

審議結果報告書

令和6年3月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ウィフガート点滴静注400mg
[一般名] エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
[申請者名] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和5年6月13日

[審議結果]

令和6年2月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 6 年 2 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ウィフガート点滴静注 400 mg
[一般名] エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 13 日
[剤形・含量] 1 バイアル (20 mL) 中にエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 400 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 554 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

慢性特発性血小板減少性紫斑病

(下線部追加)

[用法及び用量]

<全身型重症筋無力症>

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

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

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

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和5年11月13日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ウィフガート点滴静注 400 mg
[一般名] エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和5年6月13日
[剤形・含量] 1バイアル (20 mL) 中にエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 400 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

- 全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に
限る)
 一次性免疫性血小板減少症

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

<全身型重症筋無力症>

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

<一次性免疫性血小板減少症>

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

(下線部今回追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	47
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	47

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

特発性血小板減少性紫斑病は、血小板膜糖タンパク質に対する自己抗体が産生され、血小板や巨核球に結合した結果、脾臓マクロファージによる貪食・破壊の亢進、巨核球での血小板産生低下等により血小板減少を来す後天性の自己免疫疾患である。欧米では、一次性免疫性血小板減少症の疾患名が浸透している (Blood 2009; 113: 2386-93)。

本薬は、argenx BV (ベルギー) により創製された、FcRn との親和性を高めたヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであり、Fc フラグメントの CH2 及び CH3 ドメインのアミノ酸残基が改変されている。本薬は、FcRn に結合して、内因性 IgG と FcRn の結合を阻害し、内因性 IgG のリサイクルを阻害することで、リソソームでの内因性 IgG の分解を促進させ、IgG 濃度を一過性に低下させる。本邦において、本薬は 2022 年 1 月に「全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」の効能・効果で承認され、海外では 2023 年 10 月時点で欧米を含む 7 つの国又は地域で全身型重症筋無力症の治療を適応として承認されている。

今般、国際共同第Ⅲ相試験の成績等に基づき、一次性免疫性血小板減少症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。海外では、一次性免疫性血小板減少症に係る効能・効果に関して、2023 年 10 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本薬は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を予定される効能又は効果として、令和 4 年 12 月 16 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R4 薬) 第 554 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、非臨床試験及び臨床試験において、市販製剤に用いられる既承認原薬と異なる製造方法で製造した原薬、又は当該原薬を用いた製剤が使用されていることから、「品質に関する資料」として、既承認原薬及び市販製剤と非臨床試験及び臨床試験で使用された原薬及び製剤との同等性/同質性評価に係る資料が提出されている。当該資料について審査を行った結果、特段の問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウス血小板数減少モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

抗 CD41 抗体の投与により誘導された血小板数減少に対する本薬の抑制作用を検討する目的で、雄性マウス (各群 10 例) に、試験 1~3 日目に抗 CD41 抗体が腹腔内投与され、本薬 (約 50 mg/kg)、野生型 Fc (約 50 mg/kg)、IgG (約 1 g/kg) 又は溶媒 (PBS) が抗 CD41 抗体の初回投与 24 時間前及び試験 2 日目に静脈内投与された。試験 2、3 及び 4 日目に血小板数のベースラインからの変化率が評価された結果、試験 3 日目以降、本薬群で、野生型 Fc 群及び溶媒群と比較して血小板数減少の抑制が認められ、抑制の程度は IgG 群と同程度であった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、一次性 ITP に対する本薬の薬理作用について、以下のように説明した。一次性 ITP における血小板数の減少は、病原性 IgG 自己抗体が血小板及びその前駆細胞である巨核球上の膜糖タンパク質

に結合することにより、マクロファージによる血小板貪食が亢進し、巨核球での血小板産生が低下することで生じると考えられている (Br J Haematol 2009; 146: 585-96、Cleve Clin J Med 2011; 78: 358-73 等)。内因性 IgG の輸送及び恒常性維持には FcRn が寄与していることが知られているが (J Clin Invest 2018; 128: 4372-86)、本薬は、ヒト野生型 Fc フラグメントと比較してヒト FcRn との結合親和性が高いこと、及び内因性 IgG 濃度の低下作用を有することが示されており (「ウィフガート点滴静注 400 mg」審査報告書 (令和 3 年 11 月 17 日) 参照)、マウス血小板数減少モデルを用いた検討では、本薬の血小板数の減少抑制作用が示された。以上より、本薬は内因性 IgG と FcRn の結合を競合的に阻害し、IgG 分解を促進して内因性 IgG 濃度を低下させることで、一次性 ITP における血小板数減少に対する抑制作用を示すと考えられる。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の FcRn に対する阻害作用を介した内因性 IgG 濃度の低下作用により一次性 ITP における血小板数減少の改善が期待できるものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第Ⅱ相試験 (1603 試験) で使用された製剤は、市販製剤及び国際共同第Ⅲ相試験 (1801 試験及び 1803 試験) で使用された製剤とは異なる細胞株から調製された原薬を用いた製剤であり、細胞株の変更前後で製剤の同等性/同質性が確認されている (「ウィフガート点滴静注 400 mg」審査報告書 (令和 3 年 11 月 17 日) 参照)。また、1801 試験及び 1803 試験の一部では、市販製剤と製造スケール等が異なる製剤が用いられたが、当該製剤と市販製剤との同等性/同質性は確認されている。

本薬の血清中濃度は ELISA により測定され、定量下限は 200 又は 300 ng/mL であった。血清中の本薬に対する ADA は ELISA により測定され、ADA の検出感度は 25.0~100 ng/mL であった。また、血清中の本薬に対する中和抗体は電気化学発光免疫測定法により測定され、検出感度は 1.17 µg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1603 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 3 月~2019 年 5 月)

本試験は、二重盲検比較期及び二重盲検比較期に再発¹⁾した患者を対象とした非盲検投与期から構成された。二重盲検比較期において、一次性 ITP 患者に本薬 5 又は 10 mg/kg を週 1 回 2 時間以上かけて 3

¹⁾ 最長 21 週間の追跡期間中に、①血小板数が 30,000/µL 未満に減少した場合、又は②血小板数が一度も 30,000/µL 以上に達しない場合

週間反復静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 1、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の経時的推移は表 2 のとおりであった。

表 1：本薬を反復静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	投与回数 (回目)	C _{trough} ^a (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-168h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5	13	1	5.262±2.473	127.7±49.22 ^c	2.46 ^c	4528±1239 ^c	—
	13	2	5.845±2.022	122.8±53.98	2.47	4719±1755	—
	13	3	7.041±2.776	95.61±27.42	2.50	4460±1462	—
	13	4	6.265±3.044	121.7±37.80	2.50	4887±1325	127.7±35.99
10	13	1	8.143±2.074	194.7±39.96 ^c	2.38 ^c	8299±1737 ^c	—
	13	2	9.353±3.759 ^c	175.5±27.20 ^c	2.38 ^d	7420±843.7 ^d	—
	13	3	12.92±4.903 ^d	155.0±35.58 ^c	2.33 ^c	7226±1601 ^e	—
	13	4	10.92±5.723 ^d	194.6±45.68 ^d	2.38 ^e	8491±1695 ^c	124.3±47.43 ^f

a：投与から 7 日後（次回投与前）に測定、b：中央値、c：12 例、d：11 例、e：10 例、f：9 例、—：算出せず

表 2：血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) ^a の経時的推移

測定時点 (投与開始後)	本薬 5 mg/kg 群	本薬 10 mg/kg 群	プラセボ群
1 週後	-36.0±10.09 [13]	-41.3±10.26 [13]	-0.1±14.30 [12]
2 週後	-51.1±10.24 [13]	-55.6±8.43 [12]	3.5±11.43 [12]
3 週後	-53.4±10.51 [12]	-60.8±6.26 [11]	0.8±13.87 [11]
4 週後	-57.2±9.31 [12]	-60.2±8.78 [10]	1.8±12.68 [12]
6 週後	-36.3±13.79 [11]	-31.2±20.86 [9]	5.2±11.52 [10]
8 週後	-22.2±18.07 [9]	-14.2±20.79 [8]	6.6±14.94 [8]
10 週後	-17.1±16.51 [9]	0.9±23.03 [9]	1.7±10.52 [8]

平均値±標準偏差 [例数]

a：ベースラインの血清中総 IgG 濃度は、本薬 5 mg 群で 9915.4±3202.48 µg/mL、本薬 10 mg 群で 10581.5±5127.59 µg/mL、プラセボ群で 11669.2±2447.26 µg/mL

二重盲検比較期において、ADA 陽性例²⁾の割合は、本薬 5 mg/kg 群で 6/13 例、本薬 10 mg/kg 群で 3/13 例であった。なお、中和抗体は評価されなかった。

6.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2019 年 12 月～2022 年 2 月）

慢性及び持続性³⁾ 一次性 ITP 患者に、本薬 10 mg/kg を 1 回 1 時間以上かけて 24 週間反復静脈内投与した。投与頻度は、週 1 回で投与開始し、投与 4 週後以降 15 週後までは血小板数等に基づき週 1 回又は 2 週に 1 回に調節可能とされ、投与 16 週後以降 23 週後までは投与 15 週後又は最後に治験薬の投与を受けた来院時の投与頻度で固定して投与することとされた。本薬の PK パラメータは表 3、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の経時的推移は表 4 のとおりであった。

2) 本薬投与前に ADA が認められず、かつ本薬投与後に ADA が認められた患者（treatment-induced ADA 陽性例）、及び本薬投与前に ADA が認められ、かつ本薬投与後に ADA 力価が投与前から 4 倍以上増加した患者（treatment-boostered ADA 陽性例）

3) 持続性：診断から 3 カ月以上 12 カ月以下、慢性：診断から 12 カ月超

表 3：本薬を反復静脈内投与したときの PK パラメータ

投与頻度	測定時点 (投与開始後)	日本人		外国人	
		C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
週 1 回	初回投与	—	222±47.6 [5]	—	230±85.1 [74]
	1 週後	6.53±2.40 [5]	247±83.6 [5]	10.6±5.84 [63]	230±72.1 [74]
	2 週後	8.03±3.22 [4]	223±62.8 [4]	12.6±7.24 [62]	235±64.4 [68]
	3 週後	10.7±3.22 [4]	212±62.6 [5]	17.9±30.4 [59]	254±126 [71]
週 1 回	16 週後	6.07, 7.99 ^a [2]	148, 235 ^a [2]	12.1±7.31 [50]	235±58.6 [52]
	17 週後	5.00, 14.3 ^a [2]	150, 256 ^a [2]	12.1±7.81 [48]	232±61.4 [50]
	18 週後	6.44, 9.80 ^a [2]	158, 264 ^a [2]	12.9±7.75 [47]	243±57.5 [50]
	19 週後	6.92, 8.50 ^a [2]	150, 287 ^a [2]	13.0±8.84 [45]	229±95.6 [46]
	20 週後	7.39 ^a [1]	163 ^a [1]	17.0±30.2 [40]	220±64.6 [45]
	21 週後	7.70 ^a [1]	158, 343 ^a [2]	13.0±7.93 [40]	232±48.6 [45]
	22 週後	7.59, 15.0 ^a [2]	188, 208 ^a [2]	12.2±7.80 [47]	229±68.1 [49]
	23 週後	4.67, 7.09 ^a [2]	162, 174 ^a [2]	12.8±8.41 [43]	249±102 [43]
2 週に 1 回	16 週後	—	—	2.47, 9.13 ^a [2]	281±66.6 [3]
	17 週後	2.52 ^a [1]	305 ^a [1]	2.86±0.532 [4]	220±35.6 [5]
	18 週後	—	—	2.71±1.91 [3]	184, 221 ^a [2]
	19 週後	3.01 ^a [1]	275 ^a [1]	2.88±0.918 [3]	395±325 [4]
	20 週後	—	—	2.56±1.71 [3]	192±18.6 [4]
	21 週後	2.63 ^a [1]	299 ^a [1]	3.37±1.57 [3]	256±48.1 [4]
	22 週後	—	—	2.57±1.46 [4]	164±8.18 [4]
	23 週後	3.10 ^a [1]	270 ^a [1]	3.01±1.06 [4]	219±35.3 [4]

平均値±標準偏差 [例数]、a：個別値、—：算出せず

表 4：血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) ^a の経時的推移

投与頻度	測定時点 (投与開始後)	日本人	外国人
週 1 回	1 週後	−35.836±7.0298 [5]	−40.110±6.4747 [72]
	2 週後	−55.224±4.8170 [5]	−52.281±29.7261 [68]
	3 週後	−59.537±8.5575 [5]	−55.238±49.9643 [69]
週 1 回又は 2 週に 1 回	4 週後	−61.752±2.6643 [4]	−59.969±30.1504 [60]
	8 週後	−68.869±5.1539 [4]	−61.398±30.0113 [60]
	12 週後	−71.448±2.0058 [3]	−62.201±29.1436 [54]
週 1 回	16 週後	−72.273, −71.612 ^b [2]	−65.784±13.4645 [55]
	17 週後	−72.079, −70.696 ^b [2]	−65.733±14.3269 [51]
	19 週後	−72.430, −69.645 ^b [2]	−61.485±29.3806 [47]
	21 週後	−72.011, −64.603 ^b [2]	−61.206±23.4028 [46]
2 週に 1 回	23 週後	−71.091, −70.444 ^b [2]	−63.619±21.1350 [44]
	17 週後	−64.017 ^b [1]	−65.682±5.3249 [4]
	19 週後	−64.017 ^b [1]	−64.226±9.9290 [3]
	21 週後	−63.285 ^b [1]	−61.679±10.1963 [4]
	23 週後	−56.485 ^b [1]	−63.852±9.3508 [4]

平均値±標準偏差 [例数]

a：ベースラインの血清中総 IgG 濃度は、日本人で 8296±9858 µg/mL、外国人で 10380±30980 µg/mL、

b：個別値

ADA 陽性例²⁾ の割合は、3.5% (3/86 例) であった。中和抗体陽性例の割合は、1.2% (1/85 例) であった。

6.2.3 母集団 PK 解析 (CTD 5.3.3.5-4)

一次性 ITP 患者を対象とした 1801 試験から得られた血清中本薬濃度データ (3320 点、86 例) を用いて、母集団 PK 解析を実施した (NONMEM Version 7.5.0)。解析対象集団の主な背景因子とその内訳について、性別は女性 47 例/男性 39 例、人種は白人 80 例/アジア人 5 例 (いずれも日本人) /その他 1

例、副腎皮質ステロイドの併用はあり 14 例／なし 72 例、体重（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）は 77.6 [36.7, 136] kg、eGFR は 96.8 [30.8, 137] mL/min/1.73 m²、アルブミンは 45 [31, 53] g/L、ALP は 73.5 [27, 155] U/L であった。

本解析では、健康被験者及び重症筋無力症患者の臨床試験のデータから構築した母集団 PK モデルを基本モデルとして使用し、ITP 患者から得られたデータを用いて基本モデルを更新した。基本モデルでは、本薬の PK は 2 つの末梢コンパートメント（V2 及び V3）及び中枢コンパートメント（V1）からの消失（CL）を仮定した 3-コンパートメントモデルで記述された。モデル更新の結果、基本モデルに組み込まれていた共変量効果（CL、V1、V2 及び V3 に対する体重の影響、CL に対する eGFR の影響、V1 に対する性別の影響、並びに CL に対するアルブミンの影響）のうち、CL に対するアルブミンの影響は、最終モデルから除外された。

最終モデルを用いた検討の結果、AUC_{ss} は、eGFR が 96.8 mL/min/1.73 m²（中央値）の患者と比較して、56.1 mL/min/1.73 m²（5 パーセンタイル値）の患者で 26.7% 高く、127.3 mL/min/1.73 m²（95 パーセンタイル値）の患者で 11.2% 低いと推定され⁴⁾、体重が 77.6 kg（中央値）の患者と比較して、46.9 kg（5 パーセンタイル値）の患者で 19.5% 低く、113.0 kg（95 パーセンタイル値）の患者で 17.6% 高いと推定された。性別は、本薬の PK パラメータに対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

6.2.4 母集団 PK/PD 解析 (CTD 5.3.3.5-4)

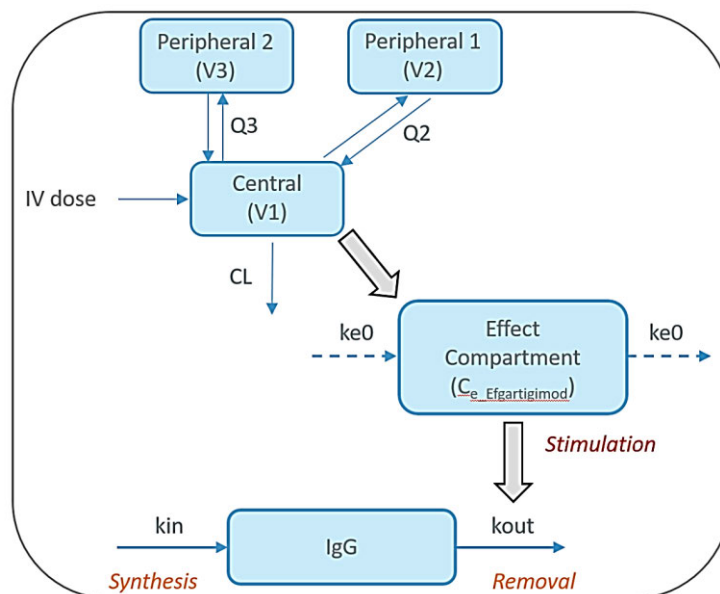


図 1：母集団 PK/PD モデルの概要

V1：中心コンパートメントの分布容積、V2：第2コンパートメントの容積、V3：第3コンパートメントの容積、Q2：V1-V2間の移行クリアランス、Q3：V1-V3間の移行クリアランス、CL：本薬の全身クリアランス、C_{e_Efgartigimod}：薬効コンパートメントにおける本薬濃度、IgG：血清中総IgG、k_{eo}：薬効コンパートメントの平衡速度定数、k_{in}：血清中総IgGの生成速度定数、k_{out}：血清中総IgGの消失速度定数

一次性 ITP 患者を対象とした 1801 試験から得られた血清中本薬濃度及び血清中総 IgG 濃度データ（2487 点、131 例）を用いて、母集団 PK/PD 解析を実施した（NONMEM Version 7.5.0）。解析対象集団の主な背景因子とその内訳について、性別は女性 71 例／男性 60 例、人種は白人 121 例／アジア人 8 例

⁴⁾ 体重は、中央値である 77.6 kg に固定された。

(いずれも日本人) / その他 1 例 / 不明 1 例、副腎皮質ステロイドの併用はあり 22 例 / なし 109 例、体重 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) は 76.4 [36.7, 136] kg、eGFR は 93.4 [30.8, 137] mL/min/1.73 m²、アルブミンは 45 [31, 53] g/L、ALP は 72 [27, 161] U/L、AST は 18 [9, 34] U/L であった。

本解析では、健康被験者及び重症筋無力症患者の臨床試験のデータから構築した母集団 PK/PD モデルを基本モデルとして使用し、ITP 患者から得られたデータを用いて基本モデルを更新した。基本モデルでは、本薬投与後の血清中総 IgG 濃度の変化は薬効コンパートメントを介した間接反応モデルで記述され、薬効コンパートメントにおける本薬濃度 ($C_{e_Efgartigimod}$) と血清中総 IgG の消失速度定数 (k_{out}) の関係が E_{max} 及び EC_{50} をパラメータとして含む最大薬効モデルによりモデル化された (図 1)。モデル更新の結果、基本モデルに含まれていた共変量効果 (ベースラインの血清中総 IgG 濃度に対する ALP、人種及び副腎皮質ステロイドの併用の影響、 k_{out} に対する AST の影響、並びに EC_{50} に対する体重の影響) のうち、最終モデルでは、ベースラインの血清中総 IgG 濃度に対する副腎皮質ステロイドの併用の影響のみが考慮された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 1801 試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、1801 試験における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

本薬は、IgG を減少させることによる血小板数の増加を目的とした薬剤であるため、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率を指標として用法・用量を設定した。なお、本薬投与後の血清中総 IgG 濃度と血小板数の変化の関係を記述するモデルを 1603 試験のデータから構築したが、血小板数の個体間変動が大きかったことに加え、1603 試験のデータからでは当該個体間変動を十分に説明することは困難であったことから、血小板数の変化のシミュレーションに基づき 1801 試験における本薬の用法・用量を設定することには限界があると考えた。

1603 試験において本薬を週 1 回 3 週間投与したとき、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下率は、本薬 5 mg/kg 投与時と比較して 10 mg/kg 投与時で大きく、本薬 5 及び 10 mg/kg とともに安全性及び忍容性は良好であった (表 2 及び「7.1 海外第 II 相試験」の項参照)。そのため、1801 試験の検討用量として、より大きな臨床効果が期待できる本薬 10 mg/kg を選択した。また、一次性 ITP は慢性疾患であることから、長期投与時にはより少ない投与頻度を選択できるよう、患者ごとの治療に対する反応 (血小板数等) に応じて 2 週に 1 回に調節可能な規定とした。

1801 試験における用法・用法の妥当性を裏付けるために、健康被験者の臨床試験のデータから構築した母集団 PK/PD モデルを使用し、4 つの用法・用量で本薬を 26 週間反復静脈内投与したときの血清中総 IgG 濃度をシミュレーションした (図 2)。本薬 10 mg/kg を週 1 回投与したときの血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下率は、本薬 5 mg/kg 週 1 回投与時と比較して大きかった。本薬 10 mg/kg の投与頻度を 2 週に 1 回に減らした場合、定常状態における血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大低下率は本薬 5 mg/kg 週 1 回投与と同程度であった。1603 試験では本薬 5 mg/kg 週 1 回投与と本薬 10 mg/kg 週 1 回投与のいずれでも完全奏効⁵⁾を達成した患者が認められたことから (表 6)、投与開始 4 週後以降に、患者ごとの血小板数及び臨床症状に応じて投与頻度を 2 週に 1 回に変更した場合も、血小板数増加の維持が期待できる場合があると考えた。

⁵⁾ 7 日間以上の間隔をあけて測定した血小板数が 2 回連続して 100,000/ μ L 以上で、かつ出血がない

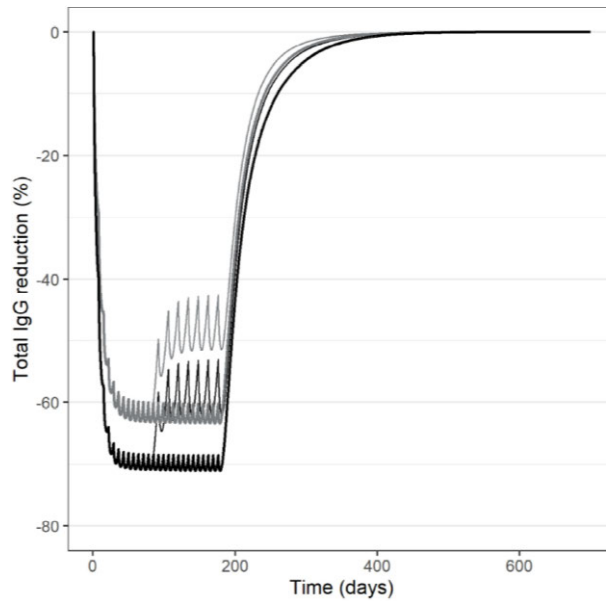


図 2：本薬を 26 週間反復静脈内投与したときの
血清中総 IgG 濃度のベースラインからの低下率の推移

灰色太線：本薬 5 mg/kg を週 1 回投与、
 黒色太線：本薬 10 mg/kg を週 1 回投与、
 灰色実線：本薬 5 mg/kg を最初の 12 週間は週 1 回、その後 7 回は 2 週に 1 回投与、
 黒色実線：本薬 10 mg/kg を最初の 12 週間は週 1 回、その後 7 回は 2 週に 1 回投与

機構は、本薬に期待される有効性は血小板数減少の改善であるものの、1801 試験の計画時点では血小板数の変化に基づき本薬の用法・用量を検討することに限界があった旨の申請者の説明は理解でき、本薬の作用機序を踏まえると 1801 試験における本薬の検討用法・用量を血清中総 IgG 濃度のベースラインからの低下率に基づき設定したことに一定の合理性はあると考える。

6.R.2 PK 及び PD の国内外差について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。PK について、1801 試験で本薬 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与したとき（投与開始後最初の 3 週間及び投与頻度固定期間（投与 16 週後以降 23 週後まで））の PK パラメータの平均値の推移は、日本人及び外国人集団で、それぞれ C_{max} が 163～251 $\mu\text{g/mL}$ 及び 220～254 $\mu\text{g/mL}$ 、 C_{trough} が 5.88～11.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 10.6～17.9 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内であり（表 3）、集団間で類似していた。また、母集団 PK 解析（「6.2.3 母集団 PK 解析」の項参照）により推定された PK パラメータの中央値 [90%CI] は、日本人及び外国人集団で、それぞれ $C_{max,ss}$ が 197 [172, 223] 及び 230 [222, 237] $\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{trough,ss}$ が 8.55 [7.05, 10.05] 及び 11.22 [10.10, 12.34] $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{ss} が 4780[4584, 4975] 及び 6186[5860, 6513] $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。日本人集団における曝露量 (AUC_{ss}) が外国人集団より低かったことについては、以下の理由から、主に体重の違いに起因するものと考えた。

- 1801 試験のデータに基づく母集団 PK 解析（「6.2.3 母集団 PK 解析」の項参照）では、本薬を体重換算用量で投与したときの曝露量は体重が軽いほど低値になる傾向が推定されていること
- 1801 試験において、本薬を投与された日本人被験者の体重 (47.3 kg (中央値、以下同様)) は外国人被験者の体重 (78.0 kg) よりも軽く、体重が同程度の患者同士で比較した場合には、日本人と外国人の間で AUC_{ss} の推定値に大きな違いは認められなかったこと

- 健康被験者及び重症筋無力症患者の臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析では、人種は本薬の PK パラメータに有意な影響を及ぼす共変量として選択されていなかったこと

一方、PD について、1801 試験で本薬 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与後投与したときの血清中総 IgG 濃度の推移は、日本人集団と外国人集団で同様であった（表 4）。また、母集団 PK/PD 解析（「6.2.4 母集団 PK/PD 解析」の項参照）により推定された定常状態における PD パラメータの中央値 [90%CI] は、日本人及び外国人集団で、それぞれ AUEC_{ss} が 1064 [1006, 1121] 及び 1169 [1104, 1233] g·h/L、血清中総 IgG 濃度の最大減少率が 73.2 [71.2, 75.2] 及び 72.3 [70.9, 73.6] % であり、集団間で差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。日本人データが限られており結果の解釈に限界はあるものの、提出された試験成績及び検討結果からは、一次性 ITP 患者に本薬 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与したときの曝露量は日本人で外国人と比較して低く、これは主に体重差に起因するものと考えられた。血清中総 IgG 濃度の推移には大きな国内外差は認められていないことを踏まえると、これらの曝露量の国内外差が有効性に及ぼす影響は大きくないと考えるが、この点については、臨床試験における有効性等の結果も踏まえて引き続き検討する必要がある（「7.R.2.3 日本人患者における有効性について」の項参照）。

6.R.3 免疫原性について

申請者は、本薬の免疫原性について、以下のように説明した。1801 試験及び 1803 試験における ADA 陽性例²⁾ 及び中和抗体陽性例の割合は、4.1% (5/124 例) 及び 0.8% (1/124 例) であった。本薬の投与期間中は血清中総 IgG 濃度が減少するため、アイソタイプが IgG である ADA も本薬の投与期間中は減少し、投与期間中の ADA は検出されにくいと考えられたため、投与終了後の追跡期間中（1801 試験は投与終了 4 週後、1803 試験は投与終了 4 又は 8 週後）も免疫原性の評価が計画された。1801 試験及び 1803 試験の併合データ（124 例）では、データカットオフ時点（2022 年 8 月 10 日）で追跡期間における免疫原性の評価を完了した症例が 35 例と限られていた。当該 35 例における ADA 陽性例²⁾ 及び中和抗体陽性例の割合は、それぞれ 5.7% (2/35 例) 及び 2.9% (1/35 例) であった。

ADA が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について、1801 試験及び 1803 試験の統合解析の結果、treatment-induced ADA 陽性例⁶⁾、treatment-boostered ADA 陽性例⁷⁾、及び treatment-unaffected ADA 陽性例⁸⁾ は、ADA 陰性例と比較して、本薬の C_{trough}（図 3）及び血清中総 IgG 濃度のベースラインからの減少率が大きく異ならなかった⁹⁾。また、1801 試験において中和抗体陽性例が 1 例に認められたが、本薬の投与終了後に発現したため、PK 及び PD に及ぼす影響は評価していない。

⁶⁾ 本薬投与前に ADA が認められず、かつ本薬投与後に ADA が認められた患者

⁷⁾ 本薬投与前に ADA が認められ、かつ本薬投与後に ADA 力価が投与前から 4 倍以上増加した患者

⁸⁾ 本薬投与前に ADA が認められ、かつ本薬投与後に ADA が認められた患者

⁹⁾ treatment-boostered ADA 陽性例、treatment-induced ADA 陽性例及び treatment-unaffected ADA 陽性例の計 7 例は、いずれも本薬の投与期間中に ADA の発現が認められた。

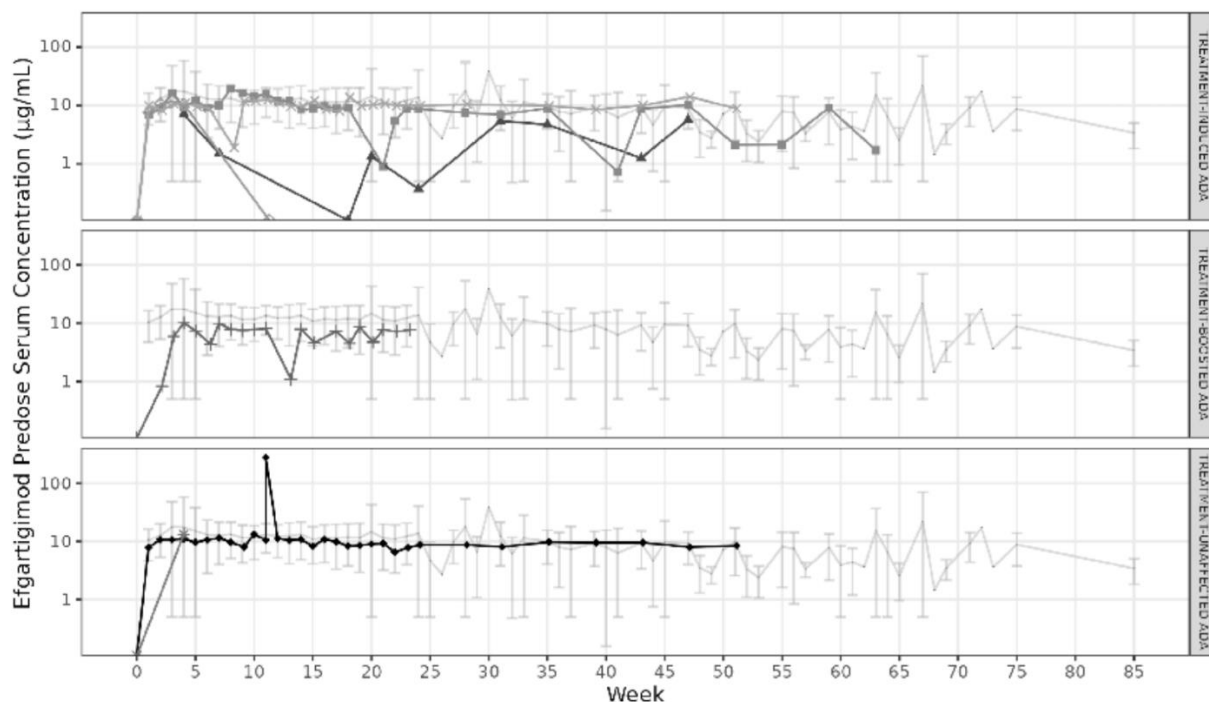


図 3 : 1801 試験の treatment-induced ADA 陽性例、treatment-boosted ADA 陽性例

及び treatment-unaffected ADA 陽性例における本薬の C_{trough}^a の経時推移

上段：(■、×、▲、◇) treatment-induced ADA 陽性例⁶⁾、(—) ADA 陰性例

中段：(+) treatment-boosted ADA 陽性例⁷⁾、(—) ADA 陰性例

下段：(◆、*) treatment-unaffected ADA 陽性例⁸⁾、(—) ADA 陰性例

a : ADA 陰性例は平均値±標準偏差、ADA 陽性例 (個別症例) は個別値

ADA が本薬の安全性に及ぼす影響について、1801 試験及び 1803 試験における ADA 陽性例²⁾ 5 例のうち 1 例で過敏症関連の有害事象が認められたが、ADA の発現前に認められており、過敏症関連の有害事象との関連性は示唆されていない。

ADA が本薬の有効性に及ぼす影響について、1801 試験及び 1803 試験の統合解析の結果、持続的血小板数反応 (投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上であると定義) の達成割合は、ADA 陰性例で 25.4% (29/114 例)、treatment-induced ADA 陽性例⁶⁾ で 25.0% (1/4 例)、treatment-boosted ADA 陽性例⁷⁾ で 0% (0/1 例)、treatment-unaffected ADA 陽性例⁸⁾ で 0% (0/2 例) であった。また、ADA が発現した症例において、ADA の発現に伴い血小板数が低下する傾向は認められなかった。1801 試験における中和抗体陽性の 1 例では持続的血小板数反応が認められなかったが、中和抗体の発現に伴う血小板数の低下は認められなかった。

以上より、ADA 産生により、本薬の PK、PD、安全性及び有効性に対する明らかな影響はないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ADA の有無が本薬の PK、PD、安全性及び有効性に及ぼす影響は認められておらず、免疫原性が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表5に示す3試験が提出された（PK及びPDについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表5：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	無作為化例数 ^a	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	1603試験	II	一次性ITP患者	38例	二重盲検比較期： プラセボ、本薬5又は10mg/kgを週1回3週間静脈内投与 非盲検投与期： 本薬10mg/kgを週1回3週間静脈内投与と4週間以上の休薬を1サイクルとし、最長12カ月間サイクル投与	安全性 有効性 PK PD
	国際共同	1801試験	III	慢性及び持続性 一次性ITP患者	131例 (8例)	プラセボ又は本薬10mg/kgを週1回又は2週に1回、 24週間静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	1803試験	III	慢性及び持続性 一次性ITP患者	101例 ^b (5例)	本薬10mg/kgを週1回又は2週に1回、最長4年間静脈内投与	安全性 有効性

a：括弧内は日本人症例数

b：登録例数

7.1 海外第II相試験（ARGX-113-1603試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間2017年3月～2019年5月）

本薬の安全性、有効性、PK及びPDを検討する目的で、一次性ITP患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外19施設で実施された〔目標症例数：無作為化例数として約36例（各群12例）〕。

本試験は、①二重盲検比較期（2週間のスクリーニング期、3週間の治療期及び8週間の追跡期）、及び②非盲検投与期（最長12カ月間）から構成された。なお、救済療法を実施せずに8週間の追跡期を完了した患者は、追加で最長13週間の延長追跡期に参加可能とされた。また、二重盲検比較期に再発¹⁾した患者は、非盲検投与期に参加可能とされた。

① 二重盲検比較期

組み入れられた患者は、プラセボ群、本薬5又は10mg/kg群に割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ、本薬5又は10mg/kgを週1回2時間以上かけて、3週間静脈内投与することとされた。なお、体重120kg以上の患者では、1回投与量は最大1200mgまでとされた。

主な選択基準は、以下に該当する18歳以上85歳以下の一次性ITP¹⁰⁾患者とされた。

- 血小板数が30,000/ μ L¹¹⁾未満かつスクリーニング前4週間以内に大出血を発現していない患者
- ITPの標準治療（経口副腎皮質ステロイド、及び/又は経口免疫抑制剤¹²⁾、及び/又はTPO受容体作動薬¹³⁾）を受けており、スクリーニング前4週間以上用法・用量が安定している患者

¹⁰⁾ ASHガイドラインの2011年の診断基準に基づきITPの確定診断を受けている患者

¹¹⁾ スクリーニング期間中の1日以上間隔を空けた2回の測定の前平均値。また、各回の測定値がいずれも35,000/ μ L未満であることとされた。

¹²⁾ アザチオプリン（最大2.5mg/kg/日）、ダナゾール（最大15mg/kg/日）、ミコフェノール酸モフェチル（最大3g/日）、mycophenolate sodium（最大2160mg/日）

¹³⁾ エルトロンボパグ オラミン（最大75mg/日）、ロミプロスチム（最大10 μ g/kg/週）

遺伝子組換え TPO 製剤の投与歴のある患者、スクリーニング前 6 カ月以内にリツキシマブ等の抗 CD20 抗体製剤の投与を受けた患者、スクリーニング前 4 週間以内に輸血、IVIg 又は IV 抗 DIg の投与を受けた患者、スクリーニング前 8 週間以内の重篤な感染症、過去及び現在の HIV 陽性、HCV 陽性及び HBV 陽性の患者、スクリーニング前 12 カ月以内に血栓症又は塞栓症の既往のある患者、狭心症の患者等は除外された。

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

試験期間を通じて、治験担当医師が必要と判断した場合、救済療法（併用 ITP 治療薬の増量若しくは投与頻度の増加、又は ITP に対する新たな治療の開始（IVIg、IV 抗 DIg、高用量副腎皮質ステロイド、血小板輸血））を受けることが可能とされた。

無作為化された 38 例（プラセボ群 12 例、本薬 5 mg/kg 群 13 例、本薬 10 mg/kg 群 13 例、以下同順）全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。無作為化され、治験薬投与開始後 1 回以上の血小板数の測定値を有する 38 例全例が FAS とされ、FAS が主な有効性の解析対象集団とされた。32 例が 8 週間の追跡期を完了し、14 例（2 例、6 例、6 例）が延長追跡期に参加した。治験中止例は 6 例（4 例、0 例、2 例）であり、中止理由は、効果不十分 3 例（3 例、0 例、0 例）、同意撤回 2 例（1 例、0 例、1 例）、その他 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。治験薬の投与回数が 4 回の患者は 11/12 例、13/13 例、11/13 例、3 回の患者は 1/12 例、0/13 例、2/13 例であった。

FAS において、診断からの期間が 3 カ月未満の割合は、0/12 例、2/13 例、0/13 例、3 カ月以上 12 カ月以下の割合は、3/12 例、1/13 例、4/13 例、12 カ月超の割合は、9/12 例、10/13 例、9/13 例であった。脾摘の既往ありの割合は、1/12 例、2/13 例、3/13 例、ITP 前治療歴のある患者の割合は、11/12 例、11/13 例、8/13 例、併用 ITP 治療薬ありの割合は、8/12 例、12/13 例、11/13 例であった。

有効性について、主な有効性評価項目の結果は、表 6 のとおりであった。

表 6：主な有効性評価項目の結果（二重盲検比較期：FAS）

		プラセボ群 (12 例)	本薬 5 mg/kg 群 (13 例)	本薬 10 mg/kg 群 (13 例)
血小板数反応 ^a を示した患者割合		33.3 (4)	23.1 (3)	38.5 (5)
試験期間中のいずれかの時点で、以下を達成した患者割合				
完全奏効 ^b		0 (0)	15.4 (2)	23.1 (3)
奏効 ^c		16.7 (2)	23.1 (3)	15.4 (2)
不変 ^d		66.7 (8)	46.2 (6)	53.8 (7)
試験期間中のいずれかの時点で、血小板数 50,000/ μ L 以上を達成した患者割合		50.0 (6)	53.8 (7)	53.8 (7)
救済療法が必要となった患者割合		8.3 (1)	46.2 (6)	30.8 (4)
血小板数のベースライン ^e からの変化量 (μ L)	投与 3 週後	10,600 \pm 29,400 (10)	27,300 \pm 62,710 (11)	21,200 \pm 33,560 (10)
	追跡期終了時	9,400 \pm 13,330 (7)	31,100 \pm 61,090 (8)	55,500 \pm 114,280 (10)
WHO 出血 Grade が Grade 0 の患者割合	ベースライン	66.7 (8)	53.8 (7)	61.5 (8)
	投与 3 週後	50.0 (6)	61.5 (8)	69.2 (9)
	追跡期終了時	41.7 (5)	46.2 (6)	69.2 (9)
ITP-BAT の SMOG index	ベースライン	0.0 [0, 1] (12)	0.0 [0, 1] (13)	0.0 [0, 2] (13)
	投与 3 週後	0.0 [0, 1] (11)	0.0 [0, 1] (12)	0.0 [0, 1] (11)
	追跡期終了時	0.0 [0, 1] (8)	0.0 [0, 1] (9)	0.0 [0, 1] (10)

割合%（発現例数）、中央値〔最小値，最大値〕（解析対象例数）、平均値 \pm 標準偏差（解析対象例数）

a：試験期間中のいずれかの時点で血小板数が 30,000/ μ L 以上及び/又はベースライン値の 2 倍以上となり、かつ出血がない

b：7 日間以上の間隔をあけて測定した血小板数が 2 回連続して 100,000/ μ L 以上で、かつ出血がない

c：7 日間以上の間隔をあけて測定した血小板数が 2 回連続して 30,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超となり、かつ出血がない

d：血小板数が 30,000/ μ L 未満、又はベースライン値の 2 倍未満、又は出血がある

e：プラセボ群で 18,300 \pm 12,290/ μ L (12 例)、本薬 5 mg/kg 群で 17,300 \pm 12,050/ μ L (12 例)、本薬 10 mg/kg 群で 15,300 \pm 9,090/ μ L (13 例) であった。

安全性について、二重盲検比較期¹⁴⁾におけるすべての有害事象の発現割合は、プラセボ群で 58.3% (7/12 例)、本薬 5 mg/kg 群で 69.2% (9/13 例)、本薬 10 mg/kg 群で 84.6% (11/13 例) であり、いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象の発現状況は、表 7 のとおりであった。

表 7：いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (12 例)	本薬 5 mg/kg 群 (13 例)	本薬 10 mg/kg 群 (13 例)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)
頭痛	16.7 (2)	7.7 (1)	0 (0)
点状出血	8.3 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)
紫斑	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)
血腫	0 (0)	23.1 (3)	15.4 (2)
高血圧	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)

発現割合%（発現例数）

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、本薬 10 mg/kg 群の 7.7% (1/13 例：血小板減少症) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁴⁾ 二重盲検比較期の最初の投与日から非盲検投与期の最初の投与日まで

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 10 mg/kg 群の 7.7% (1/13 例：血小板減少症) に認められた。

② 非盲検投与期

二重盲検比較期に 3 回以上治験薬が投与され、2 週間以上追跡期に参加した患者のうち、再発¹⁾した患者が非盲検投与期に組入れ可能とされた。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を週 1 回 3 週間静脈内投与し (治療期)、その後 4 週間以上の追跡期を設けることとされ、これを 1 サイクルとして、以下のすべてに該当する場合にサイクル投与を繰り返し、最長 12 カ月間観察することとされた。なお、体重 120 kg 以上の患者では、1 回投与量は最大 1200 mg までとされた。

- 直前のサイクルで 3 回以上本薬が投与され、4 週間以上追跡期に参加した
- 直前のサイクルの治療期及び追跡期に血小板数が測定され、血小板数が本薬初回投与日の 2 倍以上 (1 日以上 7 日以内の間隔を空けた連続した 2 回以上の測定) に増加した
- 直前のサイクルと併用 ITP 治療薬が同一である (増量又は投与頻度の増加は可能とされた)
- 再発¹⁾した場合であって、出血の発現がない

二重盲検比較期に再発¹⁾した 12 例 (プラセボ群 4 例、本薬 5 mg/kg 群 2 例、本薬 10 mg/kg 群 6 例、以下同順) が非盲検投与期に移行した。サイクル 1 には 12 例 (4 例、2 例、6 例)、サイクル 2 には 3 例 (1 例、1 例、1 例)、サイクル 3 には 1 例 (0 例、0 例、1 例) が参加した。サイクル 1 では、全例が本薬を 4 回投与された。

有効性について、サイクル 1 における有効性評価項目の結果は、表 8 のとおりであった。

表 8：有効性評価項目の結果（非盲検投与期（サイクル 1）：FAS）

	プラセボ- 本薬 10 mg/kg 群 (4 例)	本薬 5 mg/kg- 本薬 10 mg/kg 群 (2 例)	本薬 10 mg/kg- 本薬 10 mg/kg 群 (6 例)
血小板数反応 ^a を示した患者割合	25.0 (1)	0 (0)	16.7 (1)
試験期間中のいずれかの時点で、以下を達成した患者割合			
完全奏効 ^b	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)
奏効 ^c	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
不変 ^d	25.0 (1)	0 (0)	83.3 (5)
試験期間中のいずれかの時点で、血小板数 50,000/ μ L 以上を達成した患者割合	75.0 (3)	50.0 (1)	50.0 (3)
救済療法が必要となった患者割合	0 (0)	0 (0)	50.0 (3)
血小板数のベースライン ^e からの 変化量 (μ L)	投与 3 週後	25,300 \pm 47,350 (4)	5,000 (1)
	8 週間の休薬期 終了時	14,300 \pm 37,580 (3)	2,000 (1)
WHO 出血 Grade 0 の患者割合	ベースライン	75.0 (3)	0 (0)
	投与 3 週後	75.0 (3)	0 (0)
	8 週間の休薬期 終了時	50.0 (2)	50.0 (1)
ITP-BAT の SMOG index	ベースライン	0.0 [0, 1] (4)	0.5 [0, 1] (2)
	投与 3 週後	0.0 [0, 0] (4)	0.0 [NA] (1)
	8 週間の休薬期 終了時	0.0 [0, 1] (3)	0.0 [NA] (1)

割合%（発現例数）、中央値 [最小値, 最大値]（解析対象例数）、平均値 \pm 標準偏差（解析対象例数）

NA：算出せず

プラセボ-本薬 10 mg/kg 群、本薬 5 mg/kg-本薬 10 mg/kg 群及び本薬 10 mg/kg-本薬 10 mg/kg 群は、それぞれ二重盲検比較期においてプラセボ、本薬 5 mg/kg 及び本薬 10 mg/kg が投与された。

a：試験期間中のいずれかの時点で血小板数が 30,000/ μ L 以上、又はベースライン値の 2 倍以上となり、かつ出血がない

b：7 日間以上の間隔をあけて測定した血小板数が 2 回連続して 100,000/ μ L 以上で、かつ出血がない

c：7 日間以上の間隔をあけて測定した血小板数が 2 回連続して 30,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超となり、かつ出血がない

d：血小板数が 30,000/ μ L 未満、又はベースライン値の 2 倍未満、又は出血がある

e：プラセボ-本薬 10 mg/kg 群で 18,500 \pm 11,500/ μ L（4 例）、本薬 5 mg/kg-本薬 10 mg/kg 群で 15,000/ μ L（1 例）、本薬 10 mg/kg-本薬 10 mg/kg 群で 34,600 \pm 26,970/ μ L（6 例）であった。

安全性について、非盲検投与期¹⁵⁾におけるすべての有害事象の発現割合は、58.3%（7/12 例）であり、複数例に発現した有害事象は ALT 増加（16.7%（2/12 例））のみであった。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は、16.7%（2/12 例：肺炎、子宮ポリープ）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁵⁾ 非盲検投与期の最初の投与日から最後の来院時まで

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2019 年 12 月～2022 年 2 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、慢性及び持続性³⁾ 一次性 ITP 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内外 71 施設で実施された [目標症例数¹⁶⁾ : 慢性一次性 ITP 患者 117 例、持続性一次性 ITP 患者最大 39 例]。

本試験は、約 2 週間のスクリーニング期、24 週間の治療期及び 4 週間の追跡期から構成された。

組み入れられた患者は、慢性及び持続性一次性 ITP 患者のそれぞれについて、脾摘の既往の有無及びベースラインの併用 ITP 治療薬の有無を層別因子として¹⁷⁾ プラセボ群又は本薬群に 1 : 2 の比で割り付けられた。24 週間の治療期を完了した患者は、長期継続投与試験である 1803 試験に参加することが可能とされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 10 mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。投与頻度は、週 1 回で投与開始し、投与 4 週後以降 15 週後までは表 9 の基準を目安として週 1 回又は 2 週に 1 回に調節可能とされた。投与 16 週後以降 23 週後までは、投与 15 週後又は最後に治験薬の投与を受けた来院時の投与頻度で固定して投与することとされた。なお、体重 120 kg 以上の患者では、1 回投与量は最大 1200 mg までとされた。

表 9 : 治験薬の投与頻度の調節基準

調節基準	投与頻度
以下のいずれかに該当した場合 ・ 連続した 4 回の来院のうち、当日を含む 3 回以上で血小板数が 100,000/ μ L 以上 ・ 連続した 3 回の来院で血小板数が 100,000/ μ L 以上	週 1 回から 2 週に 1 回に変更する。
以下のいずれかに該当した場合 ・ 連続した 2 回の来院で血小板数が 100,000/ μ L 未満 ・ 1 回の来院で血小板数が 30,000/ μ L 未満 ・ 救済療法を受けた	2 週に 1 回から週 1 回に変更する。

血小板数が 400,000/ μ L を超えた場合は治験薬の投与を一時中断し、血小板数が 150,000/ μ L 未満に減少したことを確認した上で 2 週に 1 回の投与頻度で再開することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の慢性及び持続性一次性 ITP¹⁸⁾ 患者とされた。

- ・ 血小板数が 30,000/ μ L¹⁹⁾ 未満の患者
- ・ 過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがあり、以下のいずれかに該当する患者
 - ・ 過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがある患者で、スクリーニング時に 1 種類以上の事前に規定された ITP 治療薬（経口副腎皮質ステロイド、経口免疫抑制剤、ダナゾール

¹⁶⁾ 既承認の ITP 治療薬の臨床試験（Lancet 2008; 371: 395-403、Lancet 2011; 377: 393-402、Am J Hematol 2018; 93: 921-30）を参考に、慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合について本薬群 30%、プラセボ群 5% と仮定した。有意水準を 0.025（片側）、割付け比を 1 : 2（プラセボ群 : 本薬群）とした場合に、本薬群のプラセボ群に対する優越性を少なくとも 90% の検出力で示すために必要な症例数は 117 例であったことから、慢性一次性 ITP 患者の目標症例数を 117 例（プラセボ群 39 例、本薬群 78 例）と設定した。持続性一次性 ITP 患者の目標症例数は、試験の実施可能性に基づき最大 39 例と設定した。患者の組入れは慢性一次性 ITP 患者が 117 例無作為化された時点で終了することとされた。

¹⁷⁾ 日本人集団は症例数が限られることから、層別割付けは実施されなかった。

¹⁸⁾ 無作為化の 3 カ月以上前に ASH ガイドラインの 2011 年の診断基準に基づき ITP の確定診断を受けている患者で、治験担当医師により TPO 受容体作動薬以外の ITP 前治療への応答性により診断が支持されている患者

¹⁹⁾ スクリーニング期間中及び無作為化時の 3 回の測定値の平均値。また、各回の測定値がいずれも 35,000/ μ L 以下であることとされた。

/Dapsone、ホスタマチニブ、経口 TPO 受容体作動薬) の投与を受けており、無作為化前 4 週間以上用法・用量が安定している患者

- ・ 過去に ITP に対する治療を 2 種類以上受けたことがある患者で、無作為化前 4 週間以上 (抗 CD20 抗体製剤については 6 カ月以上) ITP 治療薬の投与を受けていない患者

無作為化前 6 カ月以内にリツキシマブ等の抗 CD20 抗体製剤の投与歴のある患者、無作為化前 4 週間以内に脾臓摘出術、ロミプロスチムの投与、Ig 製剤の投与又は血漿交換を受けた患者、並びに抗凝固薬の投与又は輸血を受けた患者、過去及び現在の HBV 陽性 (HBV DNA 陰性を除く)、HCV 抗体陽性 (HCV RNA 陰性を除く) 及び HIV 陽性の患者、無作為化前 12 カ月以内に血栓症又は塞栓症の既往のある患者等は除外された。スクリーニング時に投与されていた ITP 治療薬は、経口 TPO 受容体作動薬及びホスタマチニブを除き、試験期間を通じて用法・用量を変更せずに併用することとされた。経口 TPO 受容体作動薬及びホスタマチニブを併用している患者では、承認用法・用量に基づく用量調整等が許容された。治療薬投与開始 12 週後以降、効果不十分 (直近 4 週間の来院での血小板数がいずれも 30,000/ μ L 未満) な場合は、事前に規定された ITP 治療薬の追加又は増量が許容された。

治療期において、血小板数が 30,000/ μ L 未満であり、かつ以下のいずれかに該当する患者に対しては、救済療法 (静注メチルプレドニゾン (最大 1 g/日を 1~3 日間)、経口デキサメタゾン (最大 40 mg/日を 1~3 日間)、経口 prednisone (最大 1 mg/kg/日を 1~2 日間)、IVIg (最大 1 g/kg/日を 1~2 日間)、IV 抗 DIg (最大 50~75 μ g/kg/日を 1~2 日間)、血小板輸血) を受けることが可能とされた。救済療法を 4 回以上実施した患者は、治療薬の投与を中止することとされた。

- ・ 喫緊の出血リスク、又は臨床的に重要な出血、又は wet purpura がある
- ・ 緊急手術が必要である

<全体集団>

無作為化された 131 例 (プラセボ群 45 例、本薬群 86 例、以下同順) 全例が FAS とされ、主要評価項目については、FAS のうち慢性一次性 ITP 患者 (以下、「FAS-Chronic」) 118 例 (40 例、78 例) が解析対象とされた。無作為化され、治療薬を 1 回以上投与された 131 例全例が安全性解析対象集団とされた。106 例 (39 例、67 例) が試験を完了し、このうち 101 例 (38 例、63 例) が 1803 試験に参加した。試験中止例は 25 例 (6 例、19 例) であり、中止理由は、効果不十分 3 例 (2 例、1 例)、同意撤回 16 例 (3 例、13 例)、有害事象 3 例 (0 例、3 例)、妊娠 1 例 (0 例、1 例)、医師判断 1 例 (1 例、0 例)、プロトコル逸脱 1 例 (0 例、1 例) であった。治療期 (治療薬の初回投与から、試験完了又は早期中止まで) (中央値 [最小値, 最大値]) は、プラセボ群 169.0 [18, 172] 日、本薬群 169.0 [22, 183] 日であった。

安全性解析対象集団における患者背景は、表 10 のとおりであった。

表 10：患者背景（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)
年齢 (歳)		55.0 [18, 82]	47.0 [19, 85]
男性 (%)		46.7 (21)	45.3 (39)
体重 (kg)		71.00 [45.8, 119.3]	77.60 [36.7, 135.9]
診断からの期間 (年)		6.07 [0.5, 53.4]	4.15 [0.3, 54.1]
3 カ月以上 12 カ月以下 (持続性) (%)		11.1 (5)	9.3 (8)
12 カ月超 (慢性) (%)		88.9 (40)	90.7 (78)
ベースラインの血小板数 (μL)		12,000 [2,000, 31,000]	17,000 [0,000, 51,000]
ベースラインの WHO 出血 Grade (%)	Grade 0	35.6 (16)	51.2 (44)
	Grade 1	55.6 (25)	44.2 (38)
	Grade 2	8.9 (4)	4.7 (4)
ITP 前治療の数 (種類)		3.0 [1, 7]	3.0 [1, 9]
ITP 前治療の種類別の使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	88.9 (40)	95.3 (82)
	TPO 受容体作動薬	64.4 (29)	55.8 (48)
	IVIg 又は IV 抗 Dlg	64.4 (29)	48.8 (42)
	脾臓摘出術	37.8 (17)	37.2 (32)
	抗 CD20 抗体製剤	31.1 (14)	36.0 (31)
	その他の免疫抑制剤	40.0 (18)	24.4 (21)
	ダナゾール	13.3 (6)	11.6 (10)
	ホスタマチニブ	2.2 (1)	3.5 (3)
	Dapsone	4.4 (2)	1.2 (1)
その他	4.4 (2)	2.3 (2)	
併用 ITP 治療薬あり ²⁰⁾ (%)		48.9 (22)	50.0 (43)
併用 ITP 治療薬の種類別の使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	26.7 (12)	25.6 (22)
	TPO 受容体作動薬	20.0 (9)	23.3 (20)
	免疫抑制剤	13.3 (6)	9.3 (8)
	ダナゾール	2.2 (1)	2.3 (2)

中央値 [最小値, 最大値]、割合 (例数)

治験薬の投与開始後に ITP 治療を増強 (追加又は増量、以降同様) した患者割合は、プラセボ群 17.8% (8/45 例) 及び本薬群 8.1% (7/86 例) (以下同順) であった。救済療法を実施した患者割合は、48.9% (22/45 例) 及び 33.7% (29/86 例) であり、その内訳は、副腎皮質ステロイドが 28.9% (13/45 例) 及び 29.1% (25/86 例)、IVIg が 40.0% (18/45 例) 及び 15.1% (13/86 例)、血小板輸血が 13.3% (6/45 例) 及び 2.3% (2/86 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応 (投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μL 以上であると定義、以降同様) の達成割合は表 11 のとおりであり、本薬群でプラセボ群と比較して有意に高かった。

²⁰⁾ IVIg 及びリツキシマブについては併用が禁止されていたが、本薬群で IVIg 及びリツキシマブ投与例 1 例、プラセボ群で IVIg 投与例 2 例が認められた。いずれも実施計画書で規定された無作為化前のウォッシュアウト期間前にこれらの治療を終了していることが確認された。

表 11：慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合（FAS-Chronic、全体集団）

	プラセボ群 (40 例)	本薬群 (78 例)	プラセボ群に対する オッズ比 [95%CI] ^b	p 値 ^b
持続的血小板数反応 ^a の 達成割合	5.0 (2)	21.8 (17)	4.884 [1.007, 43.591]	0.0316

割合% (例数)

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

b：脾摘の既往の有無、ベースラインの併用 ITP 治療薬の有無、ベースラインの血小板数（15,000/μL 未満／以上）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 5%（両側）

主な副次評価項目の結果は、表 12 のとおりであった。

表 12：主な副次評価項目の結果（全体集団）

主な副次評価項目	解析対象集団	プラセボ群	本薬群
慢性一次性 ITP 患者における病勢コントロール期間 ^a (週/24 週)	FAS-Chronic	0.00 [0.0, 14.0] (40)	2.00 [0.0, 24.0] (78)
慢性/持続性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反 応 ^b の達成割合 (%)	FAS	6.7 (3/45)	25.6 (22/86)
慢性/持続性一次性 ITP 患者における WHO Grade 1 以 上の出血性イベントの発現回数 ^c (回)	FAS	5.0 [0, 24] (45)	4.0 [0, 24] (86)
慢性/持続性一次性 ITP 患者における投与 17 週後から 24 週後までの 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上を達成した患者割合 ^d (%)	FAS	6.7 (3/45)	22.1 (19/86)

中央値 [最小値, 最大値] (解析対象例数)、割合 (例数/解析対象例数)

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

b：投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上であると定義。表 11 の脚注 a と同様の取扱いがなされた。

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

d：表 11 の脚注 a と同様の取扱いがなされた。

安全性について、すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群で 95.6% (43/45 例)、本薬群で 93.0% (80/86 例) であり、いずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)
尿中血陽性	37.8 (17)	36.0 (31)
挫傷	13.3 (6)	19.8 (17)
血尿	15.6 (7)	16.3 (14)
頭痛	13.3 (6)	16.3 (14)
点状出血	26.7 (12)	15.1 (13)
血腫	24.4 (11)	9.3 (8)
鼻出血	17.8 (8)	9.3 (8)
口腔内出血	17.8 (8)	8.1 (7)
紫斑	8.9 (4)	8.1 (7)
COVID-19	6.7 (3)	8.1 (7)
貧血	6.7 (3)	7.0 (6)
無力症	0 (0)	7.0 (6)
斑状出血	13.3 (6)	5.8 (5)
重度月経出血	6.7 (3)	5.8 (5)
悪心	4.4 (2)	5.8 (5)
高血圧	0 (0)	5.8 (5)
歯肉出血	13.3 (6)	4.7 (4)
下痢	8.9 (4)	3.5 (3)
好中球減少症	6.7 (3)	2.3 (2)
口腔血性水疱	6.7 (3)	2.3 (2)
四肢痛	11.1 (5)	1.2 (1)

発現割合%（発現例数）

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 15.6%（7/45 例：血尿、COVID-19、貧血、交通事故、免疫性血小板減少症、急性腎臓病・虫垂炎、口腔内出血各 1 例）、本薬群で 8.1%（7/86 例：血小板減少症 2 例、慢性骨髄単球性白血病、頭痛、腹痛・筋骨格系胸痛・腔出血、サイトメガロウイルス感染、鉄欠乏性貧血各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2.2%（1/45 例：COVID-19）、本薬群で 4.7%（4 例：血小板減少症、慢性骨髄単球性白血病、気管支炎、蕁麻疹各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<日本人集団>

無作為化された 8 例（プラセボ群 3 例、本薬群 5 例、以下同順）のうち 5 例（2 例、3 例）が 1801 試験を完了し、1803 試験に参加した。治験中止例は 3 例（1 例、2 例）であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。

治験薬の投与開始後に、併用 ITP 治療を増強した患者割合は、プラセボ群 0%（0/3 例）及び本薬群 20.0%（1/5 例）（以下同順）であった。救済療法を実施した患者割合は、33.3%（1/3 例）及び 0%（0/5 例）であり、副腎皮質ステロイド及び IVIg が投与された。

有効性について、主要評価項目とされた慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合は、表 14 のとおりであった。

表 14：慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合（FAS-Chronic、日本人集団）

	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (5 例)
持続的血小板数反応 ^a の達成割合 割合% (例数)	0 (0)	40.0 (2)

a: 投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上であると定義。表 11 の脚注 a と同様の取扱いがなされた。

主な副次評価項目の結果は、表 15 のとおりであった。

表 15：主な副次評価項目の結果（日本人集団）

主な副次評価項目	解析対象集団	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (5 例)
慢性一次性 ITP 患者における病勢コントロール期間 ^a (週/24 週)	FAS-Chronic	0.00 [0.0, 4.0] (3)	0.00 [0.0, 24.0] (5)
慢性/持続性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反 応 ^b の達成割合 (%)	FAS	0 (0)	40.0 (2)
慢性/持続性一次性 ITP 患者における WHO Grade 1 以 上の出血性イベントの発現回数 ^c (回)	FAS	1.0 [0, 5] (3)	4.0 [0, 8] (5)
慢性/持続性一次性 ITP 患者における投与 17 週後から 24 週後までの 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数が 50 \times 10 ⁹ /L 以上を達成した患者割合 ^d (%)	FAS	0 (0)	40.0 (2)

中央値 [最小値, 最大値] (解析対象例数)、割合 (例数/解析対象例数)

a~d: 表 12 の脚注 a~d と同様の取扱いがなされた。

安全性について、すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群で 66.7% (2/3 例)、本薬群で 80.0% (4/5 例) であり、すべての有害事象の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16：すべての有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (5 例)
下痢	33.3 (1)	20.0 (1)
紫斑	33.3 (1)	20.0 (1)
痔核	0 (0)	20.0 (1)
倦怠感	0 (0)	20.0 (1)
膿痂疹	0 (0)	20.0 (1)
挫傷	0 (0)	20.0 (1)
皮膚擦過傷	0 (0)	20.0 (1)
錯感覚	0 (0)	20.0 (1)
腓骨神経麻痺	0 (0)	20.0 (1)
皮膚乾燥	0 (0)	20.0 (1)
免疫性血小板減少症	33.3 (1)	0 (0)
痔出血	33.3 (1)	0 (0)
頭痛	33.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 33.3% (1/3 例：免疫性血小板減少症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1803 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 6 月～実施中（データカットオフ 2022 年 9 月））

本薬を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、1801 試験の治療期を完了した患者を対象とした非盲検継続投与試験が国内外 59 施設で実施された。

本試験は、最長 4 年間の治療期及び 8 週間の追跡期から構成された。各被験者は、最初の 52 週間の治療期を完了した後、52 週間を 1 サイクルとして最大 3 サイクルの治療期に参加可能であり、市販薬として又は他の薬剤提供プログラムにより本薬が使用可能になった時点で試験を中止することとされた。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。投与頻度は、1801 試験と同様の基準（表 9）を目安として週 1 回又は 2 週に 1 回に調節可能とされた。なお、体重 120 kg 以上の患者では、1 回投与量は最大 1200 mg までとされた。

また、血小板数が 400,000/ μ L を超えた場合は本薬の投与を一時中断し、血小板数が 150,000/ μ L 未満に減少したことを確認した上で 2 週に 1 回の投与頻度で再開することとされた。投与 8～11 週後の来院での血小板数がいずれも 30,000/ μ L 未満であった場合は、試験を中止することとされた。

主な選択基準は、1801 試験の 24 週間の治療期を完了した一次性 ITP 患者とされた。

1803 試験開始時に投与されていた併用 ITP 治療薬（経口副腎皮質ステロイド、経口免疫抑制剤、ダナゾール/Dapsone、ホスタマチニブ、経口 TPO 受容体作動薬）は継続することとされた。経口 TPO 受容体作動薬及びホスタマチニブの承認用法・用量に基づく用量調整等が許容されたことを除き、ITP 治療薬の追加及び増量は禁止された。併用 ITP 治療薬は、血小板数が 100,000/ μ L を超えた場合にのみ、医師の判断で減量又は中止が可能とされた。

血小板数が 30,000/ μ L 未満であり、かつ以下のいずれかに該当する患者に対しては、救済療法（静注メチルプレドニゾン（最大 1 g/日を 1～3 日間）、経口デキサメタゾン（最大 40 mg/日を 1～3 日間）、経口 prednisone（最大 1 mg/kg/日を 1～2 日間）、IVIg（最大 1 g/kg/日を 1～2 日間）、IV 抗 DIg（最大 50～75 μ g/kg/日を 1～2 日間）、血小板輸血）を受けることが可能とされた。

- 喫緊の出血リスク、又は臨床的に重要な出血、又は wet purpura がある
- 緊急手術が必要である

<全体集団>

1801 試験から移行した 101 例（1801 試験でプラセボ群に割り付けられた（以下、「P-本薬群」）38 例、1801 試験で本薬群に割り付けられた（以下、「本薬-本薬群」）63 例、以下同順）全例が FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。1801 試験から移行し、1803 試験で本薬を 1 回以上投与された 101 例（38 例、63 例）全例が安全性解析対象集団とされた。データカットオフ時点で、4 例（1 例、3 例）が試験を完了し、46 例（14 例、32 例）が試験継続中であった。試験中止例は 51 例（23 例、28 例）であり、中止理由は、効果不十分 23 例（11 例、12 例）、同意撤回 20 例（7 例、13 例）、医師判断 4 例（3 例、1 例）、死亡 3 例（2 例、1 例）及びその他 1 例（0 例、1 例）であった。本薬の投与回数（中央値 [最小値, 最大値]）は、P-本薬群で 14.0 [3, 64] 回、本薬-本薬群で 24.0 [3, 71] 回、投与期間（中央値 [最小値, 最大値]）は、116.0 [71, 339] 日間、281.0 [85, 359] 日間であった。2 週に 1 回投与が実施された患者割合と 2 週に 1 回投与の累積週数（中央値 [最小値, 最大値]）は、P-本薬群で 23.7%（9/38 例）及び 8.0 [4, 12] 週間、本薬-本薬群で 34.9%（22/63 例）及び 15.0 [2, 24] 週間であった。

救済療法を実施した患者割合は、P-本薬群 36.8% (14/38 例) 及び本薬-本薬群 25.4% (16/63 例) (以下同順) であり、その内訳は、副腎皮質ステロイドが 23.7% (9/38 例) 及び 17.5% (11/63 例)、IVIg が 23.7% (9/38 例) 及び 7.9% (5/63 例)、血小板輸血が 13.2% (5/38 例) 及び 1.6% (1/63 例) であった。

有効性について、6 週間ごとの持続的血小板数反応 (6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成) の達成割合は、表 17 のとおりであった。なお、有効性の解析は、データカットオフ時点で、最初の 52 週間の治療期を完了した、又は投与 51 週後以前に治験を中止した 77 例 (30 例、47 例) を対象に実施した。

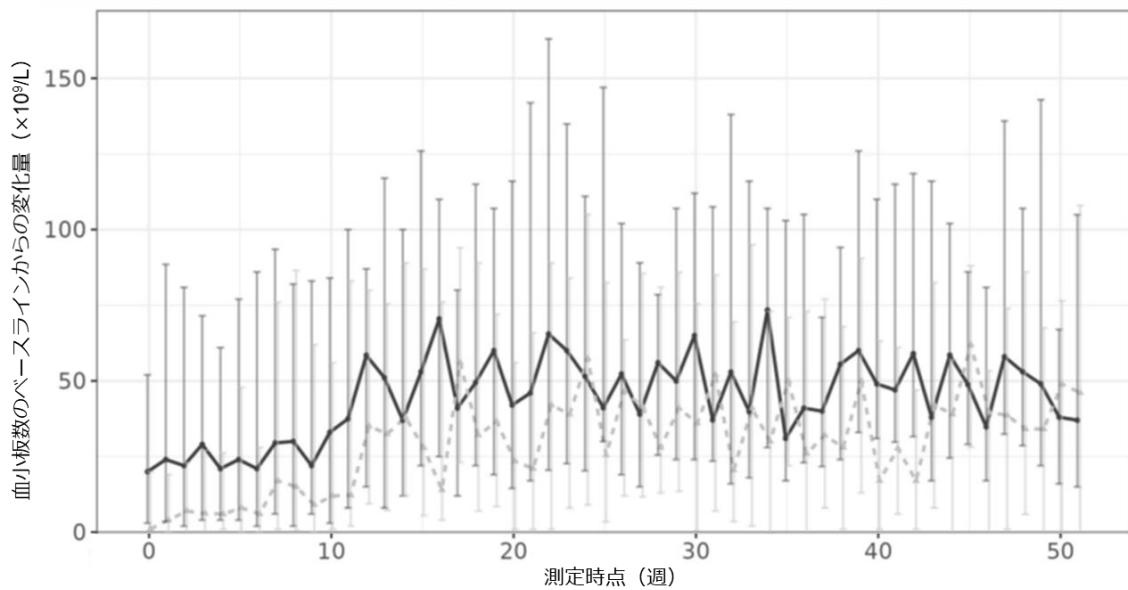
表 17 : 6 週間ごとの持続的血小板数反応の達成割合 (FAS、全体集団)

	P-本薬群	本薬-本薬群
投与 1 週から 6 週	23.7 (9/38)	33.3 (21/63)
投与 7 週から 12 週	28.9 (11/38)	31.7 (20/63)
投与 13 週から 18 週	23.7 (9/38)	33.3 (21/63)
投与 19 週から 24 週	26.3 (10/38)	36.5 (23/63)
投与 25 週から 30 週	21.1 (8/38)	41.3 (26/63)
投与 31 週から 36 週	22.2 (8/36)	38.1 (24/63)
投与 37 週から 42 週	20.0 (7/35)	39.3 (22/56)
投与 43 週から 48 週	21.9 (7/32)	25.0 (12/48)

割合% (例数/解析対象例数)

血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が 50,000/ μ L 以上の場合は 50,000/ μ L 以上として補完、それ以外の場合は 50,000/ μ L 未満として補完された。

血小板数のベースライン (1801 試験における治験薬投与開始時) からの変化量の推移は、図 4 のとおりであった。



測定時点 (週)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
本薬-本薬群 (例数)	63	60	61	60	59	57	55	52	49	50	50	50	46	39	41	39	38	37
P-本薬群 (例数)	38	37	37	38	35	35	35	31	32	29	29	26	21	20	19	20	19	19
測定時点 (週)	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
本薬-本薬群 (例数)	38	39	38	39	38	38	36	28	27	29	32	30	31	28	30	26	30	26
P-本薬群 (例数)	18	17	18	17	18	13	18	16	16	16	17	16	16	17	16	15	15	15
測定時点 (週)	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51		
本薬-本薬群 (例数)	31	25	26	25	26	23	24	19	22	20	19	21	17	18	15	19		
P-本薬群 (例数)	13	15	14	16	11	12	13	12	13	12	12	9	11	8	8	7		

図 4：血小板数のベースラインからの変化量（中央値 [第一四分位点, 第三四分位点]）の推移 (FAS)

黒色実線：本薬-本薬群、灰色点線：P-本薬群

安全性について、すべての有害事象²¹⁾の発現割合は、P-本薬群で 94.7% (36/38 例)、本薬-本薬群で 90.5% (57/63 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。

²¹⁾ 1803 試験の本薬初回投与以降、本薬の最終投与後 60 日までに発現した有害事象

表 18：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

MedDRA PT	P-本薬群 (38 例)	本薬-本薬群 (63 例)
尿中血陽性	47.4 (18)	38.1 (24)
COVID-19	15.8 (6)	22.2 (14)
点状出血	15.8 (6)	17.5 (11)
挫傷	7.9 (3)	11.1 (7)
頭痛	7.9 (3)	11.1 (7)
血腫	13.2 (5)	7.9 (5)
歯肉出血	7.9 (3)	7.9 (5)
関節痛	0 (0)	7.9 (5)
貧血	15.8 (6)	6.3 (4)
鉄欠乏性貧血	10.5 (4)	6.3 (4)
口腔内出血	7.9 (3)	6.3 (4)
血尿	7.9 (3)	6.3 (4)
上気道感染	0 (0)	6.3 (4)
鼻出血	18.4 (7)	4.8 (3)
斑状出血	13.2 (5)	4.8 (3)
下痢	7.9 (3)	4.8 (3)
紫斑	7.9 (3)	4.8 (3)
インフルエンザ様疾患	5.3 (2)	3.2 (2)
高血圧	5.3 (2)	3.2 (2)
背部痛	5.3 (2)	1.6 (1)
結膜出血	5.3 (2)	0 (0)
発熱	5.3 (2)	0 (0)
筋肉痛	5.3 (2)	0 (0)
骨粗鬆症	5.3 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

死亡は、P-本薬群で 5.3%（2/38 例：脳出血、肺線維症各 1 例）、本薬-本薬群で 1.6%（1/63 例：大腿骨骨折）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、P-本薬群で 10.5%（4/38 例：急性呼吸不全・全身性炎症反応症候群、肺の悪性新生物、頭痛・悪心・嘔吐、基底細胞癌各 1 例）、本薬-本薬群で 11.1%（7/63 例：直腸出血・ヘモグロビン減少、胃炎、下痢・嘔吐、慢性腎臓病、心筋梗塞、COVID-19・COVID-19 肺炎、血小板数減少各 1 例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬-本薬群で 1.6%（1/63 例：慢性腎臓病）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

<日本人集団>

1801 試験から移行した 5 例（P-本薬群 2 例、本薬-本薬群 3 例、以下同順）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。データカットオフ時点で、3 例（1 例、2 例）が治験継続中であった。治験中止例は 2 例（1 例、1 例）であり、中止理由は、効果不十分 1 例（0 例、1 例）、同意撤回 1 例（1 例、0 例）であった。本薬の投与回数（中央値 [最小値, 最大値]）は、P-本薬群で 24.5 [8, 41] 回、本薬-本薬群で 37.0 [11, 47] 回、投与期間（中央値 [最小値, 最大値]）は、183.0 [57, 309] 日間、287.0 [134, 530] 日間であった。2 週に 1 回投与が実施された患者は、P-本薬群ではおらず、本薬-本薬群では 2/3 例であり、2 週に 1 回投与の累積週数（中央値 [最小値, 最大値]）は 10.0 [4, 16] 週間であった。

救済療法は実施されなかった。

有効性について、6週間ごとの持続的血小板数反応(6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/ μ L以上)の達成割合は、表19のとおりであった。なお、有効性の解析は、データカットオフ時点で、最初の52週間の治療期を完了した、又は投与51週後以前に治験を中止した3例(1例、2例)を対象に実施した。

表19：6週間ごとの持続的血小板数反応の達成割合(FAS、日本人集団)

	P-本薬群	本薬-本薬群
投与1週から6週	0 (0/2)	66.7 (2/3)
投与7週から12週	0 (0/2)	66.7 (2/3)
投与13週から18週	0 (0/2)	66.7 (2/3)
投与19週から24週	0 (0/2)	66.7 (2/3)
投与25週から30週	0 (0/2)	66.7 (2/3)
投与31週から36週	0 (0/2)	66.7 (2/3)
投与37週から42週	0 (0/2)	50.0 (1/2)
投与43週から48週	0 (0/1)	50.0 (1/2)

割合% (例数/評価対象例数)

血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完された。

安全性について、すべての有害事象²¹⁾の発現割合は、P-本薬群で50.0% (1/2例：紫斑・上腹部痛・便秘・靱帯捻挫・筋痙縮・鼻出血・ざ瘡)、本薬-本薬群で100.0% (3/3例：紫斑・痙攣発作・尿潜血、下痢・斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹)であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。一次性ITPはIgG自己抗体が血小板及び巨核球に結合した結果、脾臓マクロファージにより血小板が急速に除去され、同時に巨核球での血小板産生低下及び血小板機能障害が生じ、血小板凝集及び血液凝固が抑制される後天性の自己免疫疾患である。一次性ITPでは、血小板数を正常値に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数を維持することが治療目標とされている(Blood 2009; 113: 2386-93、Blood Adv 2019; 3: 3829-66、Blood Adv 2019; 3: 3780-817)。本邦では「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版」(以下、「ITP治療参照ガイド(2019年)」)に基づき、*H.pylori*を除菌しても血小板数が十分増加しない患者及び*H.pylori*陰性の患者のうち、出血リスクの高い患者に対し、一次治療として過剰な免疫反応を抑制する副腎皮質ステロイドが投与される。副腎皮質ステロイドの効果が不十分又は不耐容な患者に対しては、二次治療として骨髄における血小板産生を促進するTPO受容体作動薬、B細胞の傷害を介した抗体産生の低下により血小板の破壊を防ぐリツキシマブ、及び脾摘が推奨されている。これらの二次治療を比較した無作為化試験は存在しておらず、各治療の特性及び合併症、年齢、生活習慣等の個々の患者の状態等を勘案した治療が選択されている。さらに、二次治療が無効又は合併症等により施行困難な難治性患者に対しては、治療の必要性を十分に検討した後に三次治療としてミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、ビンカルカロイド、シクロホスファミド等の免疫抑制剤や、ダナゾール、ジアフェニルスルホンの使用が考慮される。その他、Fc活性化受容体及びB細胞受容体のシグナル伝達を阻害して血小板破壊を抑制するホスタマチニブも治療選択肢の一つである。

本薬は、FcRn に結合することにより、IgG と FcRn の結合を阻害して IgG の分解を促進させ、血中の IgG 自己抗体を減少させるものであり、既承認の ITP 治療薬とは異なる作用機序を有する。1801 試験では、過去に ITP に対する治療を受けたことがある一次性 ITP 患者において、ITP 前治療の数や種類によらず、また併用 ITP 治療薬の有無によらず本薬の有効性が期待できることが示唆されている(7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす背景因子について)の項参照)。したがって、本薬は、ITP の既存治療では効果不十分な患者等に対して、二次治療以降に単独投与又は既存治療との併用投与で用いる治療選択肢となる。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床的位置付けについて、過去に少なくとも 1 種類の ITP 治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ等)による治療歴のある慢性/持続性一次性 ITP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことから(「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照)、本薬は、ITP の既存治療後にも血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられ、さらなる治療が必要な場合に単独投与又は既存治療との併用投与にて使用される薬剤の一つと位置付けられると判断する。一方、二次治療以降で用いられる他の ITP 治療薬と本薬を直接比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、実臨床においては、ITP 治療に十分な知識と経験を有する医師により本薬及び他の治療選択肢の特性等を十分考慮した上で選択されるものとする。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験における有効性について

① 主要評価項目の妥当性

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。ITP の治療目標は、血小板数を正常値に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数を維持させることである(Blood 2009; 113: 2386-93、Blood Adv 2019; 3: 3829-66、Blood Adv 2019; 3: 3780-817)。多くの場合、重篤な出血を予防しうる血小板数の目標値は 30,000/ μ L 以上と考えられるが、ITP に典型的な皮膚粘膜出血の予防や重大な出血リスクを伴う状況等では、50,000/ μ L も安全な止血のための閾値の一つとなりうる(Blood Adv 2019; 3: 3780-817、ITP 治療参照ガイド(2019年)、N Engl J Med 2002; 346: 995-1008)。また、既存の ITP 治療薬の検証的試験において、血小板数の目標値を 50,000/ μ L 以上とした主要評価項目により有効性が評価されていることも踏まえ、1801 試験の主要評価項目における血小板数増加の達成の閾値を 50,000/ μ L とした。また、各評価時点における患者内の血小板数の変動による影響を軽減し、また有効性の持続を適切に評価する観点から、主要評価項目を「持続的血小板数反応(投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上であると定義)の達成割合」とした。

機構は、以下のように考える。本邦の ITP 治療参照ガイド(2019年)及び米国の ITP の診断治療ガイドライン(Blood Adv 2019; 3: 3780-817)では、慢性及び持続性一次性 ITP に対しては、血小板数を正常値に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数(通常 30,000/ μ L 以上)を維持することを目標として治療を行うことが推奨されている。1801 試験の主要評価項目は、ガイドラインでの治療目標と同様に、一定の血小板数の維持に主眼を置いた評価項目といえること、血小板数反応の閾値(血小板数 50,000/ μ L)は、重篤な出血を予防しうる血小板数を達成する観点でより保守的な値といえることから、慢性及び持続性一次性 ITP に対する治療効果を評価可能な設定であると判断する。

② 国際共同第Ⅲ相試験（1801 試験）における有効性について

機構は、1801 試験の主要評価項目である慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合の群間差が試験計画時の想定¹⁶⁾を下回っていたことを踏まえ、1801 試験の結果から本薬の臨床的意義のある有効性が認められたといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。1801 試験の計画時には、主要評価項目である慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合について、プラセボ群では達成が期待できないと考え 5%と想定し、既承認の ITP 治療薬（ロミプロスチム、エルトロンボパグ オラミン及びホスタマチニブ）の臨床試験の成績及び計画時の期待奏効率の群間差（35～40%）を参考に、臨床的意義のある群間差を 25%（本薬群の達成割合 30%）と想定した。1801 試験の結果、持続的血小板数反応の達成割合の群間差は 16.8%（本薬群 21.8%、プラセボ群 5.0%）であり、試験計画時に想定していた群間差を下回った。既承認の ITP 治療薬の臨床試験と 1801 試験では、主要評価項目の定義、救済療法や併用 ITP 治療の増強等を実施した場合の解析上の取扱い、血小板数の測定頻度等が異なることから、これらの試験デザインの違いが影響した可能性がある。また、持続性一次性 ITP 患者、脾摘の既往なしの患者及び前治療として投与された ITP 治療薬が少ない患者等では、より持続的血小板数反応の達成割合が高いと考えられ、これらの患者の占める割合が参考とした臨床試験と 1801 試験で異なることにより、持続的血小板数反応の達成割合の群間差が、試験計画時に想定していた群間差を下回った可能性がある。実際に、参考とした既承認の ITP 治療薬の臨床試験との大きな違いとして、1801 試験では TPO 受容体作動薬による治療歴のある患者が対象とされたことが挙げられるが、1801 試験の持続的血小板数反応の達成割合の群間差は、TPO 受容体作動薬を含む 1 種類以上の ITP 治療薬による治療歴のある患者を対象に実施されたホスタマチニブの臨床試験における奏効率の群間差（15.8%）とは類似していた。以上の結果に加えて、1801 試験の対象患者が TPO 受容体作動薬を含む 1 種類以上の ITP 治療薬による治療歴があり、既存治療を実施しても出血の危険性のある患者であること、また主要評価項目における目標血小板数は保守的な止血の閾値と考えられることも踏まえれば、1801 試験において得られた群間差には臨床的意義があり、本薬による血小板数の増加効果は示されていると考える。

また、本薬の治療目標である出血症状の発現抑制について、慢性/持続性一次性 ITP 患者を対象とした WHO Grade 1 以上の出血性イベントの発現回数（中央値）を副次評価項目として検討した結果、プラセボ群で 5.0 回、本薬群で 4.0 回と群間に大きな違いは認められなかった（表 12）。WHO Grade 1 以上の出血性イベントが認められた患者の割合は、プラセボ群で 91.1%（41/46 例）、本薬群で 77.9%（56/86 例）であり、本薬群で低かったが、このうち WHO Grade 2 以上の出血性イベントが認められた患者の割合については、プラセボ群で 20.0%（9/45 例）、本薬群で 20.9%（18/86 例）と群間で大きな違いはなかった。WHO Grade 3 の出血性イベントはプラセボ群の 2 例及び本薬群の 1 例に各 1 回認められたのみであった。また、患者ごとの WHO Grade 1 以上の出血性イベントの発現回数（中央値 [最小値, 最大値]）は、持続的血小板数反応の未達成例（プラセボ群（42 例）：6.0 [0, 24] 回、本薬群（64 例）：5.0 [0, 24] 回）と比較して、達成例（プラセボ群（3 例）：2.0 [0, 2] 回、本薬群（22 例）：2.0 [0, 14] 回）で少なく、血小板数の増加と出血症状の発現抑制との関連が示唆された。以上より、本薬による出血を予防しうる血小板数の維持効果が認められていると考える。

機構は、慢性一次性 ITP 患者は自然寛解がほとんど期待できない集団であること（Br J Haematol 2023; 201: 1005-6）等から、1801 試験における有効性の主要解析対象集団は慢性一次性 ITP 患者としたと申請

者が説明していることを踏まえ、持続性一次性 ITP 患者に対する本薬の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。慢性及び持続性一次性 ITP は、診断からの期間に基づく分類で病態生理に大きな違いはないこと、本薬の作用機序を踏まえると本薬の有効性は罹病期間に影響を受けないと考えられること等から、1801 試験において慢性/持続性一次性 ITP 患者全体で臨床的意義のある有効性が示され、かつ、慢性一次性 ITP 患者集団と持続性一次性 ITP 患者集団で同様の有効性の傾向が示された場合には、1801 試験の成績に基づき、持続性一次性 ITP 患者に対する本薬の有効性についても説明可能であると考えた。

1801 試験における慢性/持続性一次性 ITP 患者集団、慢性一次性 ITP 患者集団及び持続性一次性 ITP 患者集団における主な有効性評価項目の結果は表 20 のとおりであり、慢性一次性 ITP 患者集団の結果と慢性/持続性一次性 ITP 患者集団の結果に大きな違いは認められなかった。持続性一次性 ITP 患者集団は、慢性一次性 ITP 患者集団と比較して、両群でベースラインの血小板数が高く、脾摘の既往がある患者割合が低く、ITP 前治療の数が少ない傾向が認められたが（表 21）、持続性一次性 ITP 患者では診断からの期間が短いことによる差異と考えられた。

以上より、持続性一次性 ITP 患者に対しても、慢性一次性 ITP 患者と同様に本薬の有効性が期待できると考える。

表 20：慢性又は持続性一次性 ITP 集団別の有効性評価項目の結果

	慢性/持続性一次性 ITP 患者 (FAS)		慢性一次性 ITP 患者 (FAS-Chronic)		持続性一次性 ITP 患者	
	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)	プラセボ群 (40 例)	本薬群 (78 例)	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例)
持続的血小板数反応 ^a の達成割合 (%)	6.7 (3)	25.6 (22)	5.0 (2)	21.8 (17)	20.0 (1)	62.5 (5)
病勢コントロール期間 ^b (週/24 週)	0.0 [0, 22]	3.0 [0, 24]	0.0 [0, 14]	2.0 [0, 24]	1.0 [0, 22]	18.5 [1, 23]
WHO Grade 1 以上の出血性イベントの発現回数 (回)	5.0 [0, 24]	4.0 [0, 24]	5.5 [0, 24]	4.5 [0, 24]	2.0 [0, 22]	1.0 [0, 10]
投与 17 週後から 24 週後までの 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成した患者割合 (%)	6.7 (3/45)	22.1 (19/86)	5.0 (2)	18.0 (14)	20.0 (1)	62.5 (5)
全般的血小板数反応 ^c の達成割合 (24 週)	15.6 (7)	48.8 (42)	15.0 (6)	44.9 (35)	20.0 (1)	87.5 (7)
救済療法を受けた患者割合	48.9 (22)	33.7 (29)	47.5 (19)	37.2 (29)	60.0 (3)	0 (0)

中央値 [最小値, 最大値]、割合 (例数/解析対象例数)

a：投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成

b：治療期のうち、血小板数 50,000/ μ L 以上となった累積週数

c：治療期間中に血小板数 50,000/ μ L 以上を 4 回以上達成

表 21：慢性又は持続性一次性 ITP 集団別の患者背景

		慢性一次性 ITP 患者 (FAS-Chronic)		持続性一次性 ITP 患者	
		プラセボ群 (40 例)	本薬群 (78 例)	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例)
年齢 (歳)		53.5 [18, 82]	47.0 [19, 85]	62.0 [28, 81]	43.0 [19, 68]
男性 (%)		45.0 (18)	42.3 (33)	60.0 (3)	75.0 (6)
体重 (kg)		71.15 [45.8, 119.3]	77.00 [36.7, 135.9]	69.00 [54.2, 91.1]	93.35 [43.4, 113.5]
診断からの期間 (年)		6.42 [1.4, 53.4]	4.74 [1.0, 54.1]	0.52 [0.5, 0.6]	0.40 [0.3, 0.9]
ベースラインの血小板数 (/ μ L)		13,620 \pm 9,036 (40)	16,730 \pm 10,349 (78)	19,200 \pm 9,935 (5)	23,130 \pm 6,357 (8)
WHO 出血 Grade (%)	Grade 0	35.0 (14)	51.3 (40)	40.0 (2)	50.0 (4)
	Grade 1	57.5 (23)	43.6 (34)	40.0 (2)	50.0 (4)
	Grade 2 以上	7.5 (3)	5.1 (4)	20.0 (1)	0 (0)
ITP 前治療の数 (種類)		4.0 [1, 7]	3.0 [1, 9]	1.0 [1, 2]	1.0 [1, 4]
ITP 前治療 の種類別の 使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	90.0 (36)	94.9 (74)	80.0 (4)	100.0 (8)
	TPO 受容体作動薬	70.0 (28)	60.3 (47)	20.0 (1)	12.5 (1)
	IVIg 又は IV 抗 DIg	67.5 (27)	52.6 (41)	40.0 (2)	12.5 (1)
	脾臓摘出術	42.5 (17)	39.7 (31)	0 (0)	12.5 (1)
	抗 CD20 抗体製剤	35.0 (14)	39.7 (31)	0 (0)	0 (0)
	その他の免疫抑制剤	45.0 (18)	26.9 (21)	0 (0)	0 (0)
	ダナゾール	15.0 (6)	12.8 (10)	0 (0)	0 (0)
	ホスタマチニブ	2.5 (1)	3.8 (3)	0 (0)	0 (0)
	Dapsone	5.0 (2)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)
その他	5.0 (2)	2.6 (2)	0 (0)	0 (0)	
併用 ITP 治療薬あり (%)		50.0 (20)	51.3 (40)	40.0 (2)	37.5 (3)
併用 ITP 治療薬の種類 別の使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	25.0 (10)	26.9 (21)	40.0 (2)	12.5 (1)
	TPO 受容体作動薬	22.5 (9)	24.4 (19)	0 (0)	12.5 (1)
	免疫抑制剤	15.0 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ダナゾール	2.5 (1)	2.6 (2)	0 (0)	0 (0)

割合% (例数)、中央値 [最小値, 最大値] (解析対象例数)、平均値 \pm 標準偏差 (解析対象例数)

機構は、以下のように考える。1801 試験において、主要評価項目とされた慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合は本薬群でプラセボ群よりも有意に高かったこと、より保守的な止血の閾値を用いて血小板数の持続効果が評価されていることを踏まえると、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬を使用してもさらなる治療が必要な患者において、本薬により一定の血小板数増加が維持されうると判断できる。また、副次評価項目とされた WHO Grade に基づく出血性イベントの発現回数について明らかな群間差は認められなかったが、持続的血小板数反応の達成例で未達成例と比較して WHO Grade に基づく出血性イベントの発現回数が少ない傾向が示唆されていること等を踏まえると、本薬による出血を予防する血小板数の維持効果が認められているものと考えられる。

一次性 ITP の病期分類別の有効性について、持続性一次性 ITP 患者では慢性一次性 ITP 患者と比較して自然寛解する可能性が高いと考えられること、限られた規模で実施された 1801 試験では主要な解析対象集団に持続性一次性 ITP 患者が少数含まれることにより群間比較結果の解釈が困難となる可能性が懸念されること等を踏まえ、主要評価項目の解析対象集団を慢性一次性 ITP 患者とした上で、より少数の持続性一次性 ITP 患者の有効性等については慢性一次性 ITP 患者での結果と比較して評価する計画としたことは理解できる。1801 試験の結果、持続性一次性 ITP 患者集団では、慢性一次性 ITP 患者集団に

比べて両群の持続性血小板数反応の達成割合が高く、自然寛解する患者が一定数含まれた可能性があり、また、少数例での検討による結果の解釈に限界はあるものの、主な有効性評価項目について本薬群でプラセボ群と比較して良好な結果が示されており、本薬による有効性が示唆された。1801 試験において、持続性一次性 ITP 患者では慢性一次性 ITP 患者との間に、群間比較に明らかに影響を及ぼすような背景因子の違いは認められなかったことも踏まえると（「7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす背景因子について」の項参照）、1801 試験の全体集団の結果に基づき、慢性及び持続性一次性 ITP 患者における有効性を評価することは可能である。

以上より、既存治療を実施しても出血リスクのある慢性及び持続性一次性 ITP 患者において、本薬の臨床的意義のある有効性が期待できると判断する。以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす背景因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子について、以下のように説明した。1801 試験における、体重カテゴリー、ベースラインの血小板数、ITP 前治療の数、ITP 前治療の種類、併用 ITP 治療薬の有無、併用 ITP 治療薬の種類別の持続的血小板数反応の達成割合は、表 22 のとおりであった。各部分集団における例数が少ないため結果の解釈には限界があるものの、いずれの部分集団でも本薬群でプラセボ群と比較して持続的血小板数反応の達成割合が高く、本薬の有効性が期待できると考える。なお、1801 試験では *H.pylori* 感染及び除菌療法に関する情報を収集しておらず、*H.pylori* 除菌療法の施行有無による影響は検討できなかった。

表 22：背景因子別の持続的血小板数反応の達成割合（1801 試験、FAS）

背景因子		プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)	
体重カテゴリー ^a	50 kg 未満	0 (0/2)	14.3 (1/7)	
	50 kg 以上 75 kg 未満	12.5 (3/24)	21.4 (6/28)	
	75 kg 以上 120 kg 未満	0 (0/19)	30.6 (15/49)	
ベースラインの血小板数	15,000/ μ L 未満	4.0 (1/25)	21.6 (8/37)	
	15,000/ μ L 以上	10.0 (2/20)	28.6 (14/49)	
ITP 前治療の数 (種類)	3 未満	12.5 (2/16)	29.6 (8/27)	
	3 以上	3.4 (1/29)	23.7 (14/59)	
ITP 前治療の種類	副腎皮質ステロイド	あり	7.5 (3/40)	26.8 (22/82)
		なし	0 (0/5)	0 (0/4)
	TPO 受容体作動薬	あり	10.3 (3/29)	25.0 (12/48)
		なし	0 (0/16)	26.3 (10/38)
	脾臓摘出術	あり	0 (0/17)	18.8 (6/32)
		なし	10.7 (3/28)	29.6 (16/54)
	抗 CD20 抗体製剤	あり	7.1 (1/14)	25.8 (8/31)
		なし	6.5 (2/31)	25.5 (14/55)
	免疫抑制剤	あり	0 (0/18)	14.3 (3/21)
		なし	11.1 (3/27)	29.2 (19/65)
ダナゾール	あり	0 (0/6)	10.0 (1/10)	
	なし	7.7 (3/39)	27.6 (21/76)	
併用 ITP 治療薬	あり	4.2 (1/24)	19.6 (9/46)	
	なし	9.5 (2/21)	32.5 (13/40)	
併用 ITP 治療薬の種類	副腎皮質ステロイド	あり	0 (0/13)	17.4 (4/23)
		なし	9.4 (3/32)	28.6 (18/63)
	TPO 受容体作動薬	あり	8.3 (1/12)	25.0 (6/24)
		なし	6.1 (2/33)	25.8 (16/62)
	免疫抑制剤	あり	14.3 (1/7)	22.2 (2/9)
なし		5.3 (2/38)	26.0 (20/77)	

割合% (例数/評価対象例数)

a : 120 kg 以上の患者が本薬群に 2 例認められたが、本解析からは除外した。

機構は、少数例で検討した各部分集団解析の結果の解釈には限界があるものの、ベースラインの血小板数、ITP 前治療の数又は種類、併用 ITP 治療薬の有無及び種類等の患者背景によらず、本薬群でプラセボ群と比較して持続的血小板数反応の達成割合が高いことから、現時点では慢性/持続性一次性 ITP 患者における本薬の有効性が問題となる背景因子は特定されていないと判断する。

7.R.2.3 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者における有効性について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、臨床上問題となる PK 及び PD の国内外差は示されていない(「6.R.2 PK 及び PD の国内外差について」の項参照)。外因性民族的要因について、本邦では *H.pylori* 陽性例に対して除菌療法を行うことが推奨されていること、国内外で疾患名及び発症又は診断からの期間に基づく病期分類が異なることを除き、一次性 ITP の診断基準、罹患率、及び利用可能な治療薬を含めて、国内外で大きな違いはない (ITP 治療参照ガイド (2019 年)、Blood Adv 2019; 3: 3829-66、Oncol Res Treat 2018; 41 Suppl 5:1-30)。

1801 試験には 8 例 (プラセボ群 3 例、本薬群 5 例) の日本人患者が組み入れられ、全例が慢性一次性 ITP 患者であった。慢性一次性 ITP 患者の日本人集団及び外国人集団における主な有効性評価項目の結果は表 23、患者背景は表 24 のとおりであった。持続的血小板数反応の達成割合について、日本人集団においても外国人集団と同様に、本薬群でプラセボ群と比較して高かった (表 23)。また、その他の有

効性評価項目の結果は表 23 のとおりであり、病勢コントロール期間、持続的血小板数反応の達成割合及び投与 17 週後から 24 週後までの 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成した患者割合について、外国人集団と同様の傾向が認められ、一定の血小板数増加が維持されることが示された。日本人集団における WHO Grade 1 以上の出血性イベントの発現回数は、本薬群で 4.0 回でありプラセボ群の 1.0 回より多かったが、少数例での検討であり結果の解釈には限界がある。なお、WHO Grade 1 以上の出血性イベントは、本薬群の 3 例 (Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 1 例) 及びプラセボ群の 2 例 (Grade 1 が 1 例、Grade 2 が 1 例) に認められ、本薬群及びプラセボ群の各 1 例は 1801 試験を完了して 1803 試験に移行し、本薬群の 2 例及びプラセボ群の 1 例は投与 45~56 日後に同意撤回により試験を中止した。出血性イベントが認められたプラセボ群の 2 例中 1 例はベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 以上で、救済療法が実施されていたのに対し、本薬群の 3 例はいずれもベースラインの血小板数が 15,000/ μ L 未満で、救済療法は実施されていなかった。

日本人集団では、外国人集団と比較して体重が軽く、脾摘の既往ありの患者割合が低かったが、有効性に影響を及ぼすと想定される、診断からの期間及びベースラインの血小板数を含むその他の背景因子については、外国人集団と明らかな差は認められなかった (表 24)。また、背景因子別の部分集団解析結果 (表 22) に基づき、体重カテゴリー及び脾摘の既往の有無によらず本薬の有効性は期待できるものとする。

表 23：日本人集団及び外国人集団における主な有効性評価項目の結果 (FAS-Chronic)

	日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (5 例)	プラセボ群 (37 例)	本薬群 (73 例)
持続的血小板数反応 ^a の達成割合 (%)	0 (0)	40.0 (2)	5.4 (2)	20.5 (15)
病勢コントロール期間 ^b (週/24 週)	0.0 [0, 4]	0.0 [0, 24]	0.0 [0, 14]	2.0 [0, 24]
WHO Grade 1 以上の出血性イベントの発現回数 (回)	1.0 [0, 5]	4.0 [0, 8]	6.0 [0, 24]	5.0 [0, 24]
投与 17 週後から 24 週後までの 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成した患者割合 (%)	0 (0)	40.0 (2)	5.4 (2)	16.4 (12)
全般的血小板数反応 ^c の達成割合 (24 週)	33.3 (1)	40.0 (2)	13.5 (5)	45.2 (33)
救済療法を受けた患者割合	33.3 (1)	0 (0)	48.6 (18)	39.7 (29)

中央値 [最小値, 最大値]、割合 (例数/解析対象例数)

a: 投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成

b: 治療期のうち、血小板数 50,000/ μ L 以上となった累積週数

c: 治療期間中に血小板数 50,000/ μ L 以上を 4 回以上達成

表 24：日本人集団及び外国人集団における患者背景（FAS-Chronic）

	日本人集団		外国人集団		
	プラセボ群 (3例)	本薬群 (5例)	プラセボ群 (37例)	本薬群 (73例)	
年齢 (歳)	75.0 [69, 78]	45.0 [22, 54]	50.0 [18, 82]	47.0 [19, 85]	
男性 (%)	33.3 (1)	40.0 (2)	45.9 (17)	42.5 (31)	
体重 (kg)	52.40 [45.8, 52.4]	47.30 [36.7, 82.9]	72.00 [48.0, 119.3]	77.10 [45.2, 135.9]	
診断からの期間 (年)	1.71 [1.6, 53.4]	10.21 [2.2, 22.5]	6.61 [1.4, 46.6]	4.65 [1.0, 54.1]	
ベースラインの血小板数 (μL)	18,330 \pm 10,017 (3)	10,200 \pm 5,891 (5)	13,240 \pm 8,993 (37)	17,180 \pm 10,462 (73)	
WHO 出血 Grade (%)	Grade 0	66.7 (2)	40.0 (2)	32.4 (12)	
	Grade 1	0 (0)	60.0 (3)	62.2 (23)	
	Grade 2 以上	33.3 (1)	0 (0)	5.4 (2)	
ITP 前治療の数 (種類)	3.0 [2, 5]	3.0 [1, 5]	4.0 [1, 7]	3.0 [1, 9]	
ITP 前治療 の種類別 の使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	100.0 (3)	100.0 (5)	89.2 (33)	94.5 (69)
	TPO 受容体作動薬	100.0 (3)	80.0 (4)	67.6 (25)	58.9 (43)
	IVIg 又は IV 抗 DIIg	66.7 (2)	20.0 (1)	67.6 (25)	54.8 (40)
	脾臓摘出術	33.3 (1)	0 (0)	43.2 (16)	42.5 (31)
	抗 CD20 抗体製剤	0 (0)	40.0 (2)	37.8 (14)	39.7 (29)
	その他の免疫抑制剤	0 (0)	20.0 (1)	48.6 (18)	27.4 (20)
	ダナゾール	33.3 (1)	20.0 (1)	13.5 (5)	12.3 (9)
	ホスタマチニブ	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	4.1 (3)
	Dapsone	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	1.4 (1)
その他	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	2.7 (2)	
併用 ITP 治療薬あり (%)	33.3 (1)	60.0 (3)	51.4 (19)	50.7 (37)	
併用 ITP 治療薬の 種類別の 使用割合 (%)	副腎皮質ステロイド	33.3 (1)	60.0 (3)	27.0 (10)	26.0 (19)
	TPO 受容体作動薬	0 (0)	60.0 (3)	29.7 (11)	27.4 (20)
	免疫抑制剤	0 (0)	0 (0)	16.2 (6)	11.0 (8)
	ダナゾール	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	2.7 (2)

割合% (例数)、中央値 [最小値, 最大値] (解析対象例数)、平均値 \pm 標準偏差 (解析対象例数)

以上より、1801 試験の慢性一次性 ITP 患者の全体集団の結果に基づき、日本人慢性一次性 ITP 患者における有効性を評価することは可能であり、また、日本人慢性一次性 ITP 患者においても重篤な出血を予防しうる血小板数増加作用の維持が期待できること、持続性一次性 ITP 患者でも慢性一次性 ITP 患者と同様の有効性の傾向が示されたこと等から、日本人慢性及び持続性一次性 ITP 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。一次性 ITP 患者を対象とした国際共同試験の実施にあたって大きな問題となる内因性及び外因性民族的要因の国内外差は認められておらず（「6.R.2 PK 及び PD の国内外差について」の項参照）、1801 試験の慢性一次性 ITP 患者における日本人集団と外国人集団の有効性の結果は類似していると判断できる。1801 試験に日本人の持続性一次性 ITP 患者は組み入れられなかったものの、「7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験における有効性について」での検討も考慮すると、日本人慢性一次性 ITP 及び持続性一次性 ITP 患者のいずれにおいても、重篤な出血を予防しうる血小板数増加作用の維持が期待できる。

7.R.2.4 長期投与における有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。1803 試験の最初の 52 週間の治験薬投与期において、1801 試験でプラセボ群に割り付けられた P-本薬群 (38 例) 及び 1801 試験で本薬群に割り付けられた本薬-本薬群 (63 例) における本薬の累積投与期間 (中央値 [最小値, 最大値]) は、116 [71, 339] 日及び 449 [188, 699] 日であった。P-本薬群では、投与 6 週時点で 23.7% (9/38 例) で持続的血小板数反応が認められ、投与 48 週 (21.9% (7/32 例)) まで概ね持続的血小板数反応の達成が維持された (表 17)。また、本薬-本薬群においても、1803 試験の投与 48 週まで持続的血小板数反応達成が維持された (表 17)。全体集団では、投与 24 週に到達した患者の 60.0% (33/55 例)、投与 48 週に到達した患者の 61.3% (19/31 例) で持続的血小板数反応が認められ、持続的血小板数反応が認められた患者では、長期投与時にも血小板数反応が維持されていた。

長期投与時の血小板数の経時推移は図 4 のとおりであり、効果不十分による投与中止例がいることに留意する必要があるものの、本薬の投与開始前値から最初の 52 週間の治験薬投与期終了時までの血小板数の変化量 (平均値±標準誤差) は、P-本薬群で $23,060 \pm 7,301 \sim 80,640 \pm 27,939/\mu\text{L}$ 、本薬-本薬群では $38,830 \pm 7,761 \sim 107,690 \pm 17,025/\mu\text{L}$ の範囲で推移した。WHO Grade 1 以上の出血性イベントは、P-本薬群の 83.3% (25/30 例)、本薬-本薬群の 78.7% (37/47 例) に認められ、重症度はいずれも Grade 1 又は 2 で、出血性イベントの発現及び重症度が、長期投与に伴い上昇する傾向は認められなかった。

機構は、1803 試験の結果から、本薬によって血小板数の増加が認められた慢性/持続性一次性 ITP 患者において、長期投与時にもその有効性が期待できると判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、本申請に係る国内外の臨床試験における有害事象の発現状況及び以下の検討において新たな懸念は示されていないことから、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本薬の投与頻度の調節・休薬・投与中止等の対応が適切になされるのであれば、慢性/持続性一次性 ITP 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。なお、本薬の既承認効能・効果での製造販売後に、重篤なアナフィラキシーショックが報告されていることを踏まえ、追加の安全対策措置について検討中である。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。1801 試験並びに 1801 試験及び 1803 試験の統合解析²²⁾ における安全性の概要は表 25 のとおりであった。1801 試験の本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高かった主な有害事象は、無力症、挫傷、高血圧及び頭痛であったが、これらの事象について 1801 試験及び 1803 試験の統合解析において治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められず、ほとんどの事象で CTCAE Grade は 1 又は 2 であった。これらの事象に関連して本薬の作用機序に基づく懸念は想定されないことも踏まえ、本適応症において本薬の新たなリスクは特定されていないと判断した。なお、1803 試験のデータカットオフ時点で 12 カ月の観察期間を完了していなかった 9 例について、12 カ月時点までに死亡、重篤な有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象は発現していない。

²²⁾ 1801 試験及び/又は 1803 試験で本薬を 1 回以上投与された 124 例を対象に、本薬の初回投与から最終投与 60 日後までに発現した有害事象が解析対象とされた。本薬の投与期間の中央値 [最小値, 最大値] は、253.0 [22, 699] 日間であった。

また、本薬の安全性プロファイルについて、1801 試験の全体集団と日本人集団で大きな違いは認められず、日本人患者で特定のリスクが増大する傾向はなかった。

表 25：国際共同第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	1801 試験				1801 試験及び 1803 試験 の統合解析 (124 例)
	全体集団		日本人集団		
	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (5 例)	
すべての有害事象	95.6 (43) [17.87]	93.0 (80) [13.56]	66.7 (2) [7.61]	80.0 (4) [8.91]	95.2 (118) [10.21]
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	22.2 (10) [0.94]	17.4 (15) [0.79]	0 (0) [0]	20.0 (1) [1.19]	16.1 (20) [0.47]
死亡	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	2.4 (3) [0.03]
重篤な有害事象	15.6 (7) [0.42]	8.1 (7) [0.32]	33.3 (1) [0.95]	0 (0) [0]	15.3 (19) [0.29]
CTCAE Grade 3 以上の 有害事象	20.0 (9) [0.68]	12.8 (11) [0.58]	33.3 (1) [0.95]	0 (0) [0]	21.0 (26) [0.52]
休薬に至った有害事象	13.3 (6) [0.47]	14.0 (12) [0.34]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	24.2 (30) [0.43]
投与中止に至った有害 事象	2.2 (1) [0.05]	4.7 (4) [0.11]	0 (0) [0]	0 (0) [0]	4.0 (5) [0.05]

発現割合%（発現例数） [年あたりの発現率]

1801 試験及び 1803 試験の統合解析における発現時期別の有害事象の発現割合は、表 26 のとおりであり、本薬の長期連続投与に伴う有害事象の発現割合の上昇や新たな有害事象の発現は認められなかった。

表 26：1801 試験及び 1803 試験の統合解析における発現時期別の有害事象の発現状況

週	発現時期							
	1-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96
解析対象例数	124	110	92	73	57	44	22	11
すべての有害事象	83.9 (104)	69.1 (76)	65.2 (60)	52.1 (38)	50.9 (29)	34.1 (15)	18.2 (4)	0 (0)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	12.1 (15)	6.4 (7)	3.3 (3)	2.7 (2)	0 (0)	2.3 (1)	4.5 (1)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	1.8 (1)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	3.2 (4)	4.5 (5)	6.5 (6)	4.1 (3)	5.3 (3)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)
CTCAE Grade 3 以上の 有害事象	5.6 (7)	6.4 (7)	7.6 (7)	11.0 (8)	7.0 (4)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)
休薬に至った有害 事象	8.1 (10)	5.5 (6)	12.0 (11)	9.6 (7)	5.3 (3)	2.3 (1)	4.5 (1)	0 (0)
投与中止に至った 有害事象	1.6 (2)	1.8 (2)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本申請適応症に係る本薬の安全性プロファイルについて既承認時を超える重大な問題は認められなかった。また、慢性/持続性一次性 ITP 患者を対象とした臨床試験の全体集団と日本人集団で、臨床的に問題となる差は認められていない。なお、本薬の薬理作用及び既承認時の情報に基づき、注目すべき有害事象として検討した感染症、infusion reaction 等については次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.1.1 感染症関連の有害事象について

申請者は、本薬投与時の感染症関連の有害事象について、以下のように説明した。本薬投与により血中の IgG 濃度が減少することから、感染症のリスクが高まる可能性がある。

1801 試験並びに 1801 試験及び 1803 試験の統合解析における感染症関連の有害事象²³⁾の発現状況は表 27 のとおりであり、1801 試験の本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。重篤な有害事象は、1801 試験の本薬群で 2 例 2 件（サイトメガロウイルス感染、丹毒）、1801 試験及び 1803 試験の統合解析で 2 例 3 件（COVID-19・COVID-19 肺炎、丹毒）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、1801 試験及び 1803 試験の統合解析で投与中止に至った有害事象が 1 例 1 件（気管支炎）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。1801 試験及び 1803 試験の統合解析で休薬に至った有害事象が認められた 20 例中 18 例は COVID-19 によるものであった。

日和見感染²⁴⁾は、1801 試験のプラセボ群で 6.7%（3/45 例 3 件）、本薬群で 11.6%（10/86 例 16 件）に認められ、1803 試験では 23.8%（24/101 例 29 件）に認められた。いずれの本薬群においても、認められた主な有害事象は COVID-19、インフルエンザであった。また、重篤な有害事象として、上述の COVID-19・COVID-19 肺炎の他、全身性炎症反応症候群が 1 例 1 件に認められた。当該症例は 4 歳男性で、本薬の投与 64 週後（直前の本薬投与 3 日後）に急性呼吸不全、全身性炎症反応症候群、脳浮腫及び貧血を発現して入院し、入院 2 日目に脳出血を発現して死亡に至ったが、治験担当医師により入院 2 日前の外出（狩り）が要因である可能性が高いと判断され、本薬との因果関係は否定された。

1801 試験及び 1803 試験の統合解析において、発現時期別の感染症関連の有害事象の発現割合が本薬の長期連続投与により上昇する傾向は認められなかった。

²³⁾ MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

²⁴⁾ MedDRA SMQ（広域）「日和見感染」

表 27：国際共同第Ⅲ相試験における感染症関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	1801 試験		1801 試験及び 1803 試験の統合解析 (124 例)
	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)	
すべての有害事象	22.2 (10) [0.62]	29.1 (25) [0.97]	41.1 (51) [0.86]
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2.2 (1)	2.3 (2)	1.6 (2)
重篤な有害事象	4.4 (2)	2.3 (2)	1.6 (2)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	4.4 (2)	2.3 (2)	1.6 (2)
休薬に至った有害事象	4.4 (2)	9.3 (8)	16.1 (20)
投与中止に至った有害事象	2.2 (1)	1.2 (1)	0.8 (1)
主な有害事象			
COVID-19	6.7 (3)	8.1 (7)	20.2 (25)
インフルエンザ	0 (0)	2.3 (2)	4.0 (5)
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	4.0 (5)
上気道感染	2.2 (1)	2.3 (2)	4.0 (5)
歯髄炎	2.2 (1)	1.2 (1)	3.2 (4)
鼻炎	2.2 (1)	2.3 (2)	2.4 (3)
尿路感染	4.4 (2)	2.3 (2)	2.4 (3)
気管支炎	0 (0)	1.2 (1)	1.6 (2)
ウイルス性気道感染	0 (0)	2.3 (2)	1.6 (2)
扁桃炎	0 (0)	2.3 (2)	1.6 (2)

発現割合%（発現例数） [人年あたりの発現率]

併用 ITP 治療薬が感染症関連の有害事象の発現に及ぼす影響について、1801 試験におけるベースラインの併用 ITP 治療の有無及び種類別の部分集団解析の結果は表 28 のとおりであり、併用 ITP 治療薬の有無及び種類による明らかな影響は認められなかった。

表 28：ベースラインの併用 ITP 治療薬の有無及び種類別の感染症関連の有害事象の発現状況（1801 試験、安全性解析対象集団）

背景因子		プラセボ群	本薬群
併用 ITP 治療薬	あり	20.8 (5/24)	32.6 (15/46)
	なし	23.8 (5/21)	25.0 (10/40)
併用 ITP 治療薬の種類	副腎皮質ステロイド	あり	15.4 (2/13)
		なし	17.4 (4/23)
	TPO 受容体作動薬	あり	25.0 (8/32)
		なし	33.3 (21/63)
	免疫抑制剤	あり	33.3 (4/12)
		なし	18.2 (6/33)
なし	0 (0/7)	33.3 (3/9)	
なし	26.3 (10/38)	28.6 (22/77)	

発現割合%（例数/解析対象例数）

一次性 ITP 患者を対象とした臨床試験において、gMG 患者を対象とした臨床試験と比較して本薬の感染症リスクが明らかに高くなる傾向は認められなかったこと、また、添付文書において感染症の発現及び悪化リスクがある旨の注意喚起、並びに感染症を合併している患者等に対する注意喚起を行っていることから、本適応症の追加に際して新たな注意喚起は不要と考える。

なお、本剤の製造販売後安全性情報として報告された、国内²⁵⁾での感染症関連²³⁾の副作用は 10 件（重篤 10 件、未知非重篤 0 件）であり、主な事象は肺炎（3 件）、COVID-19（2 件）で、死亡に至った

²⁵⁾ 安全性定期報告（2022 年 1 月 20 日～2023 年 6 月 16 日）における推定投与症例 862 例に基づき評価がなされた。

事象は認められなかった。海外²⁶⁾での感染症関連の副作用は64件（重篤18件、非重篤46件）であり、主な事象はCOVID-19（19件）、尿路感染（9件）、肺炎（6件）で、死亡は認められなかった。

機構は、本薬の添付文書では既に本薬投与時の感染症に関する注意喚起が行われており、臨床試験における感染症関連の有害事象の発現状況からは、本効能・効果の追加にあたって新たな注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.3.1.2 Infusion reaction について

申請者は、本薬投与時の infusion reaction の発現状況について、以下のように説明した。1801 試験並びに 1801 試験及び 1803 試験の統合解析における infusion reaction²⁷⁾ の発現状況は表 29 のとおりであり、1801 試験の投与群間で大きな違いはなかった。また、1801 試験及び 1803 試験の統合解析において、infusion reaction について死亡、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象が、1801 試験の本薬群の 1 例（注入に伴う反応）に認められたが、CTCAE Grade 1 で転帰は回復であった。1801 試験及び 1803 試験では、アナフィラキシーは認められなかった。なお、1801 試験及び 1803 試験において、過敏症反応に対する前投与薬の規定はなかったが、1801 試験のプラセボ群及び本薬群の各 2 例において医師の判断により過敏症反応に対する予防的投与が実施されていた。

1801 試験及び 1803 試験の統合解析において、発現時期別の infusion reaction の発現割合が本薬の長期連続投与により上昇する傾向は認められなかった。

表 29：国際共同第Ⅲ相試験における infusion reaction の発現状況（安全性解析対象集団）

	1801 試験		1801 試験及び 1803 試験の統合解析 (124 例)
	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)	
すべての有害事象	11.1 (5) [0.26]	11.6 (10) [0.39]	9.7 (12) [0.26]
主な有害事象			
そう痒症	2.2 (1)	3.5 (3)	3.2 (4)
注入に伴う反応	0 (0)	1.2 (1)	1.6 (2)
咳嗽	0 (0)	2.3 (2)	2.4 (3)

発現割合%（発現例数） [人年あたりの発現率]

以上より、一次性 ITP 患者を対象とした臨床試験において本薬の infusion reaction に特段の懸念は示されておらず、添付文書では本薬の投与により infusion reaction の発現に関する注意喚起を既に行っていることから、本適応症の追加に際して新たな注意喚起は不要と判断する。

なお、本剤の製造販売後安全性情報として報告された、国内²⁵⁾での MedDRA SOC「免疫系障害」の副作用は2件（重篤1件、非重篤1件）であり、死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象として、アナフィラキシーショックが1件報告されており、当該患者では本剤の初回投与から20分後に顔面のほてり、皮疹及び不快感の症状を発現し、血圧低下等が認められ、本剤の投与中止及び処置が行われ、同日中に当該事象は消失して翌日に退院となった。また、海外での MedDRA SOC「免疫系障害」の

²⁶⁾ PBRER（2022年12月17日～2023年6月16日）における推定投与症例4784例に基づき評価がなされた。

²⁷⁾ MedDRA SMQ（広域）「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「血管外漏出（埋込み部位を除く）」に含まれ、投与後48時間以内（又は有害事象発現時刻が不明の場合は2日以内）に発現した有害事象

副作用は3件（重篤1件、非重篤2件）であり、死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象は、感作1件であった。

機構は、以下のように考える。本薬の添付文書では既に本薬投与時の infusion reaction に関する注意喚起が行われており、臨床試験における infusion reaction の発現状況からは、本効能・効果の追加にあたって新たな注意喚起を行う必要はないとした申請者の対応は妥当と判断する。なお、本薬の製造販売後に重篤なアナフィラキシーショックが報告されていることを踏まえ、本申請適応症での使用に際しても、アナフィラキシー（ショック含む）が生じる可能性があることを適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.2 血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて

機構は、本薬投与時の血栓塞栓症の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。一次性 ITP 患者では血栓塞栓関連事象の発現リスクが高いことが報告されていることから（Br J Haematol 2021; 194: 822-34、Blood 2020; 136: 9-10）、1603 試験、1801 試験及び 1803 試験では過去 12 カ月間の血栓性又は塞栓性イベントの既往歴を有する患者を除外した。

1603 試験及び 1801 試験では、血栓塞栓症関連の有害事象²⁸⁾の発現は認められなかった。1803 試験では、血栓塞栓症関連の有害事象が2例3件（心筋梗塞、表在性静脈血栓症）に認められた。心筋梗塞を発現した1例は6歳女性で、糖尿病、高血圧、高脂血症等を合併しており、ITP 治療薬としてエルトロンボパグ オラミンを併用していた。本薬の投与 49 週後（直前の本薬投与 7 日後）に心筋梗塞を発症し、重篤な有害事象と判断され、本薬の投与中断及び入院加療を要したが、発症 2 日後に軽快して本薬投与を再開し、データカットオフ時点で 1803 試験への参加を継続している。心筋梗塞発現時の血小板数は 433,000/ μL であり、治験担当医師により本薬との因果関係は否定された。表在性静脈血栓症を2件発現した1例は4歳男性で、本薬の投与 10 及び 14 週後（いずれも直前の本薬投与翌日）に発症し、いずれも非重篤で、本薬の投与を継続したまま回復しており、静脈内投与の手技との関連するものとして本薬との因果関係は否定された。

1801 試験及び 1803 試験では、血小板数が 400,000/ μL を超えた場合は治験薬の投与を一時中断し、血小板数が 150,000/ μL 未満に減少したことを確認した上で2週に1回の投与頻度で再開することとされた。400,000/ μL を超える血小板数の増加は、1801 試験では9例（プラセボ群2例、本薬群7例）、1803 試験では13例に認められた。1801 試験の本薬群7例では、いずれも 400,000/ μL を超えたのは1回のみで、最高値は 431,000～696,000/ μL の範囲で、7例中2例では正常範囲内（450,000/ μL 未満）であった。1803 試験の13例中8例では 400,000/ μL を超えたのは1回のみで、最高値は 404,000～524,000/ μL の範囲で、8例中4例では正常範囲内（450,000/ μL 未満）であった。13例中5例では、複数回 400,000/ μL を超える血小板数の増加が認められ、最高値は 403,000～699,000/ μL の範囲であった。いずれの患者においても血栓塞栓関連の有害事象の発現は認められなかった。なお、1801 試験の本薬群 2/7 例及び 1803 試験の 6/13 例は救済療法の実施後に血小板数の増加が認められていた。

以上より、本薬投与と関連する血栓塞栓症関連の有害事象のリスク及び血小板数の増加に伴う明らかなリスクは示されておらず、血栓塞栓症の発現に関する注意喚起は不要と考える。添付文書では、臨床試験で規定したとおり、血小板数が 400,000/ μL 超に増加した場合を目安に休薬し、150,000/ μL 未満に低下した場合に再開する旨を注意喚起する。

²⁸⁾ MedDRA SMQ（狭域）「塞栓および血栓」

機構は、以下のように考える。1603 試験及び 1801 試験では血栓塞栓症関連の有害事象の発現は認められず、1803 試験において認められた血栓塞栓症関連の有害事象と本薬との因果関係は否定された。また、一般的に血小板数の増加に伴い血栓塞栓症のリスクが増大する可能性があるものの、本薬は作用機序の観点から血小板数の過剰な増加を引き起こす懸念は小さいと考えられることに加え、定期的に血小板数を測定し、血小板数等に基づき適切に投与頻度等が調節されることも踏まえれば、現時点で添付文書において血栓塞栓症の発現に関する特段の注意喚起は不要と判断した。以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。1801 試験及び 1803 試験では、過去に 1 種類以上の前治療に対して効果不十分又は不耐容の慢性/持続性一次性 ITP 患者における本薬の有効性及び安全性が示されたことから、効能・効果に関連する注意において、前治療にて十分な効果が得られない場合又は忍容性がない場合で、既存治療後も血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用する旨を注意喚起する。なお、欧米では「一次性免疫性血小板減少症」の疾患名と病期分類（発症から 3 カ月未満を「新規診断」、発症から 3～12 カ月を「持続性」、発症から 12 カ月超を「慢性」）が浸透しているが（Blood 2009; 113: 2386-93）、本邦で従来用いられてきた「特発性血小板減少性紫斑病」の疾患名と病期分類（推定発症又は診断から 6 カ月以内に治癒した場合を「急性」、推定発症又は診断から 6 カ月以上遷延した場合を「慢性」）を用い、効能・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に変更する。

機構は、以下のように考える。1801 試験及び 1803 試験の結果から、過去に 1 種類以上の前治療に対して効果不十分又は不耐容の慢性/持続性一次性 ITP 患者に対する有効性及び安全性が確認された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）こと等を踏まえると、本薬の投与対象を、他の治療にて十分な効果が得られない又は忍容性に問題がある患者とすること、及び既存治療後も血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者とする申請者の方針は妥当と判断する。

効能・効果について、申請者の説明を踏まえ、既承認の ITP 治療薬の効能・効果と同様、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることは適切と考える。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のようにすることが妥当と考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果] （本申請効能・効果に係る抜粋）
慢性特発性血小板減少性紫斑病

[効能・効果に関連する注意] （本申請効能・効果に係る抜粋）

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

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

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.5.1～2 の検討結果から、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のようにすることが適切と判断する。本薬の用法・用量、本薬が効果不十分であると判断するための期間、本薬の投与頻度の調節又は休薬基準及びモニタリング頻度の妥当性を含む注意喚起の内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量] (本申請用法・用量に係る抜粋)

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

[用法・用量に関連する注意] (本申請用法・用量に係る抜粋)

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

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

- 本剤を 12 週間投与しても临床上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合は、本剤投与の中止を検討すること。

7.R.5.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。健康被験者及び重症筋無力症患者の臨床試験のデータから構築した母集団 PK/PD モデル (CTD 5.3.3.5-1)、一次性 ITP 患者を対象とした 1603 試験結果等に基づき、1801 試験の検討用法・用量は、本薬 10 mg/kg の週 1 回投与で開始し、長期投与時にはより少ない投与頻度を選択できるよう、投与開始 4 週後以降は、血小板数等に基づいて投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に調節できる設定とした (「6.R.1 1801 試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照)。

1801 試験では、本薬 10 mg/kg の週 1 回投与の 4 回目 (投与 3 週後) の約 1 週間後に血清中総 IgG 濃度の減少がほぼ最大に到達した。また、投与開始 4 週後以降、プラセボ群の 6.5% (3/46 例)、本薬群の 17.4% (15/86 例) が 2 週に 1 回の投与頻度に変更され、このうちプラセボ群の 1 例及び本薬群の 10 例は投与頻度固定期間 (投与 16 週後以降 23 週後まで) に 2 週に 1 回投与された。投与頻度固定期間中の投与頻度別の持続的血小板数反応の達成割合は、週 1 回投与のプラセボ群で 9.4% (3/32 例)、本薬群で 22.8% (13/57 例)、2 週に 1 回投与のプラセボ群で 0.0% (0/1 例)、本薬群で 90.0% (9/10 例) であり、投与頻度によらず本薬群でプラセボ群よりも高かった。1801 試験の本薬群における持続的血小板数反応

の達成例 22 例中、投与頻度固定期間中の投与頻度が週 1 回であった患者は 13 例、2 週に 1 回であった患者は 9 例であった。

1803 試験では、30.7% (31/101 例) の患者が 1 回以上 2 週に 1 回の投与頻度で本薬の投与を受けており、当該患者における 2 週に 1 回投与での累積投与期間 (平均値±標準偏差) は全投与期間の 43.7±29.5%であった。1801 試験で持続的血小板数反応を達成した症例のうち、週 1 回の投与を継続した 13 例中 11 例、2 週に 1 回の投与を継続した 9 例中 7 例で、1803 試験のデータカットオフ時点まで概ね継続して持続的血小板数反応の維持が認められた。

以上より、本薬は、10 mg/kg の週 1 回投与で開始し、血小板数及び患者の状態に基づき、投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に調節して連続投与することは妥当と考えた。

機構は、1801 試験及び 1803 試験において、投与開始 4 週後以降、血小板数等に応じて本薬の投与頻度を調節可能とされていたこと (表 9)、及び血小板数の増加に対する休薬と投与再開が規定されていたことを踏まえ、添付文書において本薬の投与頻度の調節及び休薬・再開のための血小板数の目安並びに推奨されるモニタリング頻度について情報提供する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の投与頻度の調節基準について、以下のように説明した。1801 試験及び 1803 試験では表 9 で示した投与頻度の調節基準に基づく用法・用量で本薬の有効性及び許容可能な安全性が認められており、当該調節基準の妥当性が示されている。

本薬の休薬・再開の基準について、1801 試験及び 1803 試験では 400,000/ μ L を超えた場合に休薬し、血小板数が 150,000/ μ L 未満に減少したことを確認した上で 2 週に 1 回の投与頻度で再開することとされた。また、①血小板数が 400,000/ μ L を超える前に救済療法を受け、救済療法後 4 週間以内に血小板数が 150,000/ μ L 未満に減少した場合、及び②再開時の血小板数が 30,000/ μ L 未満であった場合には、週 1 回の投与頻度で再開することとされた。血小板数が 400,000/ μ L を超えた患者は、1801 試験の本薬群で 7 例、1803 試験で 13 例に認められたが、本薬投与による血小板数の増加と関連する安全性の懸念は認められておらず (「7.R.3.2 血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて」の項参照)、当該休薬・再開の基準の妥当性が示されている。また、1801 試験の本薬群で試験終了まで血小板数が 150,000/ μ L 未満に低下しなかった 1 例を除く 19 例のうち、2 週に 1 回での再開例が 8 例、救済療法を受けた後に血小板数が 400,000/ μ L を超えたため週 1 回での再開例が 8 例、再開時の血小板数が 30,000/ μ L 未満であったため週 1 回での再開例が 1 例であった。残りの 2 例は、異なる状況で複数回血小板数が 400,000/ μ L を超えたため、2 週に 1 回又は週 1 回で投与を再開していた。

血小板数の観察頻度について、1801 試験では試験期間を通じて週 1 回、1803 試験では 1803 試験開始 25 週後までは週 1 回、その後本薬の投与頻度が 2 週に 1 回であった患者については 2 週間に 1 回血小板数を測定することとされたが、有効性及び安全性の観点から特段の問題は認められなかった。以上より、血小板数について投与開始後最初の 4 週間又は血小板数が安定するまでは週 1 回測定し、その後は患者の状態に応じて医師の判断により定期的に測定することが適切と考える。

以上より、本薬の推奨される投与頻度の調節及び休薬・再開の方法について、添付文書の用法・用量において以下の内容を情報提供する。

- 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。
- 投与頻度は、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。
 - 週 1 回投与時に 100,000/ μ L 以上で安定した場合は、2 週に 1 回に変更すること。

- 2週に1回投与時に 30,000/ μ L 以上及び 100,000/ μ L 未満で安定した場合は、週1回に変更すること。
- 400,000/ μ L 以上に達した場合は、本薬の投与を中断し、150,000/ μ L 以下に減少した場合は、2週に1回で再開すること。
- 血小板数が安定するまでは、血小板数の定期的な測定を実施することが望ましいこと。

機構は、以下のように考える。1801 試験において、表 9 で示した投与頻度の調節基準を参考に調節された用法・用量で本薬の有効性及び許容可能な安全性が認められたことに加え、投与頻度固定期間における投与頻度が週1回又は2週に1回のいずれの場合でも本薬の有効性が示唆されていること等を踏まえると、1801 試験及び 1803 試験で規定されたとおり、本薬を 10 mg/kg の週1回投与で開始し、投与開始4週後以降は個々の患者の血小板数等に応じて投与頻度を週1回又は2週に1回に調節可能とすることは妥当である。なお、PK 及び PD の国内外差並びに 1801 試験で日本人集団と外国人集団における有効性及び安全性に明らかな違いは示されていないことも踏まえると（「6.R.2 PK 及び PD の国内外差について」、「7.R.2.3 日本人患者における有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、日本人慢性/持続性一次性 ITP 患者における用法・用量を、1801 試験及び 1803 試験における検討用法・用量と同様とすることは妥当と判断する。

本薬の投与頻度の調節基準について、1801 試験で設定された血小板数に基づく投与頻度の調節基準を添付文書で情報提供するとの申請者の方針は妥当である。ただし、一次性 ITP 治療において、重篤な出血を予防する血小板数の目標値は個々の患者の状態に応じて異なり、一律の基準を設けることは困難であると考えられること、本薬は治療上必要最小限の投与頻度で使用することが望ましいこと等から、当該基準を参考にした上で、患者の状態も考慮して医師の判断で投与頻度の調節等を行うことが適切と考える。なお、血小板数の測定頻度について、投与開始後4週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週1回測定し、その後は患者の状態に応じて医師の判断で定期的に測定するとの申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.5.2 本薬が効果不十分な場合の投与継続可否の判断について

機構は、本薬が効果不十分と判断される場合の投与中止の判断時期について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。1801 試験では、治療期において血小板数が 30,000/ μ L 未満かつ喫緊の出血リスクを有する場合等に救済療法が実施可能とされ、救済療法を4回以上実施した場合に治験薬の投与を中止することが規定されていた。また、1803 試験では、Visit 12（投与78日目）までに直近の4回の来院でいずれも血小板数が 30,000/ μ L 未満の場合等に治験薬の投与を中止することが規定されていた。その結果、1801 試験ではプラセボ群の 11.1%（5/45 例）、本薬群の 9.3%（8/86 例）、1803 試験では 25.7%（26/101 例）が効果不十分を主な理由として治験薬の投与を中止した。

1801 試験において、血小板数は本薬投与開始1週間以内に速やかに増加し、投与1週間後におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、プラセボ群で $-894 \pm 8,494/\mu$ L、本薬群で $22,151 \pm 6,127/\mu$ L であった。

1801 試験において、血小板数反応（血小板数が 30,000/ μ L 以上又はベースラインの2倍以上の増加）を示した累積患者割合の経時推移を事後的に解析した結果は、表 30 のとおりであった。血小板数反応は、患者の 65.1% では投与3週間までに、約 80% では投与11週間までに認められた一方で、一部の患者

(4.7%) では投与 14 週後以降に認められた。また、1801 試験の本薬群における持続的血小板数反応の達成例 (22 例) では、全例が投与 9 週後までに血小板数反応を示した。

表 30 : 血小板数反応を示した累積患者割合の経時推移 (1801 試験、FAS)

投与開始後	プラセボ群 (45 例)	本薬群 (86 例)
1 週後	20.0 (9)	48.8 (42)
2 週後	35.6 (16)	58.1 (50)
3 週後	44.4 (20)	65.1 (56)
4 週後	46.7 (21)	65.1 (56)
5 週後	48.9 (22)	66.3 (57)
6 週後	51.1 (23)	68.9 (59)
7 週後	51.1 (23)	70.9 (61)
8 週後	53.3 (24)	74.4 (64)
9 週後	53.3 (24)	75.6 (65)
10 週後	53.3 (24)	75.6 (65)
11 週後	53.3 (24)	79.1 (68)
12 週後	53.3 (24)	79.1 (68)
13 週後	53.3 (24)	79.1 (68)
14 週後	55.6 (25)	80.2 (69)
15 週後	57.8 (26)	80.2 (69)
16 週後	57.8 (26)	81.4 (70)
17 週後	57.8 (26)	83.7 (72)
18 週後	60.0 (27)	83.7 (72)
19 週後	60.0 (27)	83.7 (72)
20 週後	60.0 (27)	83.7 (72)
21 週後	62.2 (28)	83.7 (72)
22 週後	62.2 (28)	83.7 (72)
23 週後	62.2 (28)	83.7 (72)
24 週後	62.2 (28)	83.7 (72)

割合% (例数)

以上より、大部分の患者で血小板数反応が確認できる十分な時期として、本薬の投与 12 週後を目安に本薬の効果及び投与継続可否を判断することを推奨する。添付文書においては、投与開始 12 週後、臨床的重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しなかった場合は、本剤投与の中止を検討する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬により出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しないことが推定された場合には速やかに投与を中止し、他の治療法を選択すべきである。重篤な出血を予防する血小板数の目標は個々の患者の状態に応じて異なり、効果判定の一律の基準を設けることは困難であるが、1801 試験において、試験期間中に血小板数の 30,000/ μ L 以上又はベースラインの 2 倍以上の増加を示した患者の多くが投与 12 週後までに当該閾値以上の増加を示したとの説明を踏まえ、投与開始 12 週後を目安として本薬の投与継続可否を判断する旨注意喚起すると申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、感染症及び infusion reaction を安全性検討事項として、本薬の使用実態下における長期投与時の安全性を検討することを目的とした特定使用成績調査 (登

録期間：2.5年間、観察期間：1.5年間、目標症例数：安全性解析対象として95例）を全例調査方式で実施すると説明した。

機構は、以下のように考える。臨床試験における日本人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に対する本薬の使用経験は限られていること等を踏まえると、本薬が投与された慢性特発性血小板減少性紫斑病患者の全症例を対象とした製造販売後調査を実施すると申請者の方針は妥当と判断する。調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、目標症例数の妥当性、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性特発性血小板減少性紫斑病に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、既存治療で効果不十分又は忍容性のない慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考えられる。また機構は、本薬の有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ウィフガート点滴静注 400 mg
[一 般 名] エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 13 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

本薬の有効性について、以下の点を含め、審査報告 (1) 「7.R.2 有効性について」の項における機構の判断は、専門委員に支持された。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (1801 試験) において、主要評価項目とされた慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合に加え、副次評価項目の結果等から、本薬により重篤な出血を予防しうる血小板数増加作用の維持が期待できる。
- 持続性一次性 ITP 患者における有効性について、少数例での検討であり結果の解釈に限界はあるものの、慢性又は持続性一次性 ITP の病期分類は診断からの期間に基づくもので本質的な病態生理に大きな違いはないこと、有効性評価項目について本薬群でプラセボ群と比較して良好な結果が示唆されていること等から、持続性一次性 ITP 患者での本薬の有効性は期待できる。

また、長期投与時の有効性について、専門委員より、国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (1803 試験) において効果不十分を主な理由とした治験中止割合が 22.8% (23/101 例) と高かったことから、すべての患者で本薬の長期的な有効性の維持が期待できるとの誤解が生じないように方策を講じるべきとの意見が出された。

機構は、以下のように考える。1803 試験では投与 8~11 週後の来院で血小板数がいずれも 30,000/ μ L 未満であった場合に治験を中止する規定であったことにより、効果不十分による治験中止が比較的多く認められたと考えられる。一方で、長期投与時を含めて投与期間中は定期的に投与継続可否を検討し、4 週間連続して臨床上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数が認められない場合は漫然と投与を継続しない旨を、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以上の検討を踏まえ、上記の内容を添付文書の用法・用量に関連する注意に設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

専門協議後に、申請者より、本薬を有効成分として含有する皮下投与製剤（ヒフデュラ配合皮下注、以下、「皮下投与製剤」）の国際共同第Ⅲ相試験（2004 試験²⁹⁾）において、主要評価項目とされた慢性一次性 ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合について、皮下投与製剤群のプラセボ群に対する優越性が示されなかった（プラセボ群 16.2% (11/68 例)、皮下投与製剤群 13.7% (17/124 例)、 $p=0.5081$ ³⁰⁾）ことが報告された。

機構は、2004 試験で本剤と同一の有効成分を含有する皮下投与製剤の有効性が示されなかった要因及び本剤の有効性評価への影響を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。2004 試験及び 1801 試験において、皮下投与製剤又は本剤をそれぞれの検討用法・用量で慢性/持続性一次性 ITP 患者に投与したときの血清中総 IgG 濃度減少率の推移は類似していた。また、2004 試験と 1801 試験の選択・除外基準はほぼ同一であり、参加地域を除き、試験間で人口統計学的特性及び疾患特性は類似しており、これらの患者背景の違いが試験結果に影響を及ぼした可能性は低い。

一方、2004 試験で皮下投与製剤の有効性が示されなかった理由の一つとして、プラセボ群の持続的血小板数反応の達成割合（16.2%）が試験計画時の想定（5%以下）を大きく上回ったことが挙げられる。プラセボ群の持続的血小板数反応の達成割合が想定より高くなった要因は明らかではないものの、特に併用 ITP 治療ありの集団、並びに中東・アフリカ地域及び非 EU 中央・東ヨーロッパ地域の患者集団において、プラセボ群でベースラインからの血小板数変化量が大きい傾向が認められ、これらの集団における患者背景や治療介入等が群間比較に影響した可能性が考えられる。また、2004 試験の皮下投与製剤群の持続的血小板数反応の達成割合（13.7%）は試験計画時の想定（21.8%）よりも低く、ベースラインからの血小板数変化量は 1801 試験の本剤群と比較して低値で推移したが、当該要因は特定されなかった。

以上のとおり、2004 試験で皮下投与製剤の ITP に対する有効性が示されなかった要因は特定できなかったものの、本剤については 1801 試験に加え、1803 試験の P-本薬群で本薬への切替え後に血小板数の増加が認められていること等も踏まえると、2004 試験の結果は本剤の ITP に対する有効性に係る結論に影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、以下のように考える。2004 試験のプラセボ群において、持続的血小板数反応の達成割合が試験計画時の想定よりも高かった要因は、提示された解析結果からは特定されなかった。一方で、2004 試験と同様、過去に ITP に対する治療歴がある患者を対象に実施された類薬³¹⁾の複数の第Ⅲ相試験では、プラセボ群における持続的な血小板数の増加を反映する指標の達成割合は、いずれも 0～4.8%の範囲内であったことを踏まえると、一因として、2004 試験には、追加の治療なしには持続的な血小板数の増加を達成する可能性が低い ITP 患者が適切に組み入れられていなかった可能性が考えられる。したがって、

29) 1801 試験と概ね同一の選択・除外基準が設定され、過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがあり、スクリーニング時の血小板数が 30,000/ μ L 未満の慢性/持続性一次性 ITP 患者が対象とされ、本薬皮下投与製剤の用法・用量（1 回 1000 mg を週 1 回又は 2 週に 1 回）は、本剤 10 mg/kg 投与時と同程度の血清中総 IgG 濃度減少作用を示す用法・用量として設定された。

30) 脾摘の既往の有無、ベースラインの併用 ITP 治療薬の有無、ベースラインの血小板数（15,000/ μ L 未満/以上）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 5%（両側）

31) 「タバリス錠 100 mg、同錠 150 mg」審査報告書（令和 4 年 11 月 11 日）、「ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用」審査報告書（平成 22 年 12 月 1 日）

2004 試験の成績は本薬の適切な対象患者において得られた成績とは言い難いことから、2004 試験の結果を以て本剤の有効性に係る結論に疑義を生じるものではないと判断した。

一方で、2004 試験の皮下投与製剤群の持続的血小板数反応の達成割合が試験計画時の想定よりも低かったことについて、明確な要因は特定されておらず、本薬の有効性に影響し得る潜在的な要因が存在する可能性は否定できない。したがって、本薬が効果不十分な場合の投与中止については、投与開始後 12 週を目安として検討するのではなく（審査報告（1）「7.R.5.2 本薬が効果不十分な場合の投与継続可否の判断について」の項参照）、遅くとも投与開始後 12 週までに、血小板数反応に基づき本剤の有効性が期待できないと判断した時点で検討することが適切である。以上の検討を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意において、その旨を注意喚起することが適切と判断した（審査報告（2）「1.4 用法・用量について」の項参照）。

1.2 安全性について

血栓症又は血栓塞栓症のリスクについて、専門委員より、本薬の一次性 ITP 患者を対象とした臨床試験において明らかな血栓塞栓症の発現リスクは示唆されていないものの、一次性 ITP 患者では血栓塞栓症の発現リスクが高いこと、血小板数の過剰増加に伴う潜在的なリスクがあること、血小板数の管理によって必ずしも血栓塞栓症の発現が制御できるわけではないこと等から、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクについて添付文書で注意喚起することが妥当であるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見、臨床試験では血栓症又は塞栓症の既往歴を有する患者が除外されていたことに加えて、臨床試験の本薬投与下で少数ではあるものの血小板数の過剰増加が認められていることも踏まえ、添付文書において、血小板数の増加に伴い血栓症又は血栓塞栓症のリスクを増大させる可能性がある旨、本薬投与後に血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクの上昇に関連する異常が認められた場合には適切な処置を行う必要がある旨、及び血栓症又は塞栓症の既往歴を有する患者への投与時の安全性は検討されていない旨を注意喚起することが適切であると判断した。この機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、本薬の製造販売後の安全性情報に基づき、添付文書の重大な副作用の項等において、ショック、アナフィラキシーに関する注意喚起が追加された。

1.3 本薬の投与対象及び効能・効果について

本薬の臨床的位置付けについて、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬による治療後にも血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられ、さらなる治療が必要な場合に単独投与又は既存治療との併用投与にて使用される薬剤（二次治療以降に用いる薬剤）の一つとして、医療現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

本薬の国際共同第Ⅲ相試験では、欧米において浸透している疾患名（一次性免疫性血小板減少症）と病期分類（Blood 2009; 113: 2386-93）を踏まえて、慢性及び持続性一次性 ITP 患者が対象とされたが、効能・効果については、本邦で従来用いられてきた疾患名（特発性血小板減少性紫斑病）及び病期分類に基づき「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、効能・効果及び添付文書における関連する注意を以下のとおりとすることが妥当とする機構の判断は、専門委員に支持された。

[効能・効果]（本申請効能・効果に係る抜粋）

慢性特発性血小板減少性紫斑病

[効能・効果に関連する注意] (本申請効能・効果に係る抜粋)

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

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

1.4 用法・用量について

本薬の用法・用量、本薬が効果不十分な場合の投与継続可否の判断の目安、投与頻度の調節基準及び血小板数に関するモニタリングの頻度に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

また、審査報告(2)「1.1 有効性について」の項における検討も踏まえ、用法・用量及び添付文書における関連する注意は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[用法・用量] (本申請用法・用量に係る抜粋)

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

[用法・用量に関連する注意] (本申請用法・用量に係る抜粋)

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

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

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表31に示す安全性検討事項を設定すること、表32に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表33に示す特定使用成績調査(全例調査)を実施することが適切と判断した。

表 31：医薬品リスク管理計画書（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・ショック、アナフィラキシー ・infusion reaction 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 32：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病） ・特定使用成績調査（長期使用）（全身型重症筋無力症） ・特定使用成績調査（長期使用）（慢性特発性血小板減少性紫斑病） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病） ・医療従事者向け資材の作成、提供（全身型重症筋無力症） ・医療従事者向け資材の作成、提供（慢性特発性血小板減少性紫斑病） ・患者向け情報提供資材の作成、提供（全身型重症筋無力症） ・患者向け情報提供資材の作成、提供（慢性特発性血小板減少性紫斑病）

下線部：本申請効能・効果に係る活動

表 33：特定使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者
観察期間	1.5年間
予定症例数	137例（安全性解析対象集団として）
主な調査項目	患者背景（ITPの診断時期、血栓塞栓症の既往歴等）、ITPの治療歴、本剤の投与状況、併用薬、有害事象の発現状況、血小板数等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	表2 脚注 a	本薬 5 mg 群で 9915.4±3202.48 µg/mL、本薬 10 mg 群で	本薬 5 mg/kg 群で 9915.4±3202.48 µg/mL、本薬 10 mg/kg 群で
8	1	副腎皮質ステロイドの併用はあり 22 例／なし 109 例	副腎皮質ステロイドの併用はあり 34 例／なし 97 例
8	9-12	共変量効果（ベースラインの血清中総 IgG 濃度に対する ALP、人種及び副腎皮質ステロイドの併用の影響、K _{out} に対する AST の影響、並びに EC ₅₀ に対する体重の影響）のうち、最終モデルでは、ベースラインの血清中総 IgG 濃度に対する副腎皮質ステロイドの併用の影響のみが考慮された。	共変量効果（ベースラインの血清中総 IgG 濃度に対する ALP、人種及び副腎皮質ステロイドの併用の影響、K _{out} に対する AST の影響、並びに EC ₅₀ に対する体重の影響）は、いずれも最終モデルから除外された。
10	7-8	それぞれ AUEC _{ss} が 1064 [1006, 1121] 及び 1169 [1104, 1233] g・h/L、血清中総 IgG 濃度の最大減少率が 73.2 [71.2, 75.2] 及び 72.3 [70.9, 73.6] % であり、	それぞれ AUEC _{ss} が 1086 [1011, 1160] 及び 1167 [1100, 1235] g・h/L、血清中総 IgG 濃度の最大減少率が 74.0 [72.0, 75.9] 及び 72.1 [70.8, 73.4] % であり、
39	3-4	1801 試験におけるベースラインの併用 ITP 治療の有無	1801 試験における併用 ITP 治療薬の有無
39	表 28	ベースラインの併用 ITP 治療薬の有無	併用 ITP 治療薬の有無

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

＜全身型重症筋無力症＞

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

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASH	American Society of Hematology	米国血液学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態での AUC
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUEC _{ss}	Area under the effect-time curve at steady state	定常状態での効果－時間曲線下面積
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{max,ss}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態での C _{max}
COVID-19	Coronavirus disease 2019	2019 年新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
C _{trough}	Trough drug serum concentration	血清中トラフ濃度
C _{trough,ss}	Trough drug serum concentration at steady state	定常状態での血清中トラフ濃度
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELIZA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50% 効果濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
ITP-BAT	ITP-specific bleeding assessment tool	—
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量療法
IV 抗 DIg	Intravenous anti D immunoglobulin	静注抗 D 免疫グロブリン療法
IWG	International Working Group on ITP	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PT	Preferred Term	基本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SMOG	Skin, visible Mucosae, and Organs with Gradation of Severity	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血清中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
V1	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	Peripheral volume of distribution	第2コンパートメントの容積
V3	Peripheral volume of distribution	第3コンパートメントの容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1603 試験	—	ARGX-113-1603 試験
1801 試験	—	ARGX-113-1801 試験
1803 試験	—	ARGX-113-1803 試験
2004 試験	—	ARGX-113-2004 試験
本剤	—	ウィフガート点滴静注 400 mg
本薬	—	エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)