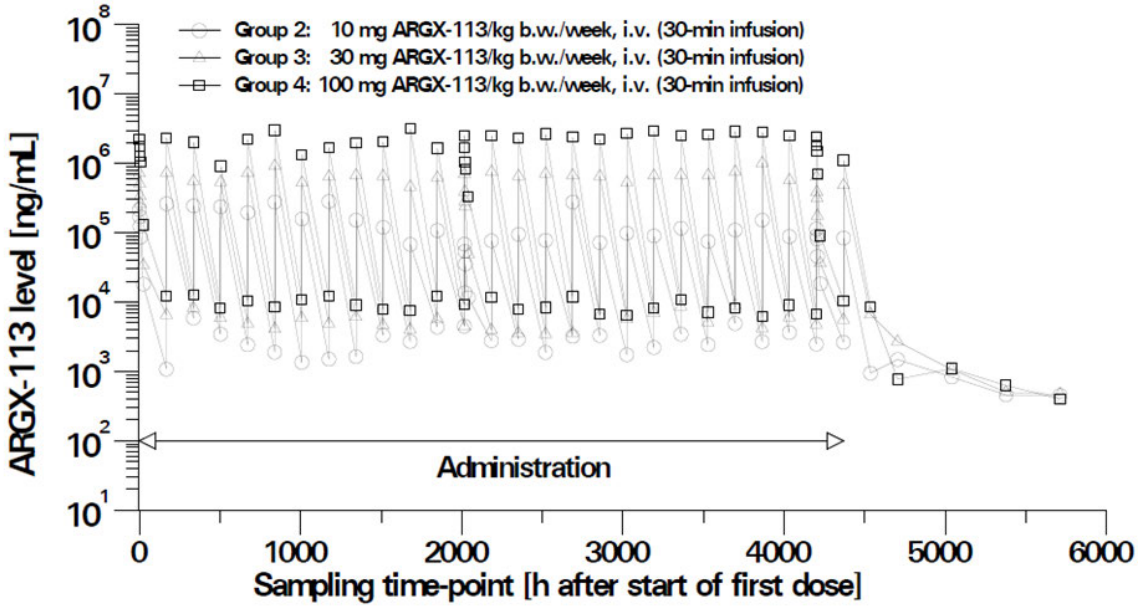
試験の概要を 2.6.7.7.C 項に示す。

図 2.6.4-8　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/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の平均血清中エフガルチギモド濃度推移

Male



Female



Source: Module 4.2.3.2-3 ([redacted]33260)
ARGX-113=efgartigimod; b.w.=body weight; i.v.=intravenous

表 2.6.4-10　雌雄カニクイザルにエフガルチギモド（10、30 及び 100 mg/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の PK パラメータ

Species	**Cynomolgus Monkey**					
Dose (mg/kg)	**10**	**30**	**100**	**10**	**30**	**100**
Day 85 to Day 92						
No. per group/Sex	**5M**	**6M**	**6M**	**3F**	**6F**	**6F**
C_{max} (µg/mL)	207±31.6	707±284	2653±414	148±106	696±74.3	2563±333
t_{max} (h)	0.90±0.89	1.50±2.45	0.50±0.00	2.50±3.46	0.50±0.00	0.83±0.82
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	3336± 475	10212± 886	44637± 26504	3363± 618	8875± 1525	44197± 11307
CL (mL/h/kg)	2.95±0.37	2.84±0.22	2.65±0.92	2.60[a]	3.41±0.58	2.34±0.49
$t_{1/2,eff}$ (h) [b]	32.1±9.12	25.6±8.63	23.4±6.20	36.4[a]	24.7±8.35	25.2±2.55
DPF	NA	1.02	1.34	NA	0.88	1.31
R	1.04	1.07	1.47	1.03	1.05	1.45
Day 176 to Day 183						
No. per group/Sex	**5M**	**5M**	**6M**	**3F**	**5F**	**6F**
C_{max} (µg/mL)	188±12.2	836±272	2663±465	226±34.4	718±12.1	2454±323
t_{max} (h)	2.10±1.67	0.90±0.89	1.17±1.63	0.50±0.00	0.50±0.00	1.50±1.67
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	4162± 575	11938± 2230	28262± 8105	5081± 305	8657± 3467	24678± 2645
CL (mL/h/kg)	2.38±0.33	2.55±0.49	3.67±0.77	1.90±0.13	3.73±1.14	4.04±0.41
$t_{1/2,eff}$ (h) [b]	31.7±0.65	25.5±7.12	23.9±6.37	33.1±4.05	30.6±3.34	25.3±1.86
DPF	NA	0.96	0.68	NA	0.57	0.49
R	1.30	1.25	0.93	1.56	1.03	0.81
$t_{1/2,z}$ (h) [c]	312	297	399	557	237	377

Source: Module 4.2.3.2-3 ([redacted]33260)

$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to 168 hours; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; DPF=dose proportion factor based on AUC; F=female; M=male; NA=not applicable; no./n=number; PK=pharmacokinetics; R=accumulation ratio based on AUC; SD=standard deviation; $t_{1/2,eff}$=effective elimination half-life; $t_{1/2,z}$=terminal elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}

Notes: Values are arithmetic means±SD. Results are only shown after repeated dose, although parameters are also measured on day 1 to 8 (Module 2.6.7, Table 2.6.6.7.C).

[a] Standard deviation not calculated (n=2).

[b] Effective half-life based on PK sampling up to 168 hours postdose.

[c] Terminal elimination half-life based on PK sampling up to 1344 hours postdose in recovery animals (n=2).

2.6.4.3.2.　トキシコキネティクスの比較及び安全域

エフガルチギモドをラット、ウサギ及びカニクイザルに単回及び反復投与したときの曝露量とヒト曝露量の比から安全域を算出した。ヒトの曝露量として、外国人健康被験者［ARGX-113-1501 試験（5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR）］及び日本人 gMG 患者［ARGX-113-1704 試験（5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）］にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回 4 回点滴静注したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ を用いた（表 2.6.4-11）。

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験（[redacted]32188）では、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を曝露量とした。サル PK が線形であることから、単回投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ は定常状態での週 1 回の投薬間隔での $AUC_{0\text{-}168h}$ と類似していると考えられる。

反復投与毒性試験では、C_{max} 及び AUC の曝露量とした。試験によって投与間隔及び AUC 算出期間が異なり、ヒト $AUC_{0\text{-}168h}$ と比較するため、報告書に記載されている動物の AUC とヒト $AUC_{0\text{-}168h}$ との直接比較ができない場合には、動物の $AUC_{0\text{-}168h}$ を推定して比較した。1 日 1 回投与での反復投与毒性試験（[redacted]35984、[redacted]35986、[redacted]35989 及び[redacted]35988）では、$AUC_{0\text{-}24h}$ に 7 を乗じた。

ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（[redacted]33981 及び[redacted]31554）では、主試験の全投与期間である 4 週間での AUC しか算出されていない（2.6.6 項、表 2.6.6-7 及び表 2.6.6-13）。そこで、4 週間の AUC を 4 で割り、動物の推定 $AUC_{0\text{-}168h}$ を算出した。

カニクイザルを用いた PK 及び安全性薬理試験（0AGX1）及び週 1 回投与 26 週間反復投与毒性試験（[redacted]33260）については、ヒトと同じ $AUC_{0\text{-}168h}$ を補正なしで用いた。[redacted]33260 試験では、雌雄とも Day 85～Day 92 の $AUC_{0\text{-}168h}$ が他の試験期間と比較して最も大きかったことから、安全域の算出には Day 85～Day 92 の C_{max} 及び AUC を用いた。この時点での曝露量に対する ADA の影響は軽微であると考えられた。

C_{max} 及び AUC を 10 mg/kg で標準化し、動物種間で比較した。いずれの動物種でも定常状態での C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。曝露量はウサギで最も高く、次いでサル、ラットの順であった。用量で標準化した曝露量の比較では、AUC はヒトでカニクイザルより 1.3～2 倍高かったが、C_{max} は概ね同等であった。$t_{1/2}$ 又は $t_{1/2,eff}$ はマウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルで、それぞれおよそ 22、52、48 及び 16～45 時間で、明らかな種差は認められなかった。

外国人健康被験者（ARGX-113-1501 試験）と比較して日本人患者（ARGX-113-1704 試験）での曝露量は高く、日本人患者での安全域は狭くなった。ただし、日本人患者では採血時点が限られていたため適切に $AUC_{0\text{-}168h}$ を算出できず、$AUC_{0\text{-}168h}$ を過大評価している可能性が考えられた。一方、外国人健康被験者では、エフガルチギモドのヒト PK の評価でより密な頻度での採血を実施したことから、4 回静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ をより適切に算出できていると考えられる。

エフガルチギモドを 10 mg/kg 週 1 回計 4 回静脈内投与したときの日本人及び外国人患者の PK 比較（ARGX-113-1704 試験）では、Cycle 1 及び Cycle 2 での C_{max} 及び C_{trough} は日本人被験者と外国人被験者で類似していた。Cycle 1 及び Cycle 2 の C_{max} の平均値の範囲は日本人及び外国人被験者でそれぞれ 184～237 μg/mL 及び 221～254 μg/mL、C_{trough} の平均値の範囲はそれぞれ 10.8～14.4 μg/mL 及び 10.2～14.2 μg/mL であり、両被験者間の平均曝露量（C_{max} 及び C_{trough}）に明らかな差異は認められなかった。さらに、外国人患者（白人 91.7%）を対象とした ARGX-113-1602 試験では、日本人患者を対象とした ARGX-113-1704 試験と同様の採血スケジュールであった。4 回静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値±標準偏差（SD）は、日本人及び外国人被験者でそれぞれ 8879 ± 1667 及び 8284 ± 2784 μg･h/mL で、両被験者の $AUC_{0\text{-}168h}$ は

同程度で、外国人患者と日本人患者の PK に臨床的意味ある差はないと判断した（2.7.2.3.1.1.1 項）。また、日本人患者の第 III 相試験成績に基づく母集団 PK／PD 解析では、エフガルチギモドの PK に対する有意な共変量として民族（日本人又は外国人）は同定されなかった（2.7.2.3.1.1.2 項）。

これらの臨床試験結果から、日本人患者と外国人健康被験者の PK に臨床的に意味のある差がないと申請者は判断し、ヒトの安全域の算出では、外国人健康被験者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回 4 回点滴静注したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ 並びに動物の C_{max} 及び AUC を用いた。

エフガルチギモドのカニクイザル及びヒト FcRn への結合親和性が類似していることからも、カニクイザルはヒトとの関連性が高い動物種と考えられる。カニクイザルにエフガルチギモドを週 1 回 100 mg/kg（NOAEL）26 週間反復静脈内投与したときの曝露量を、ヒトにエフガルチギモドを週 1 回 10 mg/kg を反復静脈内投与したときの曝露量と比較した外国人健康被験者の安全域は、C_{max} 及び AUC 比でそれぞれおよそ 13 及び 8 倍であった。なお、日本人被験者の安全域は、C_{max} 及び AUC 比でそれぞれおよそ 11 及び 5 倍で、外国人被験者と比較して安全域に大きな差はないと考える。

表 2.6.4-11　毒性試験動物又はヒトにエフガルチギモドを静脈内投与したときの曝露量の比較

Species (Sex)	Dose (mg/kg)	Regimen	C_{max} (μg/mL)	AUC[a] (μg·h/mL)	Dose-Normalized[b]		Exposure Multiples (Animal/Human)[c] Japanese		Exposure Multiples (Animal/Human)[d] Non-Japanese		Study
					C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	C_{max}	AUC[f]	C_{max}	AUC[f]	
Rat (male)	10	q2d	628[d]	6115[e]	628	6115[e]	2.6	2.4	3.1	3.8	Module 4.2.3.2-1 [redacted]33981 (4-week repeat-dose toxicity)
Rat (female)	10	q2d	660[d]	5767[e]	660	5767[e]	2.8	2.3	3.2	3.6	
Rat (male)	30	q2d	1142[d]	15812[e]	381	5271[e]	4.8	6.2	5.6	9.9	
Rat (female)	30	q2d	976[d]	14307[e]	325	4769[e]	4.1	5.6	4.8	8.9	
Rat (male)	100	q2d	4864[d]	62333[e]	486	6233[e]	20.5	24.6	23.8	38.9	
Rat (female)	100	q2d	4604[d]	63300[e]	461	6330[e]	19.4	25.0	22.6	39.5	
Rat (male)	30	qd	1128	3025	376	1008	4.8	2.4	5.5	3.8	Module 4.2.3.5.1-1 [redacted]35984 (Repro. toxicity - FEED)
Rat (male)	100	qd	2597	11542	260	1154	11.0	9.1	12.7	14.4	
Pregnant rat - GD7	30	qd	823	4116	275	1372	3.5	3.2	4.0	5.1	
Pregnant rat - GD7	100	qd	2749	9630	275	963	11.6	7.6	13.5	12.0	
Pregnant rat - GD17	30	qd	575	1925	192	642	2.4	1.5	2.8	2.4	Module 4.2.3.5.2-2 [redacted]35986 (Repro toxicity - EFD)
Pregnant rat - GD17	100	qd	1998	6456	200	646	8.4	5.1	9.8	8.1	
Pregnant rat - GD17	30	qd	960	2723	320	908	4.1	2.1	4.7	3.4	Module 4.2.3.5.3-1 [redacted]35989 (Repro. toxicity - PPND)
Pregnant rat - GD17	100	qd	3042	10702	304	1070	12.8	8.4	14.9	13.3	

Species (Sex)	Dose (mg/kg)	Regimen	C_{max} (μg/mL)	AUC[a] (μg·h/mL)	Dose-Normalized[b]		Exposure Multiples (Animal/Human)[c] Japanese		Exposure Multiples (Animal/Human)[d] Non-Japanese		Study
					C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	C_{max}	AUC[f]	C_{max}	AUC[f]	
Pregnant rabbit - GD28	30	qd	1347	15759	449	5253	5.7	12.4	6.6	19.7	Module 4.2.3.5.2-4 [redacted]35988 (Repro toxicity - EFD)
Pregnant rabbit - GD28	100	qd	4086	49443	409	4944	17.2	39.0	20.0	61.7	
Monkey (male)	10	sd	179	5138	179	5138	0.8	0.6	0.9	0.9	Module 4.2.3.1-1 [redacted]32188 (Single-dose toxicity)
Monkey (female)	10	sd	188	5573	188	5573	0.8	0.6	0.9	1.0	
Monkey (male)	30	sd	512	15317	171	5106	2.2	1.7	2.5	2.7	
Monkey (female)	30	sd	448	14094	149	4698	1.9	1.6	2.2	2.5	
Monkey (male)	50	sd	851	26025	170	5205	3.6	2.9	4.2	4.6	
Monkey (female)	50	sd	979	28104	196	5621	4.1	3.2	4.8	5.0	
Monkey (male)	100	sd	1415	43865	141	4387	6.0	4.9	6.9	7.8	
Monkey (female)	100	sd	1587	49553	159	4955	6.7	5.6	7.8	8.8	
Monkey (male)	3	q2d	84[d]	1429[e]	280	4763[e]	0.4	0.6	0.4	1.0	Module 4.2.3.2-2 [redacted]31554 (4-week repeat-dose toxicity)
Monkey (female)	3	q2d	84[d]	1199[e]	280	3997[e]	0.4	0.5	0.4	0.8	
Monkey (male)	30	q2d	932[d]	13335[e]	311	4445[e]	3.9	5.6	4.6	8.9	
Monkey (female)	30	q2d	674[d]	12025[e]	225	4008[e]	2.8	5.1	3.3	8.0	
Monkey (male)	100	q2d	2596[d]	39885[e]	260	3988[e]	11.0	16.8	12.7	26.7	
Monkey (female)	100	q2d	2960[d]	43166[e]	296	4317[e]	12.5	18.2	14.5	28.8	

Species (Sex)	Dose (mg/kg)	Regimen	C_{max} (µg/mL)	AUC[a] (µg·h/mL)	Dose-Normalized[b]		Exposure Multiples (Animal/Human)[c] Japanese		Exposure Multiples (Animal/Human)[d] Non-Japanese		Study
					C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	C_{max}	AUC[f]	C_{max}	AUC[f]	
Monkey (male)	10	q7d	261	3138	261	3138	1.1	0.4	1.3	0.6	Module 4.2.1.3-1 0AGX1 (PK and safety pharmacology after 5 weekly dose administrations)
Monkey (female)	10	q7d	233	3185	233	3185	1.0	0.4	1.1	0.6	
Monkey (male)	30	q7d	861	9250	287	3083	3.6	1.0	4.2	1.6	
Monkey (female)	30	q7d	873	10247	291	3416	3.7	1.2	4.3	1.8	
Monkey (male)	100	q7d	2925	26980	293	2698	12.3	3.0	14.3	4.8	
Monkey (female)	100	q7q	2905	28982	291	2898	12.3	3.3	14.2	5.2	
Monkey (male)	10	q7d	207	3336	207	3336	0.9	0.4	1.0	0.6	Module 4.2.3.2-3 [redacted]33260(26-week repeat-dose toxicity - day 85)
Monkey (female)	10	q7d	148	3363	148	3363	0.6	0.4	0.7	0.6	
Monkey (male)	30	q7d	707	10212	236	3404	3.0	1.2	3.5	1.8	
Monkey (female)	30	q7d	696	8875	232	2958	2.9	1.0	3.4	1.6	
Monkey (male)	100	q7d	2653	44637	265	4464	11.2	5.0	13.0	8.0	
Monkey (female)	100	q7d	2563	44197	256	4420	10.8	5.0	12.6	7.9	
Human (Japanese)	10	q7d	237	8879	267	8879	NA	NA	NA	NA	Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR (Cycle 1)
Human (non-Japanese)	10	q7d	204	5612	204	5612	NA	NA	NA	NA	Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR

AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum observed concentration; EFD=embryo fetal development; FEED=fertility and early embryo development; GD=gestation day; IV=intravenous; NA=not applicable; NOAEL=no observed adverse effect level; PK=pharmacokinetics; qd=once daily; q2d=once every other day; q7d=once weekly; PPND=pre- and postnatal development; sd=single dose

Note: The underlined dose level represents the NOAEL or, where the NOAEL was higher than the tested dose range, the highest dose tested.

[a] Estimate of arithmetic mean AUC over a dosing interval; $AUC_{0\text{-}inf}$ after single dose.

[b] Dose normalized to 10 mg/kg.

[c] Animal to human exposure multiples were determined by dividing the estimated mean AUC over an interval of 7 days (ie, 168 h) in animals by the mean AUC_{0-168h} (AUC_{0-inf} after single dose) in humans following after the fourth dose of 10 mg/kg q7d.

[d] Highest concentration observed during the entire treatment period.

[e] Estimated based on the AUC determined over the treatment period divided by the number of dose intervals. Estimated AUC most likely overestimated with limited PK sampling at predose and at end of infusion only.

[f] The calculation formulae of exposure multiples (AUC) are as follows;
[redacted]32188: AUC_{0-inf} in animal / AUC_{0-168h} in human
[redacted]35984, [redacted]35986, [redacted]35989 and [redacted]35988: (AUC_{0-24h} in animal ×7) / AUC_{0-168h} in human
[redacted]33981: (AUC_{0-672h} in animal / 4) / AUC_{0-168h} in human
[redacted]31554: (AUC_{0-674h} in animal / 4) / AUC_{0-168h} in human
0AGX1 and [redacted]33260: AUC_{0-168h} in animal / AUC_{0-168h} in human

2.6.4.4.　分布

添付資料番号：4.2.2.2-2

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ことから、ICH S6（R1）ガイドラインに準じて、エフガルチギモドの独立した分布試験を実施しなかった。

カニクイザル単回投与 PK 試験でのエフガルチギモドの V_{SS} は 126 mL/kg であった（4.2.2.2-2）。この結果から、エフガルチギモドは血流量の多い組織及び組織間液に分布すると考えられ、抗体フラグメントの分布と同様と示唆される（エフガルチギモドの分子量はおよそ 54 kDa）。

エフガルチギモドを静脈内投与したとき、大部分のエフガルチギモドは内皮細胞及び常在マクロファージを有する組織に存在する FcRn（Latvala, 2017）に結合し、単独又は FcRn と結合した状態でリソソーム分解され、一部のエフガルチギモドは FcRn から血流に放出されリサイクルされると考えられる。エフガルチギモドのヒト及びカニクイザルの組織結合試験では、エフガルチギモドは標的受容体である FcRn 以外のタンパク質に結合した徴候はみられなかった（2.6.3.2 項）。

エフガルチギモドの FcRn を介した胎盤移行については明らかとなっていない。エフガルチギモドの母動物への曝露については生殖発生毒性試験で評価している（2.6.6.6 項）が、胎児又は出生児への曝露については評価していないため、見かけの胎児／母動物分布比については明らかとなっていない。mAb のように Fc 領域を有するバイオテクノロジー応用医薬品は、非臨床動物では妊娠後半、ヒトでは妊娠第 2 三半期及び妊娠第 3 三半期に胎児へ移行しやすいことが報告されている（Pentsuk, 2009）。

ラット及びカニクイザルの一般毒性試験で、脳及び精巣のように血液脳関門及び血液精巣関門を有する組織に病理学的及び病理組織学的変化は観察されなかった。さらに、ラット FEED 試験では、雄ラットで不妊症の徴候は観察されなかった（2.6.7.12 項）。

2.6.4.5.　代謝

ICH S6（R1）ガイドラインによると、バイオテクノロジー応用医薬品の主な代謝経路は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解であることが知られており、一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ないとされている。エフガルチギモドはアミノ酸からなるヒト IgG1 Fc フラグメントでバイオテクノロジー応用医薬品に該当するため、エフガルチギモドの独立した代謝試験を実施していない。

2.6.4.6.　排泄

添付資料番号：4.2.1.1-6、4.2.2.5-1、4.2.3.2-3

ICH S6（R1）ガイドラインに準じて、エフガルチギモドの独立した排泄試験を実施していない。エフガルチギモドはアミノ酸からなるヒト IgG1 Fc フラグメントで、ペプチド及び各アミノ酸に分解されて排泄又はヒト内因性 IgG と同様の経路でリサイクルされると考えられる。

カニクイザルでエフガルチギモドの尿中排泄を探索的に評価した。尿中エフガルチギモド濃度をバリデートされていない方法により測定したが、尿中排泄量は算出できなかった。

カニクイザル 26 週間反復投与毒性試験期間中の Day 1、Day 85 及び Day 183 に各 3 時間尿を採取し、1 例あたりおよそ 1 mL の尿を採取した（4.2.3.2-3）。これらの尿試料中エフガルチギモド濃度を測定したところ、主に初回投与後の尿中にエフガルチギモドが検出された

（4.2.2.5-1）。Day 1 の 10 及び 30 mg/kg で、サル 24 例中 5 例の尿中からエフガルチギモドが検出され、尿中エフガルチギモド濃度は最大で 312 µg/mL であった。最高用量の 100 mg/kg では 12 例中 9 例で検出され、尿中エフガルチギモド濃度は最大で 3728 µg/mL であった。尿中エフガルチギモド濃度に個体間でばらつきがみられた。反復投与したときの尿中エフガルチギモド濃度は概ね低く、反復投与による尿中排泄の増加はみられなかった。

探索的 PK／PD 試験として、カニクイザルにエフガルチギモド（0.2～200 mg/kg）を単回持続（3 時間）静脈内投与し、投与終了直後からおよそ 2 時間尿を採取し、尿中エフガルチギモド濃度を測定した（4.2.1.1-6）。20 mg/kg 以上を投与した一部のサルの尿中から低濃度（200 mg/kg で 35 µg/mL 未満）のエフガルチギモドが検出され、少量ではあるがエフガルチギモドは尿中に排泄された。

尿中排泄試験の概要を 2.6.5.13.A 項及び 2.6.5.13.B 項に示す。上述の試験以外に、単回及び反復投与毒性試験（4.2.3.1-1 及び 4.2.3.2-2）でカニクイザルの尿を採取したが、尿中エフガルチギモド濃度を解析しなかった（2.6.7.5 項、2.6.7.7.B 項）。

エフガルチギモドの分子量がおよそ 54 kDa であることを考慮すると、腎糸球体濾過の閾値がおよそ 50 kDa であることから、エフガルチギモドは腎糸球体濾過される可能性がある。小さなタンパク質（2～50 kDa 未満）は腎糸球体濾過されて血中から速やかに消失するため、一般的に $t_{1/2}$ は数分である（Datta-Mannan, 2019）。カニクイザルの探索的試験では、少量ではあるがエフガルチギモドは尿中に排泄されることが明らかとなった。エフガルチギモドは FcRn との相互作用を介して腎糸球体濾過が制限される、又は尿細管から多くが再吸収されると考えられた（Datta-Mannan, 2019）。ヒトにエフガルチギモド（10 mg/kg）を単回静脈内投与したときの尿中排泄率は 0.1%未満であった（2.7.2.3.7.5 項）。

エフガルチギモドの乳汁排泄に関する独立した試験を実施していない。Fc 領域を有する抗体及び抗体フラグメントの乳汁排泄については公知の論文で報告されており、ヒトでは出産初日に IgG が乳汁に排泄されやすいが、その排泄量はごくわずか又はほとんど排泄されない。mAb の乳汁排泄も、IgG と同様にごくわずかである（Pentsuk, 2009）。

Sprague Dawley ラットの PPND 試験では、エフガルチギモドに関連した毒性徴候は認められていない（2.6.7.14 項）。PPND 試験での血清 PK データを、2.6.7.3 項に示す。

2.6.4.7.　薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号：4.2.1.1-6、4.2.1.4-1

独立した薬物動態学的薬物相互作用試験を実施していない。エフガルチギモドは、薬物の消失に関与するトランスポーター及び代謝酵素に結合せず、それらの発現及び機能に影響を及ぼさないと考えられる抗体フラグメントである。

エフガルチギモドの作用機序からはサイトカインの発現を変化させないと考えられる。カニクイザルにエフガルチギモドを投与直後に、炎症誘発性サイトカインの明らかな産生はみられなかった（4.2.1.1-6）。さらに、エフガルチギモドの反復投与毒性試験でフローサイトメトリーを実施したが、リンパ球イムノフェノタイピングで明らかな変化はみられなかった（2.6.7.7.A 項、2.6.7.7.B 項、2.6.7.7.C 項）。したがって、エフガルチギモドは CYP の発現には影響を及ぼさず、CYP によって代謝される薬物の PK に影響を及ぼさないと考えられる。

エフガルチギモドの作用機序からは、FcRn に結合する分子との薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性が考えられる。In vivo 薬理試験では、エフガルチギモドはトレーサー抗体濃度を減少させた（2.6.2.2.3.2 項）。さらに、ヒト FcRn トランスジェニックマウスを用いた薬

力学的薬物相互作用試験では、IVIg に対するエフガルチギモドの潜在的影響を評価した（2.6.2.5 項）。

エフガルチギモド、内因性 IgG、IVIg 及び mAb を含む Fc 領域を有する分子のエンドソーム内での薬物相互作用は、酵素反応速度論のミカエリス–メンテンの平衡で説明され、各薬物濃度及び pH 6.0 での FcRn への結合親和性に依存すると考えられる。FcRn への結合親和性には種特異性があり、非臨床試験結果からのヒトへの定量的な外挿は困難である。したがって、エフガルチギモドと FcRn 阻害薬又は FcRn に結合する薬物を併用する場合は、これら併用薬の濃度を慎重に考慮する必要がある（2.6.2 項）。

ヒト FcRn トランスジェニックマウスにエフガルチギモド及び IVIg を投与したときの薬力学的薬物相互作用試験については、2.6.2.5 項に記載する。この試験では、エフガルチギモドを IVIg 又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）と同時投与又は連続投与（エフガルチギモド投与後 2 日に IVIg 又は PBS を投与）したときのエフガルチギモドの PK も評価した。エフガルチギモドを同時投与及び連続投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移は類似していた（4.2.1.4-1）。

2.6.4.8.　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験を実施していない。

2.6.4.9.　考察及び結論

マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いて PK 試験を実施した。エフガルチギモドのカニクイザル及びヒト FcRn への結合親和性が類似していることから、エフガルチギモドの PK 評価は主にカニクイザルで実施し、マウス、ラット及びウサギでは探索的に実施した。

<u>吸収</u>

ラット、ウサギ及びカニクイザル毒性試験での TK 評価で、エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与したとき、AUC 及び C_{max} は概ね用量に比例して増加した（2.6.6 項）。エフガルチギモドを急速静脈内投与したときは最初の測定時点で、持続静脈内投与したときは投与終了直後で、血清中濃度が最も高かった。

ラット及びカニクイザル 4 週間反復投与毒性試験（2 日に 1 回、最大 100 mg/kg 投与）並びにカニクイザル 26 週間反復投与毒性試験（週 1 回、最大 100 mg/kg 投与）を含めて、ラット、ウサギ及びカニクイザルに急速静脈内反復投与並びにカニクイザルに持続静脈内反復投与したとき、血清中エフガルチギモド濃度の蓄積はほとんど認められなかった。

カニクイザルでのエフガルチギモドの CL は 2～4 mL/h/kg で、mAb で報告されているカニクイザルの CL［1.1 mL/h/kg（Datta-Mannan, 2019）］のおよそ 2～3 倍であった。他の mAb と比較してエフガルチギモドの CL が大きいのは、効率的なリサイクルを妨げるエフガルチギモドの FcRn への結合特性による可能性がある。用量の増加及び反復投与による CL の変動は認められなかった。エフガルチギモドの CL はサルの腎糸球体濾過量［184 mL/h/kg（Iwama, 2014）］と比較して著しく小さく、エフガルチギモドの腎クリアランスは消失にほとんど寄与しないことが示唆された。

カニクイザルの血清中エフガルチギモド濃度推移から、有効消失相の $t_{1/2,eff}$ 及び終末相の $t_{1/2,z}$ を算出した。終末相は低濃度で総曝露量（AUC）への寄与はわずかであった。したがって、$t_{1/2,z}$ よりも $t_{1/2,eff}$ のほうがエフガルチギモドの消失と蓄積に関連していると考えられる。カニクイザルの $t_{1/2,eff}$ はおよそ 16～45 時間であった。一方、$t_{1/2,z}$ は薬理活性を示さない低い

濃度であるため、薬理学的な意義はないと考えられた。他の動物種での推定 $t_{1/2}$ は、マウス、ラット及びウサギで、それぞれおよそ 22、52 及び 46～50 時間であった。推定 $t_{1/2}$ は、試験デザイン（採血頻度及び期間）に大きく依存することに留意する必要がある。

上述の結果から、エフガルチギモドは体内に長く残存しないと考えられた。長い終末相は種特異的で、FcRn から血中に放出され薬理活性を示さない低い濃度のエフガルチギモドを反映している可能性がある。

エフガルチギモドの PK に顕著な種差や性差はみられず、カニクイザル PK では明らかな試験間差もみられなかった。用量で標準化した曝露量はウサギで最も高く、次いでカニクイザル及びラットであった。用量で標準化した曝露量の比較では、AUC はヒトでカニクイザルより 1.3～2 倍高かったが、C_{max} は概ね同等であった。臨床では週 1 回投与されることから、カニクイザル 26 週間週 1 回反復投与毒性試験での曝露量を用いて安全域を評価することは適切と考えられた。カニクイザルに週 1 回 100 mg/kg（NOAEL）反復静脈内投与したときの曝露量とヒトに週 1 回 10 mg/kg 反復静脈内投与したときの曝露量を比較した安全域は、C_{max} 及び AUC 比でそれぞれおよそ 13 及び 8 倍であった。

分布

エフガルチギモドはおよそ 54 kDa の Fc フラグメントであり、組織分布に関して次のような mAb と同様の特徴を有すると考えられる。

- 受動拡散：mAb 及び抗体フラグメントは分子量が大きいため、分布での受動拡散の寄与は小さいと考えられる。
- 対流輸送：エフガルチギモドの分子量は mAb の分子量のおよそ 1/3 であるため、mAb と比較してわずかに血管外漏出しやすい可能性がある。
- トランスサイトーシス：血管上皮細胞を介して、エフガルチギモドの一部が FcRn によりリサイクルされる（Ryman, 2017）。

エフガルチギモドは pH 6.0 及び pH 7.4 の両条件下で FcRn に対して強い結合親和性を示すため、トランスサイトーシスに影響を及ぼす可能性を除外できない。エフガルチギモドの定量的な in vitro 又は in vivo 分布試験を実施していないが、エフガルチギモドは抗体又は抗体フラグメントの分布と類似した分布を示すと考えられる。

カニクイザルの V_{SS} は 126 mL/kg で比較的小さいが、カニクイザルの血液量［65 mL/kg（Diehl, 2001）］を超えていることから、エフガルチギモドは血流量の多い臓器及び組織間液へ分布すると示唆され、抗体フラグメントの分布と一致する。

エフガルチギモドの脳への分布を示唆する結果は得られていない。mAb の脳／血液濃度比は 0.01 以下で、組織／血液濃度比よりも低く（Ryman, 2017）、エフガルチギモドも mAb と同様の分布を示すと考えられる。したがって、エフガルチギモは脳に移行しにくいことが期待される。

エフガルチギモドの胎盤移行については、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（2.6.6.6 項）では評価していないが、胎盤を通過して胚及び胎児の血流へ移行する可能性がある。治療用 mAb を含む抗体は、FcRn に結合して胎盤を通過し、能動輸送されることが知られている。胚及び胎児の血流へ移行したエフガルチギモドは FcRn から解離しにくく作用を示さない可能性があるが、mAb と同様に胚及び胎児がエフガルチギモドに曝露される可能性を想定しておく必要がある（Pentsuk, 2009）。

異化及び排泄

抗体は、排泄又は異化により消失する。エフガルチギモドの分子量はおよそ 54 kDa で、腎臓でろ過される分子量の境界にある。尿中に低濃度のエフガルチギモドが検出された（2.6.4.6 項）。エフガルチギモドの $t_{1/2}$ は、CL に占める腎排泄の割合が低いことを示している。すなわち、腎糸球体濾過量が小さい又はネフロンの近位尿細管で異化を受けずに再吸収されることを意味している（Ryman, 2017）。エフガルチギモドの CL は用量に依存しないことが示されており、評価した用量では腎臓での FcRn を介した再吸収は完全に飽和していて腎糸球体濾過はエフガルチギモドの消失に重要ではない、又は腎糸球体濾過されたエフガルチギモド濃度では再吸収が飽和しないことを示している。

エフガルチギモドはリソソーム分解によりアミノ酸に異化されると考えられる。異化の割合は、FcRn に結合できずにリソソーム分解されるエフガルチギモドの割合に依存すると示唆される。FcRn のリサイクル能には限界がある。IVIg（ヒトでは 2 g/kg）による Ig の大量曝露により FcRn が飽和し、内因性 Ig のクリアランスは増加する。このときエフガルチギモドのように FcRn に対して高い結合親和性を有する抗体では、低用量で内因性 IgG のクリアランスが増加すると考えられる（Wang, 2008）。カニクイザルにエフガルチギモドを 20 mg/kg 以上静脈内投与したとき、FcRn での競合による内因性 IgG 及びトレーサー抗体の減少が観察された（2.6.2.2.3.2.3 項）。一旦 FcRn が飽和すると、エフガルチギモドは FcRn に結合しにくく、リソソーム分解により消失しやすくなると示唆される。

エフガルチギモドは初期エンドソーム内で FcRn と結合し、FcRn–エフガルチギモド複合体を形成する。エフガルチギモドの FcRn への結合親和性が高いため、FcRn–エフガルチギモド複合体のままエンドソーム内で分解され、エンドソーム内の FcRn（pH 6.0）及び細胞表面（pH 7.4）からの放出は限られると考えられる。ごく一部のエフガルチギモドが分解を免れ、薬理活性濃度を下回る濃度のエフガルチギモドが血中から検出された。血中でのエフガルチギモドの蓄積は無視できる程度であり、エフガルチギモドの PK に影響を及ぼさなかった。

エフガルチギモドの乳汁排泄については評価しなかった。治療抗体を含む IgG は、非常に低濃度ではあるが、ヒト乳汁中に排泄されることが知られている（Pentsuk, 2009）。したがって、少量のエフガルチギモドがヒト乳汁中に排泄される可能性を除外できない。

薬物動態学的薬物相互作用

エフガルチギモドの独立した薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。エフガルチギモドは FcRn に特異的に結合するタンパク質であり、CYP 及びトランスポーターに依存した代謝経路に直接的な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（FDA Guidance for Industry, Drug-drug interactions assessment for therapeutic proteins, draft, 2020）。サイトカイン（IL-6 など）は CYP の発現に影響を及ぼすことが知られており、サイトカイン濃度に影響を及ぼすバイオテクノロジー応用医薬品では間接的に CYP の活性を変化させる可能性がある（Ovacik, 2018）。しかし、エフガルチギモドはナチュラルキラー（NK）細胞を活性化せず（2.6.2.3.1.2 項）、リンパ球イムノフェノタイピングでは評価した細胞サブセットの組成及び活性化グレードにエフガルチギモドと関連した変化はみられなかった（2.6.6 項）。以上の結果を踏まえると、エフガルチギモドと併用される低分子薬との薬物動態学的薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

エフガルチギモドの濃度によって抗体医薬品及び IVIg の PK に影響を及ぼす可能性を除外できない。影響の程度は、pH 6.0 でのエンドソーム内の平衡の崩れに依存している。したがって、エンドソーム内の各薬物濃度及びヒト FcRn への結合親和性よって変化する可能性がある。

エフガルチギモドとトレーサー抗体又は IVIg を同時投与したとき、エフガルチギモドがトレーサー抗体又は IVIg の PK に及ぼす影響を非臨床試験で評価した（2.6.2 項）。しかし、

FcRn に対する結合特性には種差があり、FcRn 阻害薬及び FcRn に結合する薬物の濃度にも依存すると考えられることから、ヒトへの外挿は困難で、定量的な解析は実施しなかった。

結論

げっ歯類及び非げっ歯類を用いたエフガルチギモドの単回及び反復投与試験で、エフガルチギモドの血清 PK を評価した。動物種間での全身曝露を比較した（2.6.4.3.2 項）。エフガルチギモドのカニクイザル及びヒト FcRn への結合親和性が類似していたことから、カニクイザルがヒトに最も関連性の高い動物であると考えられた（2.6.2 項）。評価した動物種間では、エフガルチギモドの PK に明らかな種差はみられなかった。薬理作用を示す用量では、エフガルチギモドの PK は線形で反復投与による変動及び血中への蓄積はほとんど認められなかった。性差は認められなかった。エフガルチギモドの分布、代謝、排泄は、抗体フラグメントで予測される特性と一致していた。

2.6.4.10.　参考文献

Datta-Mannan A. Mechanisms influencing the pharmacokinetics and disposition of monoclonal antibodies and peptides. Drug Metab Dispos. 2019;47(10):1100-10.

Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol. 2001;21(1):15-23.

Iwama R, Sato T, Sakurai K, Takasuna K, Ichijo T, Furuhama K, et al. Estimation of glomerular filtration rate in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). J Vet Med Sci. 2014;76(10):1423-6.

Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-33.

Ovacik M, Lin K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. Clin Transl Sci. 2018;11(6):540-52.

Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86(4):328-44.

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.

Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991;16(4):249-55.

Shah VP, Midha KK, Findlay JW, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ, et al. Bioanalytical method validation - a revisit with a decade of progress. Pharm Res. 2000;17(12):1551-7.

Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and substainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-86.

Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.

販売名

ウィフガート点滴静注 400mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.5　薬物動態試験概要表

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

2.6.5. 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2. 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.2.A. 分析方法及びバリデーション試験：エフガルチギモド 6
2.6.5.2.B. 分析方法及びバリデーション試験：抗薬物抗体（ADA） 12
2.6.5.3. 薬物動態試験：　吸収：単回投与 15
2.6.5.3.A. 薬物動態試験：　マウス及びラット単回静脈内投与薬物動態試験 15
2.6.5.3.B. 薬物動態試験：　ウサギ及びサル単回静脈内投与薬物動態試験 17
2.6.5.4. 薬物動態試験：　吸収：反復投与 24
2.6.5.4.A. 薬物動態試験：　サル反復静脈内投与薬物動態試験 25
2.6.5.5. 薬物動態試験：　分布 30
2.6.5.6. 薬物動態試験：　たん白結合 30
2.6.5.7. 薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験 30
2.6.5.8. 薬物動態試験：　その他の分布試験 30
2.6.5.9. 薬物動態試験：　代謝：*In Vivo* 30
2.6.5.10. 薬物動態試験：　代謝：*In Vitro* 30
2.6.5.11. 薬物動態試験：　推定代謝経路 30
2.6.5.12. 薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害 30
2.6.5.13. 薬物動態試験：　排泄 31
2.6.5.13.A. 薬物動態試験：　サルに単回投与したときの尿中排泄 31
2.6.5.13.B. 薬物動態試験：　サルに反復投与したときの尿中排泄 33
2.6.5.14. 薬物動態試験：　排泄：胆汁中 37
2.6.5.15. 薬物動態試験：　薬物相互作用 37
2.6.5.16. 薬物動態試験：　その他 37

2.6.5.　薬物動態試験概要表

2.6.5.1.　薬物動態試験：一覧表

			Test article: efgartigimod		
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study number**	**Location**
Pharmacokinetics/toxicokinetics					
Single-dose PK	Mouse Rat	IV (bolus)	[redacted], [redacted], France; reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-076	Module 4.2.1.1-5
Single-dose PK	Rabbit	IV (bolus)	[redacted], Germany; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-043 (includes [redacted]35862)	Module 4.2.2.2-1
Single-dose (part 1) and repeat-dose (part 2) PK	Monkey	IV (3-hour infusion)	[redacted], Germany; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-078 (includes [redacted]30811)	Module 4.2.1.1-6
Single-dose PK/PD	Monkey	IV (bolus) SC	[redacted], Germany; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-092 (includes [redacted]34856)	Module 4.2.2.2-2
Single-dose+3 days or 28 days posttreatment observation, including TK data evaluation[a]	Monkey	IV (2-hour infusion)	[redacted], Germany	[redacted]32188	Module 4.2.3.1-1
TK data from repeat-dose studies					
4 weeks+4 weeks posttreatment observation, including TK data evaluation[a]	Rat	IV (bolus), q2d	[redacted], Germany	[redacted]33981	Module 4.2.3.2-1

			Test article: efgartigimod		
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study number**	**Location**
4 weeks+4 weeks posttreatment observation, including TK data evaluation[a]	Monkey	IV (2-hour infusion), q2d	[redacted], Germany	[redacted]31554	Module 4.2.3.2-2
PK and safety pharmacology after 5 weeks dosing	Monkey	IV (0.5-hour infusion), q7d	[redacted], [redacted], France	0AGX1	Module 4.2.1.3-1
26 weeks+8 weeks posttreatment observation, including TK data evaluation[a]	Monkey	IV (0.5-hour infusion), q7d	[redacted], Germany	[redacted]33260	Module 4.2.3.2-3
TK data from reproductive and developmental toxicity studies					
DRF: Embryo-fetal development	Rat	IV (bolus)	No TK (listed for completeness only)	[redacted]35985	Module 4.2.3.5.2-1
Fertility and early embryonic development to implantation, including TK data evaluation[a]	Rat	IV (bolus)	[redacted], Germany	[redacted]35984	Module 4.2.3.5.1-1
Embryo-fetal development, including TK data evaluation[a]	Rat	IV (bolus)	[redacted], Germany	[redacted]35986	Module 4.2.3.5.2-2
DRF: Embryo-fetal development	Rabbit	IV (bolus)	[redacted], Germany; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-065 In life: [redacted]35987	Module 4.2.1.1-9 In life: Module 4.2.3.5.2-3
Embryo-fetal development, including TK data evaluation[a]	Rabbit	IV (bolus)	[redacted], Germany	[redacted]35988	Module 4.2.3.5.2-4

			Test article: efgartigimod		
Type of study	**Test system**	**Method of administration**	**Testing facility**	**Study number**	**Location**
Pre- and postnatal development, including TK data evaluation[a]	Rat	IV (bolus)	[redacted], Germany	[redacted]35989	Module 4.2.3.5.3-1
Distribution					
Not performed	NA	NA	NA	NA	NA
Metabolism					
Not performed	NA	NA	NA	NA	NA
Excretion					
Single-dose PK in cynomolgus monkeys, including exploratory determination of efgartigimod levels in urine	Monkey	IV (3-hour infusion)	[redacted], Germany; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-078 (includes [redacted]30811)	Module 4.2.1.1-6
26 weeks+8 weeks posttreatment observation, including exploratory determination of efgartigimod levels in urine	Monkey	IV (0.5-hour infusion), q7d	[redacted], Germany; assayed and reported by argenx, Zwijnaarde, Belgium	ARGX-NC-012 refer to [redacted]33260	Module 4.2.2.5-1
Pharmacokinetic drug interactions					
Not performed; however, some data can be derived from Module 4.2.1.4-1, Study 121510_IVFC	NA	NA	NA	NA	NA
Other					
Not performed	NA	NA	NA	NA	NA

DRF=dose range-finding; GLP=Good Laboratory Practice; IV=intravenous; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; q2d=every other day; q7d=once weekly; SC=subcutaneous; TK=toxicokinetics

[a] GLP study

2.6.5.2.　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.A.　分析方法及びバリデーション試験：エフガルチギモド

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range from LLOQ to ULOQ	Type of Assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Determination of efgartigimod - research bioanalytical PK assays							
Rodent (mouse and rat)/serum	efgartigimod	0.078 to 40 µg/mL	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Matrix: 1% Accuracy and Precision data are available on file	No	*Method described and applied in:* Module 4.2.1.1-5 ARGX-NC-076
Cynomolgus monkeys /serum	efgartigimod	Starting at 100 ng/mL	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[b]	No parameters tested	No	*Method described and applied in:* Module 4.2.1.1-6 ARGX-NC-078
Cynomolgus monkeys/urine	efgartigimod	80-750 ng/mL for 100% urine (from LQC to HQC)	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 10% %recovery: 101% (HQC), 84% (MQC), 69% (LQC) (freshly prepared standard curve) 118% (HQC), 99% (MQC), 78% (LQC) (standard curved prepared from frozen aliquots) Specificity (matrix effects) was not seen in the presence of pooled cynomolgus urine up to 20%	No	*Method described and applied in:* Module 4.2.2.5-1 ARGX-NC-012 (samples obtained from [redacted]33260)
Cynomolgus monkeys/urine	efgartigimod	Starting at 100 ng/mL	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[b]	No parameters tested	No	*Method described and applied in:* Module 4.2.1.1-6 ARGX-NC-078

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range from LLOQ to ULOQ	Type of Assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Determination of efgartigimod - qualified bioanalytical PK assays							
Rabbit/serum	efgartigimod	100 to 7500 ng/mL for 100% serum	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 1% LLOQ: 100 ng/mL Accuracy: 89.65%-99.57% Precision: 1.21%CV-23.75%CV[c] (intra-assay) 5.91%CV-18.09%CV (inter-assay) No hook effect, dilutional linearity up to 1:2 661 736 (including MRD) Selectivity confirmed Stability (no apparent degradation) confirmed: For short term over 2 hours at RT upon storage at -80°C for 24 hours at RT and after 3 freeze/thaw cycles at -80°C	No	Module 4.2.2.1-1 ARGX-NC-044 *Method applied in:* ARGX-NC-043 (includes [redacted]35862), ARGX-NC-065
Cynomolgus monkey/serum	efgartigimod	200 to 15000 ng/mL for 100% serum[e]	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 1% LLOQ: 200 ng/mL for 100% serum[e] Accuracy: 83.28%-106.81% Precision: 1.54%CV-20.18 %CV (intra-assay) 12.51%CV-26.46%CV (inter-assay) No hook effect, dilutional linearity demonstrated up to 1:218 700 (including MRD) Stability confirmed: After 2 hours at RT upon storage at -80°C for 24 hours, and after 3 freeze/thaw cycles at -80°C		Module 4.2.2.1-2 ARGX-NC-002 *Method applied in*: ARGX-NC-092

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range from LLOQ to ULOQ	Type of Assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Determination of efgartigimod - validated bioanalytical PK assays							
Rat/serum	efgartigimod	25 to 800 ng/mL for 100% serum[e]	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 10% LLOQ: 25 ng/mL for 100% serum[e] Accuracy: 80.9%-119.9% Precision: ≤9.88%CV (intra-assay); 9.10%CV (inter-assay overall) Stability (no apparent degradation) confirmed: For long-term over 8 weeks or 12 months at ≤-70°C and after 1 or 3 freeze/thaw cycles	Yes	Module 4.2.2.1-3 [redacted] 34023 *Method applied in:* [redacted] 33981
Rat/serum	efgartigimod	250 to 8000 ng/mL for 100% serum	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a] **Re-validation** based on the method described in the line above ([redacted] 34023) – Transfer and Validation of an ELISA Method was done within the scope of the reproductive and developmental toxicity studies in rats	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 1% LLOQ: 250 ng/mL for 100% serum Accuracy: 92.8%-98.8% (inter-assay) Precision: ≤12.11%CV (intra-assay) ≤12.41%CV (inter-assay) No hook effect, dilutional linearity up to a 1:650 000 (including MRD of 100) Stability (no apparent degradation) confirmed: For short-term over 24 hours at RT or 4°C to 8°C and after 1 or 3 freeze/thaw cycles Stability (no apparent degradation) after 8 weeks of storage (at [redacted] µg/mL or [redacted] µg/mL efgartigimod) at -80°C and after 12 months of storage (at [redacted], [redacted], and [redacted] µg/mL efgartigimod) at -80°C, and after 1 month or 6 months of storage (low QC of [redacted] µg/mL and high QC of [redacted] µg/mL) at -80°C	Yes	Module 4.2.2.1-4 [redacted] 35991 *Method applied in and attached as Appendix in* [redacted] 35984, 35986, and 35989

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range from LLOQ to ULOQ	Type of Assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Rabbit/serum	efgartigimod	160 to 5560 ng/mL for 100% serum	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a] NOTE: Validation was done within the scope of the embryo-fetal developmental toxicity studies in rabbits.	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 1% LLOQ: 160 ng/mL for 100% serum Accuracy: 96.2%-106.0% (inter-assay) Precision: ≤12.14%CV (intra-assay) ≤11.29%CV (inter-assay) No hook effect, dilutional linearity up to 1:750000 (including MRD) Stability (no apparent degradation) confirmed: After 1 or 3 freeze/thaw cycles or after storage for 24 hours at RT or at 4°C to 8°C Stability (no apparent degradation) confirmed: After 8 weeks or 12 months of storage (at [redacted], [redacted], and [redacted] µg/mL efgartigimod) at -80°C and after 1 month or 6 months of storage (low QC of [redacted] µg/mL and high QC of [redacted] µg/mL) at -80°C	Yes	Module 4.2.2.1-5 [redacted]35992 *Method applied in and attached as Appendix in* [redacted]35988
Cynomolgus monkey/serum	efgartigimod	25 to 800 ng/mL for 100% serum[e]	Antibody sandwich ELISA	The principle of assay using Tecan Sunrise is described in the footnote.[a]	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 10% LLOQ: 25 ng/mL for 100% serum[e] Accuracy: 76.5%-116.3% Precision: ≤16.03%CV (intra-day) 9.67%CV (inter-day overall) Stability (no apparent degradation) confirmed: For long-term over 8 weeks or 3 months at -20°C and after 3 freeze/thaw cycles	Yes	Module 4.2.2.1-6 [redacted]31669 *Method applied in:* [redacted]32188, 31554

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range from LLOQ to ULOQ	Type of Assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Cynomolgus monkey/serum	efgartigimod	12.5 to 400 ng/mL for 100% serum[e]	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Reference batch: [redacted]/cell line [redacted] Matrix: 10% LLOQ: 12.5 ng/mL for 100% serum[e] Accuracy: 80.0%-120.8% Precision: ≤16.74%CV (intra-assay) 9.17%CV (inter-assay overall) Stability (no apparent degradation) confirmed: For long-term over 8 weeks or 12 months at ≤-20°C and after 1 or 3 freeze/thaw cycles Specificity (matrix effects) was not determined. Remark on ISR (part of [redacted] 33260), see footnote[d]	Yes	Module 4.2.2.1-7 [redacted] 33810 *Method applied in:* [redacted] 33260
Cynomolgus monkey/serum	efgartigimod	125 to 4000 ng/mL in 100% serum	Antibody sandwich ELISA	The principle of the assay is described in the footnote.[a]	Reference batch; [redacted]/Cell line [redacted] Matrix: 1% LLOQ: 125 ng/mL Accuracy: 79.9%-97.6% Precision: ≤12.6%CV (intra-assay) ≤4.1%CV (inter-assay) Selectivity confirmed No hook effect, dilutional linearity demonstrated up to 1:100 000 (including MRD) Stability (no apparent degradation) confirmed: At RT for 24 hours, after 5 freeze/thaw cycles at -20°C and -70°C, and long-term stability for at least 84 days at -20°C and -70°C	No	Module 4.2.2.1-8 AXU20112-20112X-C *Method applied in*: 0AGX1

%CV=coefficient of variation (=SD x 100%/mean); ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Fc=fragment, crystallized; GLP=Good Laboratory Practice; HQC=high quality control; HRP=horseradish peroxidase; Ig=immunoglobulin; ISR=incurred sample reanalysis; LLOQ=lower limit of quantification; LQC=low quality control; MQC=medium quality control; MRD=minimum required dilution; PC=positive control; PK=pharmacokinetics; QC=quality control; RT=room temperature; SD=standard deviation; TMB=3,3',5,5' tetramethylbenzidine; ULOQ=upper limit of quantitation; VHH=variable domain of a llama heavy chain-only antibody

[a] Principle of the serum PK and /urine PK assay: A microtiter plate was coated with 2D11-mFc, which is a chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding VHH clone 2D11 and aFc-tail. After blocking, samples were pipetted into the wells. After washing, the secondary antibody, an HRP-conjugated F(ab')2 anti-human IgG Fc specific was added to the wells. After washing, HRP bound in the complex was visualized by TMB substrate solution. After stopping, the enzymatic reaction with sulfuric acid, the intensity of the resulting color was determined colorimetrically at 450 nm. The color intensity was proportional to the concentration of efgartigimod in the sample.

[b] Principle of the serum PK and urine PK method: A microtiter plate was coated with 6D12, an anti-human Fc monoclonal antibody that was shown not to cross-react with cynomolgus monkey immunoglobulins. Detection occurred via a goat anti-human Fc antibody labeled with HRP. After washing, HRP bound in the complex was visualized by TMB substrate solution. After stopping the enzymatic reaction with sulfuric acid, the intensity of the resulting color was determined colorimetrically at 450 nm. The color intensity was proportional to the concentration of efgartigimod in the sample.

[c] Presumably due to pipette error when preparing HQC, intra-run was not repeated. ULOQ had 19.58%CV.

[d] Upon nonclinical data review in 2020 in preparation of the BLA, it was considered that the ISR step of the method validated in support of study [redacted]33260 (date of first dose was on [redacted] 20[redacted]) was not complying to the most recent standards as outlined in Guidance for Industry - Bioanalytical method validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, promulgated in May 2018. See Module 2.6.4.2.1 for assessment and discussion.

[e] In the original report, the values of the calibration range and LLOQ are reported as the in-assay concentration. In the tabulated overview, these values are converted to the 100% matrix concentration to be consistent across all reports.

2.6.5.2.B.　分析方法及びバリデーション試験：抗薬物抗体（ADA）

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range	Type of assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Determination of ADA - research ADA assays							
Mouse, rat, cynomolgus monkey	ADA directed against efgartigimod	NA	Various	Various, described as part of the respective study reports	NA (listed for completeness)	No	*Method described and applied in*: ARGX-NC-076, ARGX-NC-043 ([redacted]35862), ARGX-NC-078 ([redacted]30811), ARGX-NC-092 ([redacted]34856)
Determination of ADA - validated ADA assays							
Rat/ serum	ADA directed against efgartigimod	94 to 1500 ng/mL for 100% serum[c]	ACE Bridging ELISA format	The principle of the assay is described in the footnote. [a] Assay format included samples acidification step. PC antibody: Rat polyclonal antibody to efgartigimod, batch [redacted] (approximately 1.44 mg/mL) NC: 1% BSA/PBS + 10% rat blank serum, pooled from 30 different drug naïve animals	SCREENING assay: Normalization factor: 0.003 Sensitivity: 8.61 ng ADA/mL undiluted serum Specificity: Confirmed Matrix: 10% LLOQ:9.4 ng/mL (in 10% matrix) Precision: 2.87%CV-10.81%CV (intra-assay) 6.45%CV-6.87%CV (inter-assay) Linearity R^2: 1.000 Drug tolerance: Limit was 2 mg efgartigimod/mL in 11 ng ADA/mL for 100% matrix[c] CONFIRMATION assay: Specificity cut point: 9% inhibition at 2 mg efgartigimod/mL Precision: 1.75%CV-5.11%CV (inter-assay)	Yes	Module 4.2.2.1-9 [redacted]34024 *Method applied in:* [redacted]33981

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range	Type of assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Cynomolgus monkey/serum	ADA directed against efgartigimod	94 to 1500 ng/mL for 100% serum[c]	Bridging ELISA format	The principle of the assay is described in the footnote. [b] PC antibody: monkey polyclonal antibody to efgartigimod (approximately 1.86 mg/mL) NC: 1% BSA/PBS+10% monkey blank serum, pooled from 30 different drug naïve animals	SCREENING assay: Normalization factor: 0.011 Sensitivity: 38.31 ng ADA/mL undiluted serum Specificity: Confirmed Matrix: 10% LLOQ: 9.4 ng/mL (in 10% matrix) Precision: 2.67%CV-7.41%CV (intra-assay) 6.05%CV-7.84%CV (inter-assay) Linearity R^2: 0.997 Drug tolerance: Limit was 1 µg efgartigimod/mL in samples containing 49 ng ADA/mL for 100% matrix[c] CONFIRMATION assay: Specificity cut point: 11% inhibition at 0.1 mg efgartigimod/mL Precision: 0.35%CV-1.06%CV (inter-assay)	Yes	Module 4.2.2.1-10 [redacted]31667 *Method applied in:* [redacted]32188, [redacted]31554
Cynomolgus monkey/ serum	ADA directed against efgartigimod	188 to 6000 ng/mL for 100% serum	ACE Bridging ELISA format	The principle of the assay is described in the footnote. [a] Assay format included samples acidification step. PC antibody: monkey polyclonal antibody to efgartigimod (approximately 0.62 mg/mL) NC: 1% BSA/PBS+10% monkey blank serum, pooled from 30 different drug naïve animals	SCREENING assay: Normalization factor: 0.003 Sensitivity: 76.92 ng ADA/mL undiluted serum Specificity: Confirmed Matrix: 10% LLOQ: 18.8 ng/mL (in 10% matrix) Precision: 2.63%CV-8.11%CV (intra-assay) 7.60%CV-9.20%CV (inter-assay) Linearity R^2: 0.994 Drug tolerance: Limit was 20 µg efgartigimod/mL in samples containing 100 ng ADA/mL for 100% matrix[c] CONFIRMATION assay: Specificity cut point: 18% inhibition at 2 mg efgartigimod/mL Precision: 0.86%CV-6.07%CV (inter-assay)	Yes	Module 4.2.2.1-11 [redacted]33811 *Method applied in:* [redacted]33260

Species/ sample matrix	Analytes	Calibration range	Type of assay	Method used	Performance parameters	GLP	Location/ study number
Cynomolgus monkey/ serum	ADA directed against efgartigimod	No calibration curve included Low QC: 40 ng/mL Medium QC: 200 ng/mL High-QC: 625 ng/mL	ACE Bridging ELISA format	The principle of the assay is described in the footnote. [a] Assay format included samples acidification step. PC antibody: 2D11-hFc mAb (approximately 3.92 mg/mL) NC: cynomolgus monkey blank serum, pooled from 14 different drug naïve animals	SCREENING assay: Normalization factor: 1.34 (multiplicative) Sensitivity (LOD): 16.3 ng/mL in undiluted serum Precision: 3.5%-7.0% (intra-assay) 3.4%-8.0% (inter-assay) Drug tolerance: 18.3 µg/mL (100 ng/mL PC antibody) 146 µg/mL (500 ng/mL PC antibody) 338 µg/mL (1000 ng/mL PC antibody) CONFIRMATION assay: Confirmation cut point: 18% Precision: 0.1%-3.8% (intra-assay) 0.1%-4.7% (inter-assay)	No	Module 4.2.2.1-12 AXU19877-19877X-B *Method applied in*: 0AGX1

%CV=coefficient of variation (=standard deviation x 100%/mean); ACE=Affinity Capture Elution; ADA=antidrug antibody; BSA=bovine serum albumin; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Fc=fragment, crystallized; GLP=Good Laboratory Practice; hFc=humanized Fc; LLOQ=lower limit of quantification; LOD=limit of detection; mAb=monoclonal antibody; NA=not applicable; NC=negative control; PBS=phosphate buffered saline; PC=positive control; QC=quality control; R^2=coefficient of determination; TMB=3,3',5,5' tetramethylbenzidine

[a] Principle of the ADA assay: A sample was acidified to cleave test item from existing ADAs. This acidified sample was neutralized in a streptavidin plate coated with efgartigimod to capture the ADAs in the sample. The buffer and test item were removed from the ADAs by washing the wells. After this step, the ADAs were detached from the plate using a second acidification step. The acidified sample was incubated in a neutralizing buffer containing mastermix of biotinylated and digoxigenin-labelled efgartigimod. The complex forms, where the two efgartigimod compounds react with the ADA. These complexes were transferred to streptavidin coated plate where the biotin of the complex reacted with the streptavidin to immobilize the ADA complexes. After washing, an anti-digoxigenin-peroxidase conjugate was incubated in the plate. The conjugate attached to the digoxigenin. After washing, the plate substrate was pipetted in the wells. This substrate reacted with the peroxidase into a colored product. The reaction was subsequently stopped with acid. The color intensity was proportional to the concentration of ADA in the sample.

[b] Principle of the ADA assay: A microtiter plate was coated with efgartigimod. After blocking, the samples (i.e., PC, the NC, calibration samples, and the QCs) were added to the wells. After incubation, unbound antibody was removed by washing followed by addition and incubation of biotinylated efgartigimod. After removing the unbound antibody and washing a peroxidase-conjugated streptavidin was added and incubated on the plate. After removing the unbound conjugate by washing, the chromogenic substrate TMB was added and incubated. After stopping the enzymatic reaction with sulfuric acid, the intensity of the resulting color was determined colorimetrically at 450 nm (reference wavelength at 620 nm). The color intensity was proportional to the concentration of ADA in the sample.

[c] In the original report, the values of the calibration range and the drug tolerance limits are reported as the in-assay concentration. In the tabulated overview, these values are converted to the 100% matrix concentration to be consistent across all reports.

2.6.5.3.　薬物動態試験：　吸収：単回投与

2.6.5.3.A.　薬物動態試験：　マウス及びラット単回静脈内投与薬物動態試験

Basic PK After a Single Dose Across Rodent Species				**Test article: efgartigimod**		
Location	Module 4.2.1.1-5					
Study no.	ARGX-NC-076					
Species	**Mouse/C57BL/6**			**Rat/Wistar**		
Sex (M/F)/no. of animals:	4[a]	4[a]	4[a]	4[a]	4[a]	4[a]
Dose (mg/kg):	**2**	**20**	**100**	**2**	**20**	**100**
Feeding condition:	No data					
Vehicle/formulation:	No data					
Method of administration:	1x IV injection (bolus), administration volume NR					
Sample:	Serum					
Sampling time points	Once during pretreatment phase (day -3); Predose, 1, 24, 48, 96, 168, and 336 hours postdose					
Analyte:	efgartigimod					
Assay:	ELISA (research assay)					
PK parameters:	**Main study (days 1 to 14)**					
C_{max} (µg/mL)	24	275	1276	15	192	2268
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	1
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	22[b]	NC	NC	52[c]
t_{last} (h)	24.0[d]	48.0[d]	96.0[d]	24.0[d]	24.0[d]	336[d]

Basic PK After a Single Dose Across Rodent Species				**Test article: efgartigimod**		
Location	Module 4.2.1.1-5					
Study no.	ARGX-NC-076					
Species	**Mouse/C57BL/6**			**Rat/Wistar**		
Sex (M/F)/no. of animals:	4[a]	4[a]	4[a]	4[a]	4[a]	4[a]
Dose (mg/kg):	**2**	**20**	**100**	**2**	**20**	**100**
Additional Information:	In mice, C_{max} values of efgartigimod were dose-proportional. In rats, a higher C_{max} was observed in the high-dose group relative to the low- and medium-dose groups. A rapid serum clearance was seen directly after efgartigimod IV injection for all tested doses. Serum half-life ($t_{1/2}$) was determinable only for the 100 mg/kg dose group.					
The serum levels of efgartigimod in the single-dose studies appeared not to be significantly compromised by the development of an anti-efgartigimod antibody response.						

C_{max}=maximum observed concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; h=hour; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; M=male; NC=not calculable; no.=number; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{last}=time of last quantifiable concentration >LLOQ; t_{max}=time of C_{max}

[a] Sex not reported.
[b] $t_{1/2}$ is estimated based on curve data between days 2 and 4.
[c] $t_{1/2}$ is estimated based on curve data between days 4 and 14.
[d] t_{last} values taken from graph representing the last quantifiable serum concentration.

2.6.5.3.B.　薬物動態試験：　ウサギ及びサル単回静脈内投与薬物動態試験

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species					**Test article: efgartigimod**			
Location	Module 4.2.2.2-1				Module 4.2.1.1-6			
Study no.	ARGX-NC-043				ARGX-NC-078, Part 1			
Species	**Rabbit/New Zealand White**				**Monkey/Cynomolgus**			
Sex (M/F)/no. of animals:	3F	3F	3F		2F	2F	2F	2F
Dose (mg/kg):	**2**	**20**	**100**		**0.2**	**2**	**20**	**200**
Feeding condition:	Fed				Fasted			
Vehicle/formulation:	25 mmol/L sodium phosphate, 100 mmol/L sodium chloride, 150 mmol/L L-arginine HCl, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.7				Phosphate buffered saline			
Method of administration:	1x IV injection (slow bolus), 5 mL/kg (dose/ approximately 2 min)				1x IV infusion (3 hours), 36.36 mL/kg **Part 1:** single-dose phase			
Sample:	Serum				Serum			
Sampling time points	Predose (test day 1), at 1, 24, and 48 hours, 4, 7, and 14 days postdose				Day -3; predose and immediately, 2, 6, and 24 hours after end of infusion on days 1 and 2; 48 hours after end of infusion, 72 hours after end of infusion; and on days 6, 8, 11, 15, 18, 22, 25, and 29 postdose. However, time points used for PK calculation were limited to:			
					0.2	**2**	**20**	**200**
					ND	0, 2, 6, 24 hours	Days 1, 2, 3, 5	Days 1, 2, 3
Analyte:	efgartigimod							
Assay:	ELISA (qualified assay; refer to ARGX-NC-044)				ELISA (research assay)			

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species					**Test article: efgartigimod**			
Location	Module 4.2.2.2-1				Module 4.2.1.1-6			
Study no.	ARGX-NC-043				ARGX-NC-078, Part 1			
Species	**Rabbit/New Zealand White**				**Monkey/Cynomolgus**			
Sex (M/F)/no. of animals:	3F	3F	3F		2F	2F	2F	2F
Dose (mg/kg):	**2**	**20**	**100**		**0.2**	**2**	**20**	**200**
PK parameters:	**Main study (days 1 to 15; mean±SD)**				**Main study (days 1 to 29)**			
C_{max} (µg/mL)	26±1	296±43	1495±63	Remark: *First sampling time point: 1 h*	ND	24.5	307	3008
t_{max} (h)	1.00	1.00	1.00		ND	NR	NR	NR
$t_{1/2}$ (h)	49.5±4.3	46.3±8.8	37.0±4.2 [45.9±6.9]	[*Range of one-phase decay fit: Days 2-7.*]	ND	8.5	38.2	20.5
t_{last} (h)	96.0-168	168-336	336		ND	24.0[a]	120[a]	72.0[a]
CL (mL/h/kg)	NR	NR	NR		ND	NR	NR	NR
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL)	934±144	10281±1980	43424±1454		ND	NR	NR	NR
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	NR	NR	NR		ND	NR	NR	NR
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose (µg·h·kg/mL/mg)	NA	NA	NA		ND	NR	NR	NR
DPF	1.00	1.10	0.93		NA	NA	NA	NA

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species					**Test article: efgartigimod**			
Location	Module 4.2.2.2-1				Module 4.2.1.1-6			
Study no.	ARGX-NC-043				ARGX-NC-078, Part 1			
Species	**Rabbit/New Zealand White**				**Monkey/Cynomolgus**			
Sex (M/F)/no. of animals:	3F	3F	3F		2F	2F	2F	2F
Dose (mg/kg):	**2**	**20**	**100**		**0.2**	**2**	**20**	**200**
Additional information:	In rabbit, C_{max} and AUC values of efgartigimod increased linear with dose of efgartigimod. An accelerated clearance was seen in most animals as of day 7 after efgartigimod IV injection. Serum half-life ($t_{1/2}$) was approximately 45 hours.				Note that PK parameters of the 0.2 mg/kg group were not determined, given the low serum concentrations.			
The serum levels of efgartigimod in the single-dose studies appeared not to be significantly compromised by the development of an anti-efgartigimod antibody response.								

AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$=AUC from zero to infinity; CL=total clearance; C_{max}=maximum observed concentration; DPF=dose proportion factor [$AUC_{0\text{-}t\ last}$ (intermediate or high dose)/$AUC_{0\text{-}tlast}$ (low dose)]/[(intermediate or high dose)/(low dose)]; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; M=male; n=number of animals or samples; NA=not applicable; ND=not determined; no.=number; NR=not reported, PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=serum elimination half-life; t_{last}=time of last quantifiable concentration >LLOQ; t_{max}=time of C_{max}; w/v=weight per volume

[a] t_{last} values taken from Table 6-1 in the report (values used for calculation of parameters).

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species (Continued)									**Test article: efgartigimod**	
Location	Module 4.2.3.1-1								Module 4.2.2.2-2	
Study no.	[redacted]32188								ARGX-NC-092	
Species	**Monkey/cynomolgus**									
Sex (M/F)/no. of animals:	3+2M	3+2M	3+2M	3+2M	3+2F	3+2F	3+2F	3+2F	3M	3M
Dose (mg/kg):	**10**	**30**	**50**	**100**	**10**	**30**	**50**	**100**	**20**[a]	**20**[b]
Feeding condition:	Fed								Fed	
Vehicle/formulation:	0.9% saline solution								25 mmol/L sodium phosphate, 100 mmol/L sodium chloride, 150 mmol/L L-arginine HCl, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.7	
Method of administration:	1x IV infusion (2 hours), 5 mL/kg								1 x IV injection (dose/approx. 15 seconds), 1 mL/kg	
Sample:	Serum								Serum	
Sampling time points	Day 1 (n=5/sex/group): predose and at the end of infusion (C_{max}) Days 3 and 5 (n=5/sex/group): once daily (in the morning) Days 7, 9, 12, 15, 18, 21, 25, 29: during recovery period once daily (in the morning) (n=2/sex/group)								Day 1 (n=3/group): Predose and at 5 minutes, 2, 4, and 6 hours postdose Day 2: 24 hours post dose Days 3, 4, 6, 8, 11, 15, 18, 22, 25, and 29	
Analyte:	efgartigimod								efgartigimod (batches [redacted] and [redacted])	
Assay:	ELISA (validated assay; refer to [redacted]31669)								ELISA, qualified assay ARGX-NC-002	

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species (Continued)									**Test article: efgartigimod**	
Location	Module 4.2.3.1-1								Module 4.2.2.2-2	
Study no.	[redacted]32188								ARGX-NC-092	
Species	**Monkey/cynomolgus**									
Sex (M/F)/no. of animals:	3+2M	3+2M	3+2M	3+2M	3+2F	3+2F	3+2F	3+2F	3M	3M
Dose (mg/kg):	**10**	**30**	**50**	**100**	**10**	**30**	**50**	**100**	**20**[a]	**20**[b]
PK parameters:	**Main study (days 1 to 5; n=5/sex/group; mean±SD)**								**Main study (days 1 to 7/10; n=3/ group; mean±SD)**	
C_{max} (µg/mL)	192±16.3	629±141	931±70.2	1629 ±256	195±53.6	541±61.7	746±126	1408 ±288	638±84.4	554±37.6
t_{max} (h)	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	2.0±0.0	0.08 (0.08-0.08)	0.08 (0.08-0.08)
$t_{1/2}$ (h)	18.2± 0.758	17.3± 1.876	16.2± 0.930	20.1± 1.426	17.5± 1.363	18.1± 0.748	17.3± 1.047	18.2± 1.400	NA	NA
$t_{1/2,eff}$ (h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	42.8±7.20	44.7±1.96
$t_{1/2,z}$ (h)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	130±55.6	96.9±28.8
t_{last} (h)	96.0±0.0	96.0±0.0	96.0±0.0	96.0±0.0	96.0±0.0	96.0±0.0	96.0±0.0	96.0±0.0	NA	NA
CL (mL/h/kg)	1.92± 0.177	1.76± 0.330	1.96± 0.160	2.09± 0.249	1.94± 0.531	1.96± 0.208	2.33± 0.281	2.64± 0.520	2.11±0.230	1.86±0.272
$AUC_{0\text{-}96h}$ (µg·h/mL)	5151 ±481	17193 ±3354	25383 ±2076	46874 ±5235	5350 ±1559	15183 ±1579	21302 ±2708	38129 ±6883	8649±608[c]	9492±1045[c]
$AUC_{0\text{-}672h}$ (µg·h/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9484±959	10741 ±1744
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	5239 ±479	17453 ±3294	25680 ±2044	48247 ±5374	5435 ±1586	15472 ±1572	21648 ±2657	38804± 6835	9554±983	10916 ±1666

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species (Continued)									**Test article: efgartigimod**	
Location	Module 4.2.3.1-1								Module 4.2.2.2-2	
Study no.	[redacted]32188								ARGX-NC-092	
Species	**Monkey/cynomolgus**									
Sex (M/F)/no. of animals:	3+2M	3+2M	3+2M	3+2M	3+2F	3+2F	3+2F	3+2F	3M	3M
Dose (mg/kg):	**10**	**30**	**50**	**100**	**10**	**30**	**50**	**100**	**20**[a]	**20**[b]
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose (µg·h·kg/mL/mg)	524 ±47.9	582 ±110	514 ±40.9	483 ±53.8	543 ±159	516 ±52.4	433 ±53.1	388 ±68.4	NA	NA
DPF	1.00	1.11	0.99	0.91	1.00	0.95	0.80	0.71	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	125±20.9	127±6.52
	Recovery (days 1 to 29; n=2/sex/group; mean)									
C_{max} (µg/mL)	179	512	851	1415	188	448	979	1587	NA	NA
t_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	NA	NA
$t_{1/2,eff}$ (h)	22.8	24.7	26.0	28.2	21.3	34.5	27.5	28.1	NA	NA
t_{last} (h)	672	672	672	540	672	672	456	576	NA	NA
CL (mL/h/kg)	1.95	1.99	1.93	2.28	1.80	2.13	1.78	2.02	NA	NA
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL)	5138	15317	26025	43865	5573	14094	28101	49553	NA	NA
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	5138	15317	26025	43865	5573	14094	28104	49553	NA	NA
$AUC_{0\text{-}inf}$/dose (µg·h·kg/mL/mg)	514	511	521	439	557	470	562	496	NA	NA
DPF	1.00	0.99	1.01	0.85	1.00	0.84	1.01	0.89	NA	NA

Basic PK After a Single Dose Across Nonrodent Species (Continued)									**Test article: efgartigimod**	
Location	Module 4.2.3.1-1								Module 4.2.2.2-2	
Study no.	[redacted]32188								ARGX-NC-092	
Species	**Monkey/cynomolgus**									
Sex (M/F)/no. of animals:	3+2M	3+2M	3+2M	3+2M	3+2F	3+2F	3+2F	3+2F	3M	3M
Dose (mg/kg):	**10**	**30**	**50**	**100**	**10**	**30**	**50**	**100**	**20[a]**	**20[b]**
Additional information:	In monkey, C_{max} and AUC of efgartigimod showed a linear dose-related exposure. The serum levels of efgartigimod in the single dose studies appeared not to be significantly compromised by the development of an anti-efgartigimod antibody response as ADAs were not observed in all main study (Days 1-5) animals and only detected in some recovery animals (Day 1-29) with levels peaking toward the end of the recovery period.								Low concentrations of efgartigimod batches [redacted], originating from clone [redacted], and [redacted], originating from the new clone [redacted], are showing a highly similar PK profile. PK was not compromised by ADA development.	
The serum levels of efgartigimod in the single dose studies appeared not to be significantly compromised by the development of an anti-efgartigimod antibody response.										

approx.=approximately; ADA= antidrug antibody; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from time zero to time of the last quantifiable serum concentration >LOQ; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; DPF=dose proportion factor; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; IV=intravenous; LOQ=limit of quantification; M=male; n=number of animals or samples; NA=not applicable; no.=number; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2,eff}$=effective elimination half-life; $t_{1/2,z}$=terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable serum concentration >LOQ; t_{max}=time to reach C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady-state; w/v=weight per volume
Note: Values are arithmetic means (±SD) except median (min-max) for t_{max}.
[a] Clone [redacted]: Batch [redacted]
[b] Clone [redacted]: Batch [redacted]
[c] $AUC_{0\text{-}168h}$

2.6.5.4.　薬物動態試験：　吸収：反復投与

エフガルチギモドを反復静脈内投与したときの薬物動態試験については、以下の試験の一部として実施した。

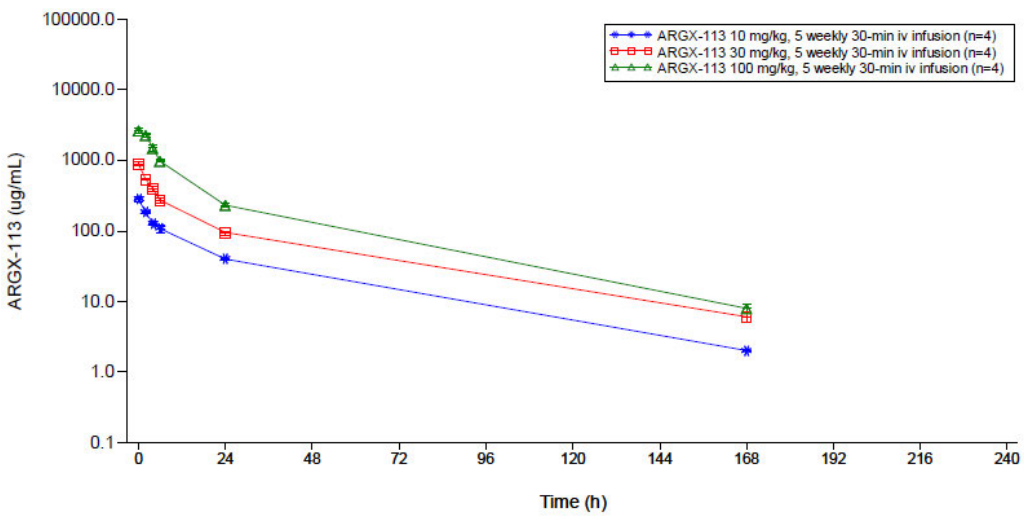
- ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験： 2.6.7.7A 項
- カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験：2.6.7.7B 項
- カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験： 2.6.7.7C 項
- ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：2.6.7.12 項
- ラット胚・胎児発生に関する試験：2.6.7.13A 項
- ウサギ胚・胎児発生に関する試験：2.6.7.13B 項
- ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験： 2.6.7.14 項

ラット及びカニクイザル反復静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクス概要については、2.6.7.3 項に示す。

2.6.5.4.A.　薬物動態試験：　サル反復静脈内投与薬物動態試験

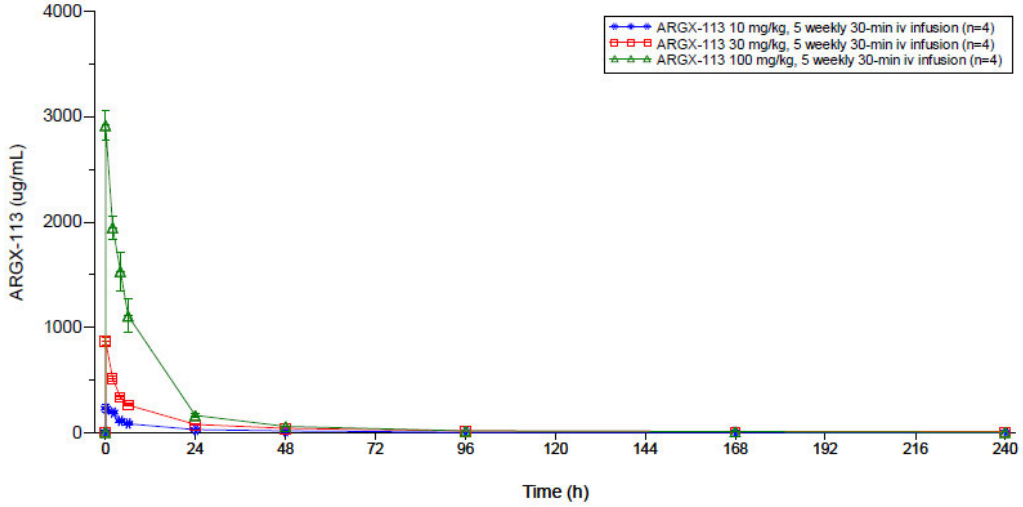
PK and Safety Pharmacology After 5 Weeks Dosing					**Test article: efgartigimod**	
Study no.	0AGX1		**Location**		Module 4.2.1.3-1	
Species:	**Monkey/cynomolgus**					
Sex (M/F)/number of animals:	2M	2M	2M	2F	2F	2F
Dose (mg/kg)/regimen	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/formulation:	25 mmol/L phosphate, 100 mmol/L sodium chloride, 150 mmol/L L-arginine hydrochloride, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.7					
Method of administration:	5 x IV infusions (0.5 hours), 5.3 mL/kg					
Analyte:	efgartigimod					
Assay:	ELISA (qualified assay; refer to AXU20112-20112X-C)					
Sampling time point:	Day 0 : once during the course of the day Day 1: 5 minutes, 2, 4, and 6 hours after end of infusion Day 2: 24 hours after end of infusion (on day 1) Days 8, 15, and 22: predose and 5 minutes and after end of infusion D29 : before dosing, 5 minutes, 2, 4, 6 hours after the end of the infusion, Day 30: 24 hours after end of infusion (on day 29) Days 31, 33, 36, and 39: once during the course of the day					
PK parameters:						
	Day 1					
C_{max} (µg/mL)	325	819	2675	238	947	2680
t_{max} (h)	0.580	0.580	0.580	0.575	0.580	1.56
t_{last} (h)	167	167	167	167	167	167
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	5282	12678	39938	5546	14705	39088

PK and Safety Pharmacology After 5 Weeks Dosing				**Test article: efgartigimod**		
Study no.	0AGX1		**Location**	Module 4.2.1.3-1		
Species:	**Monkey/cynomolgus**					
Sex (M/F)/number of animals:	2M	2M	2M	2F	2F	2F
Dose (mg/kg)/regimen	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL)	5279	12671	39927	5544	14698	39078
CL (mL/h/kg)	1.89	2.38	2.52	1.81	2.06	2.58
$t_{½,eff}$ (h)	32.8	29.8	24.2	30.8	32.1	25.6
	Day 29					
C_{max} (µg/mL)	261	861	2925	233	873	2905
C_{trough} (µg/mL)	2.65	5.72	3.52	2.82	8.04	6.04
t_{max} (h)	0.590	0.625	0.585	1.53	0.580	0.630
t_{last} (h)	240	241	240	241	241	241
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	3138	9250	26980	3185	10247	28982
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL)	3267	9701	27226	3441	10831	29383
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	4595	10536	23543	5284	12711	29818
CL (mL/h/kg)	3.54	3.28	3.79	3.67	2.96	3.47
$t_{½,eff}$ (h)	25.4	35.9	18.5	16.4	35.1	18.5
V_{ss} (mL/kg)	130	169	96.6	158	137	76.2
V_z (mL/kg)	217	369	298	304	261	359
DPF	1.00	0.98	0.86	1.00	1.07	0.91
R	0.595	0.725	0.690	0.580	0.695	0.740

PK and Safety Pharmacology After 5 Weeks Dosing					**Test article: efgartigimod**	
Study no.	0AGX1		**Location**		Module 4.2.1.3-1	
Species:	**Monkey/cynomolgus**					
Sex (M/F)/number of animals:	2M	2M	2M	2F	2F	2F
Dose (mg/kg)/regimen	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**
Pharmacokinetic profile (mean±SD):	**Day 1 (M+F pooled)**  					

PK and Safety Pharmacology After 5 Weeks Dosing				Test article: efgartigimod		
Study no.	0AGX1		**Location**	Module 4.2.1.3-1		
Species:	**Monkey/cynomolgus**					
Sex (M/F)/number of animals:	2M	2M	2M	2F	2F	2F
Dose (mg/kg)/regimen	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**

Day 29 (M+F pooled)



DPF (M+F pooled)

	Dose Proportion Factor (DPF) based on $AUC_{0\text{-}168h}$ normalized by the dose	
	ARGX-113 30 mg/kg relative to 10 mg/kg	ARGX-113 100 mg/kg relative to 10 mg/kg
Day 1	0.84	0.73
Day 29	1.03	0.89

PK and Safety Pharmacology After 5 Weeks Dosing					**Test article: efgartigimod**	
Study no.	0AGX1			**Location**	Module 4.2.1.3-1	
Species:	**Monkey/cynomolgus**					
Sex (M/F)/number of animals:	2M	2M	2M	2F	2F	2F
Dose (mg/kg)/regimen	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**
Additional information: ADA formation had no effect on PK profiles and exposure. Serum exposure increase was close to dose-proportionality with no observed accumulation.						

ADA=antidrug antibody; ARGX-113=efgartigimod; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}168h}$=AUC from time zero to 168 hours postdose; $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from time zero to time of the last quantifiable serum concentration >LOQ; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; C_{trough}=concentration at the end of dosing interval before the next dose administration; DPF=dose proportion factor; F=female; h=hour; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; LOQ=limit of quantification; M=male; n=number of animals or samples; NA=not applicable; no.=number; PK=pharmacokinetics; q7d=once weekly; R=accumulation ratio; SD=standard deviation; $t_{1/2,eff}$=effective elimination half-life; t_{last}=time of last quantifiable concentration >LLOQ; t_{max}=time of C_{max}; V_{ss}=volume of distribution at steady-state; V_z=volume of distribution

Note: Values are arithmetic means. Individual and mean data/sex/dose can be found on pages 119 to 139 in the report.

2.6.5.5.　薬物動態試験：　分布

実施せず。

2.6.5.6.　薬物動態試験：　たん白結合

実施せず。

2.6.5.7.　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物にエフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与したときの薬物動態試験については、以下の試験の一部として実施した。

- ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：2.6.7.12 項
- ラット胚・胎児発生に関する試験： 2.6.7.13.A 項
- ウサギ胚・胎児発生に関する試験：2.6.7.13.B 項
- ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験： 2.6.7.14 項

2.6.5.8.　薬物動態試験：　その他の分布試験

実施せず。

2.6.5.9.　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

実施せず。

2.6.5.10.　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

実施せず。

2.6.5.11.　薬物動態試験：　推定代謝経路

実施せず。

2.6.5.12.　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

実施せず。

2.6.5.13.　薬物動態試験：　排泄

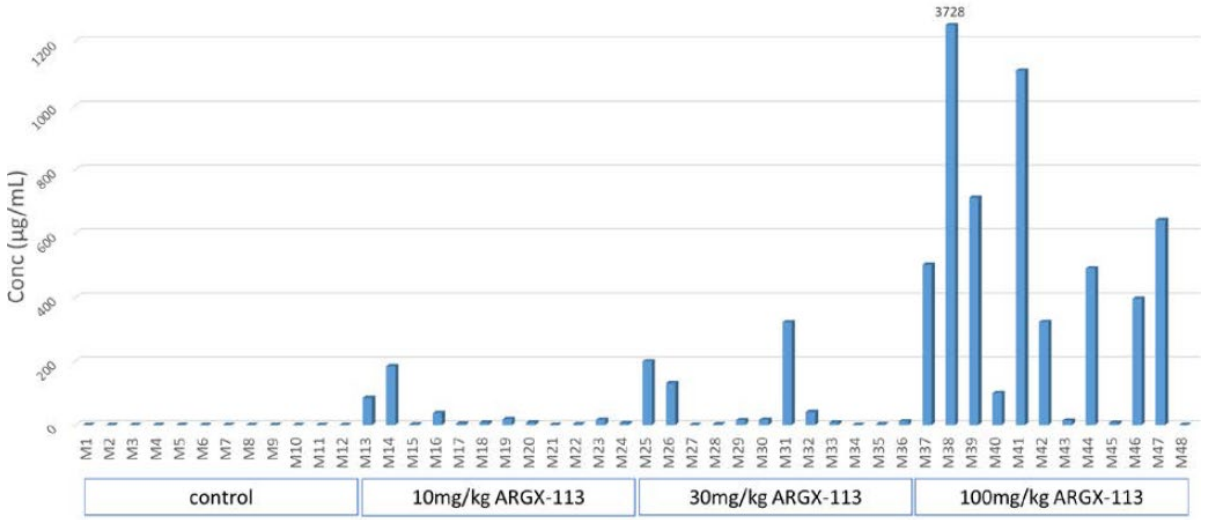
2.6.5.13.A.　薬物動態試験：　サルに単回投与したときの尿中排泄

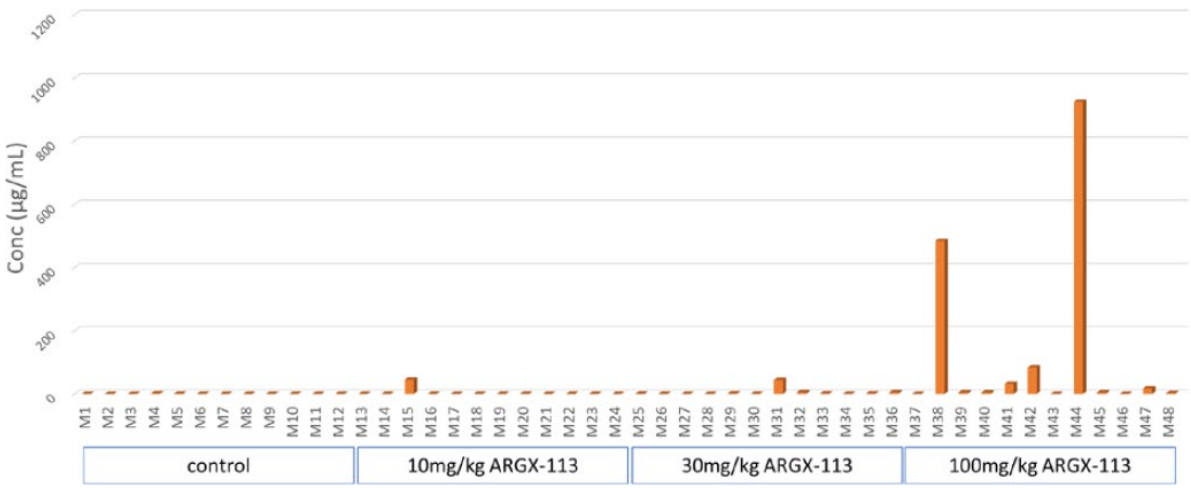
PK/PD After a Single Dose in Female Cynomolgus Monkeys							**Test article: efgartigimod**	
Study no.	ARGX-NC-078, Part 1 (including [redacted]30811)				**Location**		Module 4.2.1.1-6	
Species:	Monkey/cynomolgus							
Sex (M/F)/number of animals:	2F		2F		2F		2F	
Dose (mg/kg):	**0.2**		**2**		**20**		**200**	
Feeding condition:	Fasted. Due to the anesthesia for urine sampling, the first feeding was given at 3 pm. The second feeding was given at 5 pm.							
Vehicle/formulation:	Phosphate buffered saline							
Method of administration:	1x IV infusion (3 hours), 36.36 mL/kg							
Analyte:	efgartigimod							
Sampling time point:	Approx. 2 hours after the end of infusion							
Assay:	ELISA (partially qualified assay)							
Excretion route:	**Urine** (mean±SD of duplicate measurements)		**Urine** (mean±SD of duplicate measurements)		**Urine** (mean±SD of duplicate measurements)		**Urine** (mean±SD of duplicate measurements)	
Individual animal data at 2 hours after the end of infusion (µg/mL)	BLOQ	0.035±0.007	0.055± 0.007	0.56±0.028	0.725± 0.106	13.18± 0.389	7.085± 0.545	32.66± 2.150
Additional information: Urine samples were obtained in study [redacted]30811 performed at [redacted], [redacted], Germany. The analysis of the urine samples (10 samples, 30 aliquots) was the responsibility of argenx, Zwijnaarde, Belgium and results are therefore reported separately (ARGX-NC-078). At [redacted] a sufficient amount of urine was voided from the bladder of all animals catheterized under ketamine anesthesia during Part 1 (single-dose part) of the study. Urine was collected 2 hours after the end of infusion from 10 animals at approximately 11 am. Due to technical reasons for animal nos. 1 and 10, the urine sampling had to be performed by puncturing of the bladder. The urine of animal no. 2 (control group) was collected during urinating. Because of this, the time points of urine sampling were slightly delayed.								

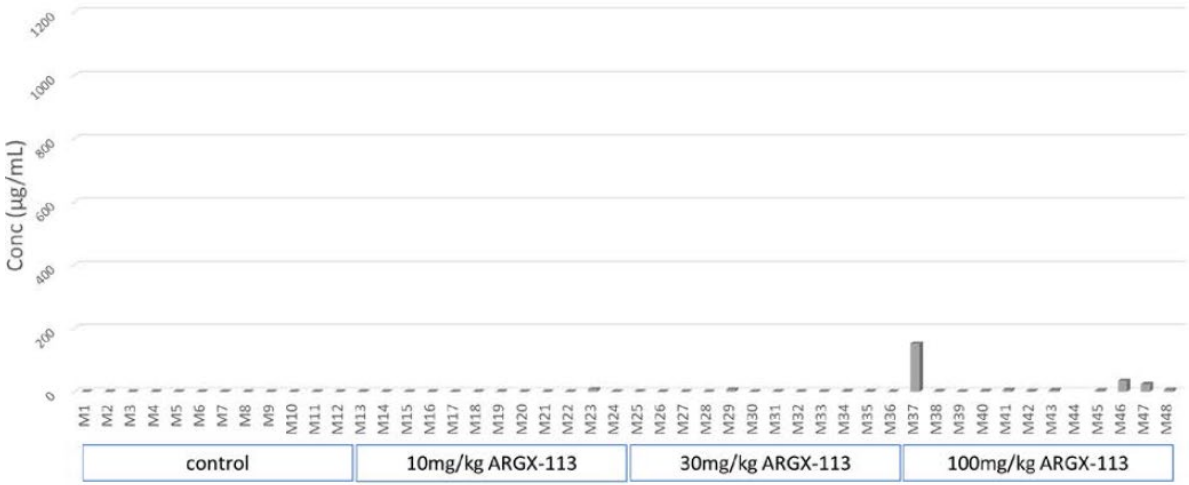
approx.=approximately; BLOQ=below limit of quantitation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; IV=intravenous; M=male; no.=number; PD=pharmacodynamics; SD=standard deviation

2.6.5.13.B. 薬物動態試験：　サルに反復投与したときの尿中排泄

26 Weeks + 8 Weeks Post-treatment Observation, Including Determination of Efgartigimod Levels In Urine			**Test article: efgartigimod**	
Study no.	ARGX-NC-012		**Location**	Module 4.2.2.5-1
Species:	Monkey/cynomolgus			
Sex (M/F)/number of animals:	48 animals included (n=4/sex/group); 16 recovery animals (n=2/sex/group)			
Dose (mg/kg)/ regimen:	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	
Feeding condition:	Fed			
Vehicle/formulation:	0.9% saline solution/25 mmol/L sodium phosphate, 100 mmol/L sodium chloride, 150 mmol/L arginine, 0.02% polysorbate 80, pH 6.7			
Method of administration:	IV (0.5-hour infusion) q7d, ie, in total 27 injections/animal, 5 mL/kg			
Analyte:	efgartigimod			
Sampling time point:	Immediately after the end of infusion on days 1, 85, 183, and end of recovery (day 239).			
Assay:	ELISA (partially qualified assay)			
Excretion profile:	**efgartigimod urine concentrations per monkey -**			

26 Weeks + 8 Weeks Post-treatment Observation, Including Determination of Efgartigimod Levels In Urine			**Test article: efgartigimod**
Study no.	ARGX-NC-012	**Location**	Module 4.2.2.5-1
Species:	Monkey/cynomolgus		
Sex (M/F)/number of animals:	48 animals included (n=4/sex/group); 16 recovery animals (n=2/sex/group)		
Dose (mg/kg)/ regimen:	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**
On Day 1			

26 Weeks + 8 Weeks Post-treatment Observation, Including Determination of Efgartigimod Levels In Urine			**Test article: efgartigimod**	
Study no.	ARGX-NC-012		**Location**	Module 4.2.2.5-1
Species:	Monkey/cynomolgus			
Sex (M/F)/number of animals:	48 animals included (n=4/sex/group); 16 recovery animals (n=2/sex/group)			
Dose (mg/kg)/ regimen:	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**	
On Day 85				

26 Weeks + 8 Weeks Post-treatment Observation, Including Determination of Efgartigimod Levels In Urine			**Test article: efgartigimod**
Study no.	ARGX-NC-012	**Location**	Module 4.2.2.5-1
Species:	Monkey/cynomolgus		
Sex (M/F)/number of animals:	48 animals included (n=4/sex/group); 16 recovery animals (n=2/sex/group)		
Dose (mg/kg)/ regimen:	**10/q7d**	**30/q7d**	**100/q7d**
On Day 183			

Additional information:

Urine samples (approximately 1 mL/occasion) were obtained in study [redacted]33260 at 4 occasions at [redacted], Germany. The analysis of the urine samples (in total 159 samples, i.e., one sample less as animal no. 44 did not excreted urine at Day 183 time-point) was the responsibility of argenx, Zwijnaarde, Belgium and results are therefore reported separately (ARGX-NC-012). Samples from the end of the recovery period (Day 239) were not analyzed.

ARGX-113=efgartigimod; Conc=concentration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; IV=intravenous; Male=male; n=number of animals or samples; no.=number; q7d=once weekly

2.6.5.14.　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

実施せず。

2.6.5.15.　薬物動態試験：　薬物相互作用

実施せず。

2.6.5.16.　薬物動態試験：　その他

実施せず。