目次

2.4　非臨床試験の概括評価....2
2.4.1　非臨床試験計画概略....2
2.4.2　薬理試験....2
2.4.2.1　効力を裏付ける試験....2
2.4.2.1.1　In vitro 薬理試験....2
2.4.2.1.2　In vivo 薬理試験....2
2.4.2.2　副次的薬理試験....3
2.4.2.3　安全性薬理試験....3
2.4.3　薬物動態試験....3
2.4.4　毒性試験....3
2.4.5　総括及び結論....4

図目次

図 2.4-1　一次性 ITP passive transfer モデルマウスに PBS（溶媒）、野生型 Fc（1 mg/例）、エフガルチギモド（1 mg/例）又は IVIg［1 g/kg（約 20 mg/例）］を静脈内投与したときの血小板数のベースラインからの変化率....3

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

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）の非臨床試験計画概略は、全身型重症筋無力症（gMG）を効能・効果としたウィフガート点滴静注400mg 申請資料（以降、「gMG IV CTD」）2.4.1 に示す。今回の承認事項一部変更申請に際して、新たに一次性免疫性血小板減少症（ITP）passive transfer モデルマウスを用いた in vivo 薬理試験を実施した。

一次性 ITP passive transfer モデルマウスを用いた in vivo 薬理試験で、エフガルチギモドの前投与は、抗血小板抗体であるラット抗マウス CD41 モノクローナル抗体（MWReg30）によって誘発される血小板減少を阻害した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

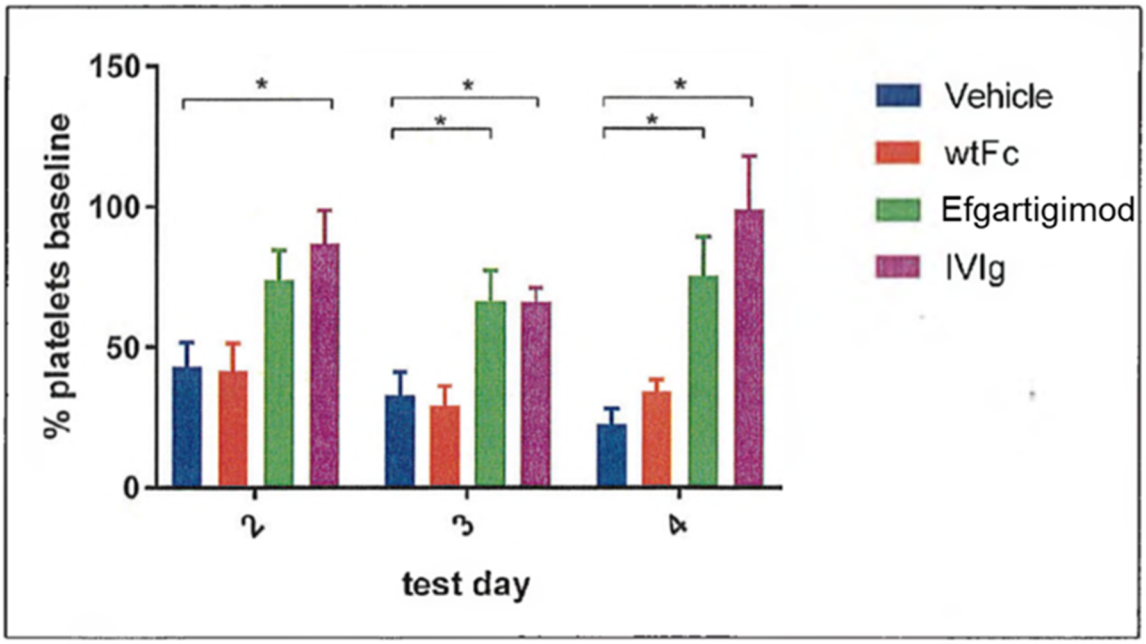
2.4.2.1.1　In vitro 薬理試験

gMG IV CTD 2.4.2.1.1 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.4.2.1.2　In vivo 薬理試験

一次性 ITP passive transfer モデルマウスでのエフガルチギモドの有効性を評価した。MWReg30 を腹腔内投与（Day 1、2 及び 3）し、血小板減少の疾患症状を誘発させた。エフガルチギモドの前投与（Day -1）は、MWReg30 により誘発される血小板減少を阻害した。エフガルチギモド群では、溶媒対照群と比較して、統計学的に有意な血小板数の増加が認められた。一方、アイソタイプ対照群の野生型 Fc 群では、血小板数に対する良好な結果はみられなかった。本モデルマウスにおいて、エフガルチギモドは、ITP の一般的な治療薬である免疫グロブリン大量静注（IVIg）と同様の有効性を示した。試験は 2 回実施した（図2.4-1）。

図 2.4-1　一次性 ITP passive transfer モデルマウスに PBS（溶媒）、野生型 Fc（1 mg/例）、エフガルチギモド（1 mg/例）又は IVIg［1 g/kg（約 20 mg/例）］を静脈内投与したときの血小板数のベースラインからの変化率



Source: ARGX-NC-077
ITP=immune thrombocytopenia; IVIg=intravenous immunoglobulin; wtFc=wild-type Fc
Note: Data are represented as mean ± SEM calculated from 10 animals per treatment group (2 separate experiments).
*: indicates a statistically significant ($p<0.05$) difference from vehicle group in a one-way analysis of variance model. If there was a significant difference in treatment effect compared with that of the vehicle-treated group, then Dunnett's multiple comparison test was performed.

2.4.2.2　副次的薬理試験

gMG IV CTD 2.4.2.2 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.4.2.3　安全性薬理試験

gMG IV CTD 2.4.2.3 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

gMG IV CTD 2.4.3 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

gMG IV CTD 2.4.4 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.4.5　総括及び結論

非臨床試験の総括及び結論は、既に評価が終了した gMG IV CTD 2.4.5 を参照し、新たに実施した ITP の適応に関連した in vivo 薬理試験の内容を追加した。

エフガルチギモドを前投与された一次性 ITP passive transfer モデルマウスでは、MWReg30 を腹腔内投与することにより誘発される血小板減少が阻害され、ITP の治療に一般的に使用されている IVIg と同様の有効性を示した。

これらの結果から、エフガルチギモドのような胎児性 Fc 受容体阻害薬によって示されたように、抗血小板自己抗体の速やかな除去は一次性 ITP 患者の新規の治療選択肢になり得るという仮説が確認された。