目次

2.5　臨床に関する概括評価.....5
2.5.1　製品開発の根拠.....5
2.5.1.1　一次性免疫性血小板減少症.....5
2.5.1.2　一次性免疫性血小板減少症に対する現在の治療法.....6
2.5.1.3　薬理学的分類と作用機序.....8
2.5.1.4　申請効能・効果及び推奨用法用量.....8
2.5.1.5　臨床開発計画の概要.....9
2.5.1.6　規制当局による助言等の経緯.....11
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....12
2.5.3.1　エフガルチギモド IV の薬物動態.....12
2.5.3.2　エフガルチギモド IV の薬力学的作用.....13
2.5.3.3　内因性要因.....13
2.5.3.3.1　体重.....14
2.5.3.3.2　年齢.....14
2.5.3.3.3　性別.....14
2.5.3.3.4　人種及び民族.....14
2.5.3.3.5　腎機能障害.....14
2.5.3.3.6　肝機能障害.....15
2.5.3.4　薬物相互作用.....15
2.5.3.5　日本人での薬物動態及び薬力学的作用.....16
2.5.3.6　免疫原性.....16
2.5.3.7　用法用量の妥当性.....16
2.5.4　有効性の概括評価.....17
2.5.4.1　1801 試験.....17
2.5.4.1.1　被験者集団の選択.....17
2.5.4.1.2　主要評価項目.....18
2.5.4.1.3　主要な副次評価項目.....18
2.5.4.1.4　その他の有効性解析.....18
2.5.4.2　1803 試験（非盲検継続投与試験）.....19
2.5.4.2.1　持続的血小板数反応.....19
2.5.4.2.2　病勢コントロール期間.....20
2.5.4.2.3　全般的血小板数反応.....20
2.5.4.2.4　出血性イベント.....20
2.5.4.2.5　その他の有効性解析.....20
2.5.4.3　臨床的有効性の試験間の比較.....20
2.5.4.4　日本人集団の結果.....21
2.5.4.5　有効性のまとめ.....21
2.5.5　安全性の概括評価.....22
2.5.5.1　ヒトでの安全性に関連する非臨床試験データ.....22
2.5.5.2　臨床開発プログラムでの曝露.....22

2.5.5.3　健康被験者での安全性 23
2.5.5.4　ITP 被験者での安全性 23
2.5.5.4.1　被験者集団 23
2.5.5.4.2　有害事象 23
2.5.5.4.3　Infusion-Related Reaction 23
2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象 24
2.5.5.4.5　治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象 26
2.5.5.4.6　重篤な有害事象 26
2.5.5.4.7　死亡 26
2.5.5.4.8　その他の重要な有害事象 27
2.5.5.5　安全性に関連する他の項目 27
2.5.5.5.1　臨床検査値の評価 27
2.5.5.5.2　バイタルサイン、身体的所見及び心電図 28
2.5.5.6　特別な患者集団における安全性 28
2.5.5.6.1　内因性要因 28
2.5.5.6.2　外因性要因 29
2.5.5.6.3　薬物相互作用 29
2.5.5.6.4　日本人集団 30
2.5.5.7　妊娠及び授乳時の使用 30
2.5.5.8　離脱作用、乱用の可能性及び過量投与 30
2.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 31
2.5.5.10　市販後の使用経験 31
2.5.5.11　副作用 31
2.5.5.12　安全性のまとめ 31
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 32
2.5.6.1　治療の背景 32
2.5.6.1.1　疾患又は症状 32
2.5.6.1.2　現行の治療 32
2.5.6.2　ベネフィット 32
2.5.6.3　リスク 33
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 34
2.5.6.5　補遺 35
2.5.7　参考文献 35

表目次

表 2.5.1-1　現在の一次性 ITP 治療 7
表 2.5.1-2　臨床データパッケージ 10

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）
ADA	antidrug antibody(ies)	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state	定常状態での投与間隔での血清中濃度－時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Controls	－
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
C_{trough}	concentration at the end of a dosing interval	投与前の血清中濃度
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	－
FACT-TH6	Functional Assessment of Cancer Therapy—Thrombocytopenia 6 Item Version	－
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gMG	generalize myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IA	interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
IND	investigational new drug	－
IRR	infusion-related reaction	－
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量療法
IWG	International Working Group	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PB	pooling block	－

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred Term	基本語
PYFU	patient-years of follow-up	－
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SF-36	36-Item Short Form Survey	－
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TPO-RA	thrombopoietin receptor agonist	トロンボポエチン受容体作動薬
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2/V3	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for IV administration	エフガルチギモド静脈内投与用製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド皮下投与用製剤

疾患名について

本薬の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症（一次性 ITP）患者において示されたが、本薬の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病（指定難病 63、特発性血小板減少性紫斑病）に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とする。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　　製品開発の根拠

本申請の対象は、一次性免疫性血小板減少症（ITP）を適応とするエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「エフガルチギモド」）の静脈内投与用製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）である。エフガルチギモド（ARGX-113）は抗体フラグメントであり、病原性免疫グロブリン G（IgG）自己抗体が介在する ITP などの重度の自己免疫疾患の治療を目的に開発中のファーストインクラスの胎児性 Fc 受容体（FcRn）アンタゴニストである。エフガルチギモドは、FcRn を遮断することにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018）。

一次性 ITP は、主に病原性 IgG 自己抗体が介在する後天性の自己免疫疾患である。血小板減少をきたす他の原因がなく、循環血小板数が低い（100×10^9/L 未満）ことを特徴とする。重度の血小板減少をきたす一次性 ITP では、出血及び紫斑を伴うことも少なくない（Rodeghiero, 2009）。

一次性 ITP の主な治療目標は、血小板数を正常化させるというよりも、出血を予防しうる安全な血小板数を達成し、その効果を持続させることである（Rodeghiero, 2009; Neunert, 2019; Provan, 2019）。

一次性 ITP の既存治療の多くは、効果が持続しない、又は重度の副作用を伴うことから（Ghanima, 2021）、依然として安全かつ有効な治療へのアンメット・メディカルニーズが存在する。エフガルチギモドは、一次性 ITP 患者に対する新たな治療選択肢となる。

エフガルチギモド IV（販売名：ウィフガート点滴静注 400mg）は、全身型重症筋無力症（gMG）を効能・効果として、日本、米国及び欧州を含む国・地域で承認を取得済みである。本申請で必要な gMG を適応とするエフガルチギモド IV のデータについては、gMG を効能又は効果として承認されたウィフガート点滴静注 400mg の申請資料概要（以降、「gMG IV CTD」）を引用する。各地域の詳細な情報については、モジュール 1 を参照のこと。

2.5.1.1　一次性免疫性血小板減少症

一次性 ITP は後天性の自己免疫性出血性疾患であり、血小板減少をきたす他の原因がなく、循環血小板数が低い（100×10^9/L 未満）ことを特徴とする（Rodeghiero, 2009）。ITP 発症の主な原因は病原性 IgG 自己抗体であり、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を標的として結合する。その結果、脾臓マクロファージにより血小板が急速に除去されるとともに、巨核球での血小板産生低下、及び血小板機能障害も生じ、血小板凝集及び血液凝固が抑制される（Nugent, 2009; McCrae, 2011; Kiefel, 1991）。重度の血小板減少をきたす一次性 ITP では、出血及び紫斑を伴うことも少なくない。

一次性 ITP に対する疾患特異的な検査は確立されていないため、診断は基本的に除外診断である（柏木, 2019; Neunert, 2019）。すなわち、血小板減少（100×10^9/L 未満）を認めるが、赤血球系（ただし出血又は慢性鉄欠乏による貧血を除く）及び白血球系は正常であり、かつ血小板減少をきたすその他の疾患を除外できる場合に一次性 ITP と診断される。日本と海外で診断基準に大きな違いはない（柏木, 2019）。

国内治療ガイドライン（柏木, 2019）及び国際ワーキンググループによる定義（Rodeghiero, 2009; Neunert, 2019）では、一次性 ITP はその発症時期により、新規診断（発症後 3 ヵ月未満）、持続性（発症後 3～12 ヵ月）及び慢性（発症後 12 ヵ月超）に分類される。

一次性 ITP は免疫的機序により血小板減少をきたす後天性疾患であるため、国際的には、特発性血小板減少性紫斑病ではなく、一次性 ITP の名称が普及しつつある（Rodeghiero, 2009; 柏木, 2019）。国内では約 25000 人が罹患していると考えられ、年間の新規発症数は 10 万人あたり 2.16 人と推計されている（柏木, 2019）。特発性血小板減少性紫斑病は難病指定されており（厚生労働省, 2015）、令和 3 年度特定医療費受給者証所持者数は 16972 人と報告されている（厚生労働省, 2021）。

2.5.1.2　一次性免疫性血小板減少症に対する現在の治療法

現在の ITP 治療を表 2.5.1-1 に示す。ITP の治療目標は、血小板数を正常化させることではなく、出血を抑制するために血小板数を増加させること、若しくは副作用を最小限に抑えながら重度の出血を予防することである（Neunert, 2019; Provan, 2019; Arnold, 2022）。しかしながら、出血リスクの予測が困難な場合もある。血小板数を増加させる治療の必要性は、血小板数及び出血の有無、さらに、出血があれば、出血の部位、急性度及び重症度を含む迅速な臨床的評価に基づいて判断される。血小板数 50×10^9/L を達成できれば安全な閾値にあると考えられるが、多くの患者にとっての目標値は 30×10^9/L 以上である（Provan, 2019）。さらに、他の出血危険因子、出血又は血小板減少症に対する治療歴、過去の治療の効果、及び併用治療を考慮して治療方針を決める（Arnold, 2022）。

副腎皮質ステロイド療法は ITP 診断後の標準的な初期治療である（Guidry, 2009）。副腎皮質ステロイドで効果不十分若しくは副腎皮質ステロイドが禁忌の患者では、免疫グロブリン大量療法（IVIg）を行う。抗 D 免疫グロブリン静注療法は、脾臓摘出術を受けたことのない RhD 陽性患者で有効性が期待できる IVIg の代替療法であるが、地域差はあるものの、使用されることはまれである（Arnold, 2022; Tarantino, 2007）。副腎皮質ステロイド依存性を示した場合又は副腎皮質ステロイドに反応しなくなった場合は、次の治療に移行する。B 細胞除去抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、慢性 ITP 患者において有効性が示されている（Arnold, 2007）。ロミプロスチム、エルトロンボパグ、及びアバトロンボパグを含むトロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）は、トロンボポエチンの機能と同様に骨髄巨核球による血小板産生を刺激し、血小板数を増加させる（Kuter, 2008; Roumier, 2021; Garnock, 2011; Jurczak, 2018）。脾臓摘出術は、手術関連リスク及び侵襲性感染症リスクを伴うため、リツキシマブ及び TPO-RA の登場により実施頻度は低くなっている。さらに、治療によるベネフィットを示す信頼性の高いバイオマーカーは存在しない（Singh, 2021）。ホスタマチニブは、脾臓チロシンキナーゼ阻害作用を示す活性本体である R406 に代謝されるようにデザインされた経口プロドラッグであり、過去の治療で十分な効果が得られない成人慢性 ITP の治療薬として承認されている（Bussel, 2018）。その他、過去の ITP 治療が有効でなかった場合の治療として、免疫抑制剤（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、ビンカアルカロイド、シクロホスファミドなど）、ダナゾール及びジアフェニルスルホンが挙げられる。しかしながら、これらの治療の有効性を示すエビデンスは乏しく、有効率や有効性の持続性も低い。また、免疫抑制剤の種類によって副作用も様々である。

既存の全ての治療選択肢及びそれらの使用制限を考慮した上で、一部の ITP 患者では治験段階の治療が最良の選択肢となる場合もある。また、単剤治療に反応しない重度かつ症候性の血小板減少症の治療を必要とする患者では、併用療法が最も効果的なことがある（TPO-RA と副腎皮質ステロイドの併用等）。

なお、国内治療ガイドライン（柏木, 2019）によれば、一次性 ITP と診断された場合、最初にピロリ菌の感染の有無を確認し、ピロリ菌陽性患者では除菌療法を行うことを推奨している。したがって、国内では、除菌療法が奏効しない患者及びピロリ菌陰性患者に対しては、副腎皮質ステロイド療法が第一選択治療となる。

表 2.5.1-1 に示すとおり、薬剤の承認状況に多少の差異はあるものの、国内外の一次性 ITP 治療は概ね同じである。

エフガルチギモドは、標的とする IgG を選択的に減少させるため、ITP 患者に対する効果的かつ新たな治療選択肢となる可能性がある。広範な免疫抑制作用若しくは血小板産生促進作用を有する他の既存治療とは異なり、エフガルチギモドは、ITP の病態生理において中心的役割を担う IgG 自己抗体を標的とした新規作用機序を有する。

表 2.5.1-1　現在の一次性 ITP 治療

治療	作用機序	副作用／使用制限	承認状況	
			日本	米国
副腎皮質ステロイド	自己抗体産生リンパ球のアポトーシス及び血小板貪食作用を担うマクロファージ活性のダウンレギュレーションを促進する	重大な短期及び長期副作用（Rodeghiero, 2009; Guidry, 2009）	○	○
ヒト免疫グロブリン静注	自己抗体被覆血小板のマクロファージによる取り込みを阻害する	頭痛、アナフィラキシー、稀に腎不全や血栓症等の高度の副作用（Shah, 2005）	○	○
抗 D 免疫グロブリン静注	RhD 陽性患者において自己抗体被覆血小板のマクロファージによる取り込みを阻害する	頭痛、発熱、悪寒、悪心、嘔吐 警告及び注意事項の記載として致死的な血管内溶血及び多臓器不全（Tarantino, 2007）	－	○
リツキシマブ	血小板を攻撃する抗体を減少させる	低ガンマグロブリン血症、感染、B 型肝炎の再燃、PML の長期副作用（Arnold, 2007）	○	△
ロミプロスチム	TPO 受容体に結合して活性化することにより、骨髄における巨核球及び血小板の産生を促進する	注射部位の痛み、体痛、頭痛、血栓症、骨髄線維症、レチクリン増加（Kuter, 2008; Roumier, 2021）	○	○
エルトロンボパグ		食事制限、血栓症、悪心、嘔吐、頭痛（Garnock, 2011）	○	○
アバトロンボパグ		血栓症（稀に）、関節痛、頭痛（Jurczak, 2018）	△	○
脾臓摘出術	血小板クリアランス及び抗血小板抗体産生の原発部位を除去する	手術リスク及び合併症（出血、感染、敗血症、静脈又は動脈の血栓塞栓性事象等）（Singh, 2021）	○	○

治療	作用機序	副作用／使用制限	承認状況	
			日本	米国
ホスタマチニブ	抗体による血小板破壊を減少させる	下痢、高血圧、肝毒性、好中球減少（Bussel, 2018）	○	○
アザチオプリン	ステロイド節約型の免疫抑制剤としてプリン合成を阻害する	貧血、白血球減少、易感染性の増加（Mishra, 2021）	△	△
シクロホスファミド	リンパ球のアポトーシスを促進する	骨髄抑制、感染、反応遅延（Al-Samkari, 2020）	△	△
シクロスポリン	T 細胞活性を低下させる	腎毒性、高血圧、代謝性副作用（Al-Samkari, 2020）	△	△
ジアフェニルスルホン	マクロファージの貪食能を飽和させる	メトヘモグロビン血症、溶血（Al-Samkari, 2020） G6PD 欠損症患者には慎重投与	△	△
ダナゾール	免疫抑制をもたらす糖質コルチコイド作用を増大させる	肝毒性、体重増加、男性化（Al-Samkari, 2020）	△	△
ミコフェノール酸モフェチル	B リンパ球及び T リンパ球の増殖を阻害する	腸の変化、不眠、頭痛、めまい、腫脹、疼痛、呼吸困難、心拍数増加、血便又は吐血、極めて稀に PRCA、PML 等の非常に重篤な副作用（CellCept Package insert. Genentech, 2022）	△	△
ビンカアルカロイド	マクロファージ機能を阻害する	注入部位の水疱形成、神経障害、便秘、SIADH、反応の持続性不良（Al-Samkari, 2020）	△	△

○：一次性 ITP の適応で承認、△：他の適応で承認、－：いずれの適応でも未承認
G6PD：glucose-6-phosphate dehydrogenase、PML：進行性多巣性白質脳症; PRCA：赤芽球癆、Rh：Rh 因子; SIADH：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群; TPO：トロンボポエチン

2.5.1.3　薬理学的分類と作用機序

エフガルチギモド（ARGX-113）は抗体フラグメントであり、病原性 IgG 自己抗体が介在する一次性 ITP を含む重度の自己免疫疾患の治療を目的に開発された、ファーストインクラスのヒト FcRn アンタゴニストである。エフガルチギモドは、FcRn を遮断することにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Ward, 2003; Akilesh, 2007; Latvala, 2017; Roopenian, 2007）。

作用機序の詳細については、gMG IV CTD 2.5.1.3.1 を参照のこと。

2.5.1.4　申請効能・効果及び推奨用法用量

前治療で効果不十分であった成人一次性 ITP 患者の治療を目的として、エフガルチギモド IV の開発を行った。

一次性 ITP 患者におけるエフガルチギモド IV の推奨用法用量は、「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。」ものとする。

用法用量設定の根拠については 2.5.3.7 を参照のこと。

効能効果の表記については 2.2 を参照のこと。

2.5.1.5　臨床開発計画の概要

一次性 ITP 被験者におけるエフガルチギモド IV の臨床上の有用性は、以下の臨床試験成績により裏付けられている：

- 完了した健康成人被験者を対象とした第 1 相試験の 3 試験：ARGX-113-1501 試験、ARGX-113-1702 試験及び ARGX-113-1907 試験
- 成人一次性 ITP 被験者を対象とした 3 試験
  - 完了した ARGX-113-1603 試験及び ARGX-113-1801 試験
  - 実施中の非盲検継続投与 ARGX-113-1803 試験
- 成人 gMG 被験者を対象とした 4 試験
  - 完了した ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-2001 試験
  - 実施中の非盲検継続投与 ARGX-113-1705 試験

第 2 相二重盲検プラセボ対照試験［ARGX-113-1603 試験（以降、本文中は試験名の ARGX-113-を省略）］は、一次性 ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の最初の試験であった。1603 試験での良好な有効性の結果に基づき、第 3 相検証試験（1801 試験）を実施し、主要評価項目での ITP に対するエフガルチギモド IV の有効性が示された。さらに、エフガルチギモド IV の長期安全性及び有効性を 1801 試験の継続試験（1803 試験）で評価している。

本申請に含まれる臨床試験の一覧を表 2.5.1-2 に示す。

本申請で提示した臨床データの根拠となる臨床試験は、ICH E6（GCP）に準拠している。また、ヘルシンキ宣言、申請者の臨床試験及び文書化に関する標準業務手順書、並びに試験を実施した地域の法律及び規制による要件も満たしている。

日本人被験者は、一次性 ITP 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（1801 試験）及び継続投与試験（1803 試験）に参加した。これらの試験では、日本人被験者でのエフガルチギモド IV の薬物動態、薬力学的作用及び臨床的有効性は、外国人被験者と一貫しており、安全性に特段の懸念は認められなかった。以上より、国際共同試験の結果は日本人に適用可能と考えた。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージ

試験番号 状況 （実施地域） ［資料区分］	試験デザイン	投与群（被験者数）	主要目的
一次性 ITP 被験者			
ARGX-113-1603 完了 （海外） ［評価資料］	エフガルチギモド IV の第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、二重盲検期終了後非盲検投与期	EFG IV 5 mg/kg（13） EFG IV 10 mg/kg（13） プラセボ（12） 二重盲検投与期は週 1 回計 4 回投与のサイクル 1 回 非盲検投与期は 10 mg/kg 週 1 回計 4 回投与のサイクル投与	安全性
ARGX-113-1801 完了 （国際共同） ［評価資料］	エフガルチギモド IV の第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	EFG IV 10 mg/kg（86、日本人 5） プラセボ（45、日本人 3） 週 1 回又は 2 週に 1 回投与（被験者の血小板数に基づき調節）	慢性 ITP 被験者での持続的血小板数反応
ARGX-113-1803 実施中（IA1：安全性データカットオフ：2022 年 9 月 28 日） （国際共同） ［評価資料］	エフガルチギモド IV の第 3 相、非盲検、1801 試験からの継続投与	EFG IV 10 mg/kg（101、日本人 5） 週 1 回又は 2 週に 1 回投与（被験者の血小板数に基づき調節）	安全性
健康被験者			
ARGX-113-1501 完了 （海外） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	単回投与： EFG IV 0.2～50 mg/kg（20） プラセボ（10） 反復投与： EFG IV 10 mg/kg 4 日に 1 回の後、10 mg/kg 7 日に 1 回又は 25 mg/kg 7 日に 1 回（24） プラセボ（8）	安全性
ARGX-113-1702 完了 （海外） ［参考資料］	エフガルチギモド SC（rHuPH20 なし）及びエフガルチギモド IV の第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較	EFG IV 1×10 mg/kg（8） EFG IV 4×10 mg/kg（8） EFG SC 1×10 mg/kg（8） EFG IV 2×20 mg/kg の後 EFG SC 8×300 mg（16）	薬物動態 薬力学的作用
ARGX-113-1907 完了 （海外） ［参考資料］	エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較	EFG PH20 SC 1000 mg、週 1 回計 4 回投与（27） EFG IV 10 mg/kg、週 1 回計 4 回投与（27）	薬力学的作用
gMG 被験者			
ARGX-113-1602 完了 （海外） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 抗 AChR 抗体陽性	EFG IV 10 mg/kg（12） プラセボ（12） 週 1 回計 4 回投与のサイクル 1 回	安全性
ARGX-113-1704 完了 （国際共同） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG IV 10 mg/kg（84、日本人 8） プラセボ（83、日本人 7） 週 1 回計 4 回投与のサイクル 1～3 回再治療は臨床基準に基づき開始する	有効性

試験番号 状況 （実施地域） ［資料区分］	試験デザイン	投与群（被験者数）	主要目的
ARGX-113-1705 実施中 （国際共同） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 3 相、非盲検、1704 試験からの継続投与 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG IV 10 mg/kg（151、日本人 10） サイクルを繰り返す 再治療は、1 年目は臨床基準に基づき、2 年目以降は 28 日以上の間隔をあけ、臨床的評価に基づき開始する。	安全性
ARGX-113-2001 完了 （国際共同） ［参考資料］	エフガルチギモド PH20 SC をエフガルチギモド IV と比較する第 3 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG PH20 SC 1000 mg（55、日本人 4） EFG IV 10 mg/kg（55、日本人 4） 週 1 回計 4 回投与と 7 週間のフォローアップのサイクル 1 回	薬力学的作用

AChR：アセチルコリン受容体、IA1：中間解析 1、ITP：免疫性血小板減少症、IV：静脈内、EFG：エフガルチギモド、gMG：全身型重症筋無力症、SC：皮下
Note: The complete study results are provided in the individual CSRs (Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR v2.0; Module 5.3.5.1, ARGX 113-1801 CSR; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR; Module 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR; Module 5.3.5.4, ARGX-113-1705 CSR; Module 5.3.5.4, ARGX-113-2001 CSR)

2.5.1.6　規制当局による助言等の経緯

一次性 ITP を対象としたエフガルチギモド IV の開発計画については、各マイルストーンにおいて規制当局と協議した。

PMDA

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted] 相談（受付番号：[redacted]）を実施し、一次性 ITP 被験者を対象とした 1801 試験及び 1803 試験計画を提示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに医薬品[redacted] 相談（受付番号：[redacted]）を実施し、1801 試験及び 1803 試験を含む一次性 ITP の効能効果を追加する承認事項一部変更申請の臨床データパッケージ及び電子データを提示した。

エフガルチギモドは、2022 年 12 月 16 日に厚生労働省により「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対する希少疾病用医薬品に指定された。

FDA

一次性 ITP を対象としたエフガルチギモド IV の CMC、非臨床及び臨床開発計画について、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] から [redacted] の書面回答を受領した（[redacted]）。20[redacted] 年 [redacted] 月に一次性 ITP を対象とした [redacted] を提出した（[redacted]）。

1603 試験完了後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] と [redacted] を実施した。

EMA

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] を実施し、1801 試験及び 1803 試験を含む一次性 ITP を対象とした臨床開発計画を提示した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

エフガルチギモド IV の生体試料分析データの要約は、gMG IV CTD 2.7.1 に記載している。

血清中のエフガルチギモドを測定する分析法は、ガイドラインに従ってバリデートされ、ガイドラインに規定されている全ての判定基準を満たした（2.7.1.1.2.1）。

エフガルチギモドの薬力学的効果を評価するため、総 IgG 濃度の変化をバリデートされた方法を用いて評価した（2.7.1.1.2.2）。

ITP 被験者を対象とした第 3 相試験では、ADA 陽性が確認された全ての試料について、中和能（中和抗体アッセイ）の分析も行い、エフガルチギモドの免疫原性を評価した。エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体が、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI）。免疫原性アッセイは、ガイドラインに従ってバリデートされ、ガイドラインに規定されている全ての判定基準を満たした（2.7.1.1.2.3）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ITP 被験者での、エフガルチギモド IV の薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を検討した［1603 試験、1801 試験及び 1803 試験（2022 年 8 月 10 日の生物学的分析データカットオフ日まで）］。また、本申請をサポートするエフガルチギモド IV の薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を、健康被験者（1501 試験、1702 試験及び 1907 試験）及び gMG 被験者（1602 試験、1704 試験、1705 試験及び 2001 試験）で検討した。母集団薬物動態及び PK/PD モデリング解析は、エフガルチギモドの ITP に対する臨床開発をサポートするために利用した。健康被験者及び gMG 被験者でのエフガルチギモド IV 又はエフガルチギモド皮下投与用製剤（エフガルチギモド PH20 SC）投与後のエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用（総 IgG）を記述する母集団 PK/PD モデルを、ITP 被験者での最終母集団 PK/PD 解析のための基本モデルとして使用した。

2.5.3.1　エフガルチギモド IV の薬物動態

エフガルチギモドの薬物動態は、用量及び時間に依存せず線形であり、蓄積はほとんどない。ITP 被験者に、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回投与したとき、最高血清中濃度（C_{max}）及び投与前の血清中濃度（C_{trough}）値は経時的に一定であり、蓄積はほとんどないことが確認された（2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.1.2）。

1801 試験では、10 名の ITP 被験者が、Week 16 から Week 23 までの投与頻度固定期間に、エフガルチギモド IV の 2 週に 1 回投与を受けた。蓄積はほとんどないため、2 種類の投与レジメンで（週 1 回投与と 2 週に 1 回投与）、C_{max} の平均値に大きな差は認められなかった。予測されたように、C_{trough} の平均値は、2 週に 1 回投与を受けた被験者の方が、週 1 回投与を受けた被験者よりも低かった（2.7.2.2.1.1.2）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモドの薬物動態プロファイルは、ITP 被験者と健康被験者で類似していた（2.7.2.3.4）。さらに、健康被験者及び gMG 被験者の最終薬物動態モデルのパラメータ推定値と、ITP 被験者の最終薬物動態モデルのパラメータ推定値との比較では、クリアランス（CL）、中心コンパートメントの

分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2/V3）はモデル間で同程度であった（パラメータ推定値の差は 6%未満）（2.7.2.3.4）。

2.5.3.2　エフガルチギモド IV の薬力学的作用

エフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回投与の最初の 4 週間に、総 IgG は速やかに減少した。エフガルチギモド IV 10 mg/kg 初回投与 1 週間後の総 IgG のベースラインからの平均減少率（標準誤差）は、1603 試験及び 1801 試験でそれぞれ 41.3（2.85）%及び 39.8（0.75）%であった。総 IgG は、その後の週 1 回の投与ごとに更に減少し、4 回目の投与の 1 週後に減少率がほぼ最大となり、ベースラインからの平均減少率（標準誤差）は、1603 試験及び 1801 試験でそれぞれ 63.7（2.38）%及び 60.1（3.65）%であった（2.7.2.2.2.1.1、2.7.2.2.2.1.2）。

総 IgG 減少の推移と程度は、全試験及び全被験者集団で一致しており、健康被験者及び gMG 被験者とも同様の結果が得られた（2.7.2.3.3）。また、健康被験者及び gMG 被験者の最終 PK／総 IgG モデルのパラメータ推定値と ITP 被験者の最終 PK／総 IgG モデルのパラメータ推定値との比較では、50%効果濃度、分解速度及び総 IgG のベースライン値は、モデル間で同程度であった。総 IgG のベースラインからの減少率の推移は、ITP 被験者、健康被験者及び gMG 被験者で同様であった（2.7.2.3.4）。

総 IgG 減少は治療期間を通して維持された。1801 試験での Week 16 から Week 23 までの投与頻度固定期間中に週 1 回投与を受けた被験者（57 名、実薬群）での各投与後の総 IgG の平均減少率は 60%を超えていた。2 週に 1 回投与を受けた被験者（10 名）でも、各投与後に同様の減少率が認められた（2.7.2.2.2.1.2）。薬物動態及び PK/PD モデルに基づく 10000 名の仮想 ITP 被験者のシミュレーションでは、2 週に 1 回の連続投与を受けた被験者での定常状態での総 IgG の最大減少率の平均値は、週 1 回の連続投与を受けた被験者より大きくはなかったものの（それぞれ 63.0%対 71.9%）、その範囲は大部分が重なっていた（2.7.2.3.1.2）。

1801 試験で週 1 回又は 2 週に 1 回のエフガルチギモド IV 投与を受け、1803 試験でエフガルチギモド投与を継続した被験者について、1803 試験の Week 4 から Week 51 の 1801 試験でのベースライン値からの総 IgG の平均減少率（標準誤差）は、55.2（5.39）～64.4（1.61）%の範囲であった。1801 試験でプラセボ投与を受け、1803 試験でエフガルチギモド投与を受けた被験者でも同様の結果が認められ、Week 4 から Week 51 の 1803 試験のベースライン値からの総 IgG の平均減少率（標準誤差）は、59.4（2.71）～69.1（1.09）%の範囲であった。

健康被験者（1907 試験）、gMG 被験者（1704 試験）、ITP 被験者（1603 試験）での平均総 IgG 濃度は、最終投与 7～9 週後にベースラインまで回復した（ベースラインから 15%未満の減少）。1801 試験及び 1803 試験でも同様の結果が認められた（2.7.2.3.3）。

2.5.3.3　内因性要因

エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与した健康被験者及び gMG 被験者の統合解析により得られた全ての共変量を含めた薬物動態モデルで、内因性要因（体重、年齢、性別、人種及び民族）、腎機能マーカー及び肝機能マーカーが共変量として同定された（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。ITP 被験者でもこれらの共変量の影響を評価した（2.7.2.3.6）。

2.5.3.3.1　体重

母集団薬物動態モデルで、体重は統計学的に有意な共変量であった（体重の増加に伴いCL は増加した）。体重に基づく用量設定では、投与量が体重の増加に伴い増加するため、薬物曝露は CL と投与した投与量の両方の影響を受ける。体重が増加すると、投与量の増加による曝露量への影響が CL への影響よりも大きくなり、結果として体重の増加に伴い定常状態での投与間隔での血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）は増大すると考えられる。エフガルチギモド IV を 10 mg/kg で投与したときの体重が AUC_{ss} に及ぼす影響については、1801 試験の体重の中央値である 77.6 kg の被験者と比較して、体重が 46.9 kg（1801 試験での 5 パーセンタイル値）の被験者との AUC_{ss} の差は−19.5%（90% CI: −23.2, −15.6%）、体重が 113.0 kg（1801 試験での 95 パーセンタイル値）の被験者との AUC_{ss} の差は+17.6%（90% CI: +13.7, +21.7%）となり、その影響は限定的と予測された（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, 7.2.4）。

2.5.3.3.2　年齢

母集団 PK/PD 解析では、エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす年齢の影響を評価した。年齢は、最終母集団 PK/PD モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.2）。

2.5.3.3.3　性別

母集団薬物動態モデルで、性別は統計学的に有意な共変量であった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。1801 試験のデータセットに基づくと、男性被験者に対する女性被験者の AUC_{ss} 比の中央値は 0.93（90% CI: 0.85, 1.02）であった。個体間変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した、データセットの 10000 回シミュレーションでは、10000 個の比の中央値は 0.90（90% CI: 0.85, 0.95）、5 パーセンタイル値は 0.82（90% CI: 0.77, 0.87）、及び 95 パーセンタイル値は 0.98（90% CI: 0.93, 1.05）と推定された。この解析から、エフガルチギモド IV 投与後の薬物曝露は、男性より女性で低いことが示された。これらの結果は、女性は男性と比べて AUC_{ss} が小さいことを示しているが、これは体重の差で説明できる（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:30）。男性に対する女性の比の 90% CI は、生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内にあり、臨床的に重要ではない（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 7.2:4）。

2.5.3.3.4　人種及び民族

母集団 PK/PD 解析でエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす人種及び民族の影響を評価した。人種及び民族は、最終母集団 PK/PD モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.4）。

2.5.3.3.5　腎機能障害

エフガルチギモドの分子量は約 54 kDa で、腎臓で濾過される分子サイズの境界線にある。母集団解析での共変量解析により、エフガルチギモドの薬物動態プロファイル又は薬力学的プロファイルに及ぼす腎機能マーカーとしての eGFR の影響を評価した。母集団薬物動態モ

デルでは、腎機能（eGFR）の低下に伴い、統計学的に有意なCLの減少が確認され、結果として薬物曝露が増加した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。

eGFR が 96.8 mL/min/1.73m^2（1801 試験の中央値）の被験者と比較すると、eGFR が 56.1 mL/min/1.73m^2（1801 試験での 5 パーセンタイル値）の被験者では AUC_{ss} が 26.7%（90% CI: 21.6, 31.9%）高いと推定された。

カテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害患者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 以上、90 mL/min/1.73m^2 未満）は腎機能正常患者（eGFR 90 mL/min/1.73m^2 以上）と比較して、AUC_{ss} が 30%（90% CI: 21, 40%）高いと推定された。個体内変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した、データセットの 10000 回シミュレーションでは、10000 個の比の中央値は 1.31（90% CI: 1.22, 1.41）、5 パーセンタイル値は 1.21（90% CI: 1.13, 1.30）、及び 95 パーセンタイル値は 1.43（90% CI: 1.32, 1.53）と推定された。

ベースラインでの軽度腎機能障害は、エフガルチギモドの全般的な安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった（2.7.4.5.1.6.2）。

1801 試験では、中等度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 以上、60 mL/min/1.73m^2 未満）を有する被験者が 6 名いたものの、エフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響を評価するには十分ではなく、また高度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する被験者はいなかった。

2.5.3.3.6　肝機能障害

エフガルチギモドの ITP 被験者を対象とした臨床試験で、肝機能障害を有する被験者の登録はなかったため、肝機能障害被験者のデータはない。エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に対する肝機能障害の影響は検討していないが、エフガルチギモドはタンパク製剤であり、シトクロム P450 による代謝は関与しないことから、影響を受ける可能性は低い。

母集団 PK/PD 解析では、肝機能マーカーを共変量候補として評価した。アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼは、最終母集団 PK/PD モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。ITP の最終母集団 PK/PD モデルで、CL に及ぼすアルブミンの影響を評価したところ、統計学的に有意な影響は認められなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, 7.2.2）。

肝機能障害の影響は、2.5.5.6.1 肝機能障害にも記載した。

2.5.3.4　薬物相互作用

FcRn への結合親和性が増強されていない抗体医薬品は、エフガルチギモドと FcRn の結合に影響しないと考えられ、そのためエフガルチギモドの薬物動態又は薬力学的作用に影響することはないと考えられる（2.7.2.3.7.1）。

ITP の最終 PK/PD モデルで、モデルパラメータに及ぼす併用薬（副腎皮質ステロイド、TPO-RA、その他の免疫抑制剤など）の影響を、ITP に対する治療薬別に再評価した（2.7.2.3.1.2）ところ、統計学的に有意な共変量は同定されなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, 7.3.2, 7.3.3）。

抗体医薬品との薬力学的相互作用が予想されるため、ITP 被験者を対象とした第 3 相試験では、除外基準と併用禁止薬を設けることで対処した（ランダム化前 3 ヵ月以内のモノクローナル抗体や Fc 融合タンパク質の使用を禁止、ランダム化前 4 週間以内の免疫グロブリンの使用を禁止）。1801 試験で、IVIg（1 g/kg まで）はレスキュー療法として使用され、その免疫調節作用は維持されていた（2.7.2.3.7.2）。

2.5.3.5　日本人での薬物動態及び薬力学的作用

1801 試験及び母集団薬物動態解析の結果から、エフガルチギモドを静脈内投与したときの薬物動態に、日本人と外国人とで明確な差はないことが確認された。さらに、エフガルチギモドの作用機序を反映した薬力学的指標である総 IgG の減少率についても、1801 試験及び母集団 PK/PD 解析の結果から日本人と外国人とで明確な差は認められなかった。日本人と外国人のエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学効果に明らかな差はなかったことから、エフガルチギモドの PK/PD の関係に日本人と外国人とで明らかな差はないと判断した（2.7.2.3.9）。また、母集団 PK/PD 解析では、人種及び民族はエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.4）。

2.5.3.6　免疫原性

エフガルチギモドの連続投与後、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合及び保有割合は低く、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性への影響はないと考えられた。結果として、ADA 陽性は臨床的に重要ではないことが示された。

免疫原性の評価結果の概要は、2.7.2.4.1 に記載している。全般的なエフガルチギモドの免疫原性データは、ISI に記載している（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI）。

免疫原性は、2.5.5.6.1 免疫原性にも記載した。

2.5.3.7　用法用量の妥当性

ITP 患者に対するエフガルチギモド IV の推奨用法・用量は、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とする。ITP 患者に対するエフガルチギモドによる治療は少なくとも 4 回の週 1 回投与から開始し、その後血小板数と臨床的評価に基づいて、2 週に 1 回に調節できる（2.5.1.4）。

1801 試験での用量選択をサポートするため、1501 試験及び 1702 試験での健康被験者の薬物動態及び薬力学的データに基づく母集団 PK/PD モデルを用い、エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg 週 1 回 26 週間投与時の総 IgG の減少のシミュレーションを行った（2.7.2.3.8）。シミュレーション結果は第 2 相 1603 試験結果と一致し、10 mg/kg IV でより大きな薬力学的効果が予測されたため、第 3 相臨床試験でのこの用量の選択が支持された。

ITP 被験者を対象とした第 2 相 1603 試験での短期投与で認められた一過性の臨床反応に基づき、ITP 被験者を対象とした第 3 相試験は、治療反応に応じて、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回で連続投与する投与レジメンとした。連続投与レジメンは、血小板の破壊や産生低下に至る持続的な自己免疫機構を介する ITP のような疾患には、適切であると考えられた（Cooper, 2006）。

1801 試験の結果、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回の連続投与は、良好な安全性プロファイルを示し（2.7.4.2）、投与開始後 4 週間でほぼ最大の総 IgG の減少を示した後、総 IgG の減少が一定に維持され、その結果として統計学的に有意な血小板数反応が得られ、1803 試験でも反応が持続した。また 1803 試験で、2 週に 1 回投与での血小板数反応の持続が認められた（2.7.3.3.2.1.5）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg で 4 回の週 1 回投与から開始し、血小板数と臨床的評価に基づいて、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が、ITP 患者に適した投与レジメンと考えられる（2.7.3.4）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　1801 試験

ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床試験の有効性評価には、ITP に対する妥当な有効性の代替エンドポイントである血小板数を用いた（Neunert, 2019）。血小板数の閾値（50×10^9/L 以上）は臨床試験で広く使用されている（Neunert, 2019）。さらに、WHO 出血スケール及び IWG の効果判定基準を用いて、有効性を評価した。ITP の臨床試験では WHO 出血スケールが用いられており、このスケールは数種類の病態に対してバリデートされているが、ITP に特異的ではない（Fogarty, 2012）。IWG の効果判定基準は、血小板数及び出血性イベントが認められないことの両方が含まれており、臨床医及び治療ガイドラインに対して標準化した定義及び転帰を提供するものである（Rodeghiero, 2009）。

2.5.4.1.1　被験者集団の選択

1801 試験に組み入れられた被験者集団は、一次性 ITP 患者集団の典型であった。試験対象集団は複数地域の集団で構成されており、人口統計学的特性の大部分は両投与群間で均衡がとれていた。

1801 試験は、既存の ITP 治療で十分な効果を得られなかった又は不耐性を示した、試験組み入れ時の平均血小板数 30×10^9/L 未満（ベースラインの血小板数の中央値は 17×10^9/L）の成人の一次性 ITP 被験者を対象とした。被験者を持続性 ITP（診断後 3～12 ヵ月）及び慢性 ITP（診断後 12 ヵ月超）に分類した。被験者の大多数（90.1%）が慢性 ITP と診断されていた。一次性 ITP と診断されてからの期間の中央値は 4.57 年であった。全ての被験者が、併用 ITP 治療を実施中かつ過去に 1 種類以上の ITP 治療を受けたことがあるか、又は ITP 治療を実施中ではないが過去に 2 種類以上の ITP 治療を受けたことがあるかのいずれかであった。

特定の併用 ITP 治療（例：経口副腎皮質ステロイド、経口免疫抑制剤、ジアフェニルスルホン、ダナゾール、ホスタマチニブ若しくは経口 TPO-RA、又はそれらの組合せ）は、一定の用量で維持されていることを条件に使用可能とした。潜在的な交絡の影響を避けるため、併用 ITP 治療の用量及び投与頻度は一定に維持することとした。治験実施計画書で定義した ITP の臨床的悪化が認められた被験者には、担当医師が適切と判断した場合、レスキュー治療が認められた。

脾臓摘出術の施行歴がある被験者の割合は 37.4%であった。被験者の多く（67.2%）は 3 種類以上の ITP 治療を受けたことがあった。過半数の被験者でベースライン時に出血性イベント（WHO スケール）が Grade 1 以上であった。ベースライン時の WHO スケールが Grade

1 以上であった被験者の割合は、エフガルチギモド群（48.8%）がプラセボ群（64.4%）より低かった。

被験者集団の考察は 2.7.3.2.1.1 を参照。

2.5.4.1.2　主要評価項目

主要評価項目は達成された。慢性 ITP 被験者を対象とした、24 週間の治験薬投与期の最後の 6 週間のうち 4 週間以上の持続的血小板数反応が認められた被験者（レスポンダー）の割合は、エフガルチギモド群（21.8%）がプラセボ群（5.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0316；Cochran-Mantel-Haenszel 検定；両側 p 値）（2.7.3.2.1.2.1）。治験実施計画書に適合した解析対象集団を用いた感度分析で、主解析の結果との一貫性が認められた。

2.5.4.1.3　主要な副次評価項目

主要な副次評価項目の解析は、全体の第 1 種過誤確率を制御するため、階層手順にて検定を実施した（順序は下記の番号のとおり）。各検定の名目上の第 1 種過誤確率は 5%とした。事前に規定した順序で検定を実施し、先に実施した全ての評価項目の解析で p 値が 0.05 未満であった場合にのみ、次の評価項目の検定を実施した（2.7.3.1.4.1.1 及び 2.7.3.2.1.2.2）。

1. 慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロールの累積週数（24 週間の治験薬投与期間のうち、血小板数 50×10^9/L 以上となった累積週数）は、エフガルチギモド群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった［平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 6.1（0.87）週及びプラセボ群が 1.5（0.51）週］（p=0.0009；層別 Mann-Whitney 検定；両側 p 値）。
2. 全被験者（慢性 ITP 被験者と持続性 ITP 被験者の合計）を対象とした持続的血小板数反応のレスポンダー（Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成）の割合は、エフガルチギモド群（25.6%）がプラセボ群（6.7%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0108；Cochran-Mantel-Haenszel 検定；両側 p 値）。
3. 全被験者を対象とした WHO スケールによる出血性イベント（Grade 1 以上）の発現回数の中央値は、エフガルチギモド群（4.0 回）がプラセボ群（5.0 回）よりも数値的に少なかったが、群間差は統計学的に有意ではなかった（p=0.8287；zero-inflated negative binomial regression；両側 p 値）。
4. 第 4 の主要な副次評価項目では階層的検定手順に従い、正式な統計学的有意性を結論付けることはできなかったが、全被験者を対象とした Week 17～24 の 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合は、エフガルチギモド群（22.1%）がプラセボ群（6.7%）よりも高く、名目上の p 値は 0.0265 であった。

2.5.4.1.4　その他の有効性解析

1801 試験のエフガルチギモド群では、血小板数が 50×10^9/L 以上であった週数の割合の平均値（標準誤差）は 29.1（3.63）%であった（2.7.3.3.2.1.2）。

レスキュー療法を受けた被験者の割合は、エフガルチギモド群（33.7%）がプラセボ群（48.9%）よりも低かった（2.7.3.2.1.2.3）。また、速やかな作用発現が求められる種類のレ

スキュー療法（IVIg 及び血小板輸血）の使用頻度についても、エフガルチギモド群（それぞれ 15.1%及び 2.3%）がプラセボ群（それぞれ 40.0%及び 13.3%）よりも低かった。

IWG の効果判定基準には、血小板数及び出血性イベントが認められないことの両方が含まれており、この基準を用いた評価も実施した。主要評価項目及び第 1 種過誤確率を制御した副次評価項目での血小板数反応のレスポンダーの結果と一致して、IWG 基準によるレスポンダーの割合はエフガルチギモド群がプラセボ群より高かった（2.7.3.2.1.2.3）。この基準に基づく解析結果は良好であり、臨床的に意味があった［IWG 完全奏効が認められた被験者は、エフガルチギモド群 24 名（27.9%）及びプラセボ群 2 名（4.4%）］。

さらに、FACIT-Fatigue、FACT-TH6、SF-36 は、ITP 患者での使用について特別にバリデートされた尺度ではないが、FACT-TH6 及び SF-36 のスコアは、エフガルチギモド群がプラセボ群と比較して改善傾向が認められた（2.7.3.2.1.3）。

2.5.4.2　1803 試験（非盲検継続投与試験）

非盲検継続投与試験である 1803 試験では、1801 試験から継続してエフガルチギモド IV 投与を受けた被験者［エフガルチギモドーエフガルチギモド群（EFG-EFG 群）］からは長期データが得られ、1801 試験でプラセボの投与を受けた後に初めてエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者［プラセボーエフガルチギモド群（PBO-EFG 群）］からは追加データが得られた。

全体として、PBO-EFG 群ではエフガルチギモド投与後、平均血小板数が Week 1 から速やかに増加した。これらの被験者の大多数では、血小板数は最初の 52 週間の治験薬投与期を通してベースラインよりも高かった（2.7.3.2.2.2.1）。

2.5.4.2.1　持続的血小板数反応

1803 試験で初めてエフガルチギモドに曝露した被験者（すなわち、PBO-EFG 群の被験者）を対象に、持続的血小板数反応を評価した（2.7.3.2.2.2.1）。持続的血小板数反応は Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者数で評価した。PBO-EFG 群の評価対象被験者 38 名のうち 10 名（26.3%）に持続的血小板数反応が認められた。さらに、PBO-EFG 群の評価対象被験者 38 名のうち 8 名（21.1%）が Week 17～24 の 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成した。

追加の評価として、規定した 6 週間間隔（すなわち、Week 1～6、Week 7～12 など、Week 43～48 まで）で、6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成し、持続的血小板数反応が認められた被験者を評価した（2.7.3.2.2.2.1）。

- Total 群（EFG-EFG 群と PBO-EFG 群の合計）の評価対象被験者 101 名のうち 30 名（29.7%）に最初の 6 週間の時点での持続的血小板数反応が認められた。
- Total 群で Week 24 に達した被験者 55 名のうち 33 名（60.0%）で Week 19～24 に持続的血小板数反応が認められた。
- Total 群で Week 48 に達した被験者 31 名のうち 19 名（61.3%）で Week 43～48 に持続的血小板数反応が認められた。

この割合は、Total 群では治験薬投与期の大部分を通して維持された。持続的血小板数反応（規定した 6 週間間隔で、6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上）が認められた被験者では、長期投与により血小板数反応が維持された。

2.5.4.2.2　病勢コントロール期間

Total 群の病勢コントロール期間の評価対象被験者 101 名について、血小板数 50×10^9/L 以上であった週数の割合の中央値（Q1, Q3）は 21.6（0.0, 80.4）%、平均値（標準誤差）は 39.2（3.86）%であった（2.7.3.2.2.2.1）。

2.5.4.2.3　全般的血小板数反応

最初の 52 週間の治験薬投与期間の全般的血小板数反応（最初の 52 週間の治験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数 50×10^9/L 以上を 4 回以上達成）の評価対象被験者 77 名のうち、32 名（41.6%）に血小板数反応が認められた（2.7.3.2.2.2.1）。

2.5.4.2.4　出血性イベント

Total 群では、最初の 52 週間の治験薬投与期間の WHO スケールによる出血性イベントの評価対象被験者 77 名のうち 62 名（80.5%）に WHO スケールによる出血性イベントが 1 回以上認められた。報告された出血性イベントの重症度は、全て Garde 1 又は 2 であった。Total 群で WHO スケールによる出血性イベントが認められなかった被験者は 15 名（19.5%）であった（2.7.3.2.2.2.2）

2.5.4.2.5　その他の有効性解析

Total 群では、レスキュー療法実施率とレスキュー療法を受けた被験者の割合の評価対象被験者 101 名のうち 75 名（74.3%）で、レスキュー療法が行われなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.5.2）。

また、臨床的有効性での改善が FACIT-Fatigue、FACT-TH6 及び SF-36 の平均スコアの改善に反映された（2.7.3.2.2.3）。

2.5.4.3　臨床的有効性の試験間の比較

1801 試験のエフガルチギモド群では血小板数は速やかに増加し、プラセボ群との差は 1 週間以内に明確になり、治験薬投与期を通じて維持された（2.7.3.3.2.1.4）。血小板数はエフガルチギモド IV 投与開始から 1 週間以内に増加し始め、被験者の 3 分の 2 が 3 週間以内に臨床的に意味のある増加を達成した。全ての被験者がエフガルチギモド IV の週 1 回又は 2 週に 1 回の連続投与を受けた 1803 試験で、治療効果の一貫性及び持続性が認められた。

1801 試験の全被験者を対象とした、24 週間の治験薬投与期での病勢コントロールの累積週数の平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群で 6.8（0.87）週、プラセボ群で 1.9（0.65）週であった（2.7.3.3.2.1.2）。1801 試験のエフガルチギモド群では、血小板数が 50×10^9/L 以上であった週数の割合の平均値（標準誤差）は 29.1（3.63）%であった（2.7.3.3.2.1.2）。全ての被験者がエフガルチギモド IV の投与を受けた 1803 試験では、血小

板数が 50×10^9/L 以上であった週数の割合の平均値（標準誤差）は 39.2（3.86）%［EFG-EFG 群 45.1（4.99）%、PBO-EFG 群 29.3（5.79）%］であった（Table 2.7.3-5）。

1801 試験のエフガルチギモド群では 15 名（17.4%）の被験者で投与頻度を週 1 回から 2 週に 1 回に変更した。これら 15 名の被験者のうち 10 名は、投与頻度固定期間中（Week 16～23）の投与頻度が 2 週に 1 回であり、10 名中 9 名に 1801 試験で持続的血小板数反応が認められた。すなわち、1801 試験の全被験者では持続的血小板数反応のレスポンダー22 名のうち 9 名で、投与頻度固定期間中（Week 16～23）の投与頻度が 2 週に 1 回であった。これら 9 名の被験者の週数の割合で示す病勢コントロール期間の平均値（標準偏差）は 82.3（30.4）%であり、これら 9 名の被験者のうち 7 名は、1803 試験でいずれの 6 週間間隔でも持続的血小板数反応が認められた（2.7.3.3.2.1.5）。

1803 試験では、31 名（30.7%）の被験者が、治験薬投与開始後 24 週間に 1 回以上、2 週に 1 回の投与頻度で治験薬投与を受けた。被験者が EFG-EFG 群又は PBO-EFG 群のいずれであったかにかかわらず、半数以上の被験者が早期（投与開始後 9 週間以内）に 2 週に 1 回投与へ変更した（2.7.3.3.2.1.5）。

2.5.4.4　日本人集団の結果

国際共同試験である 1801 試験に 8 名（エフガルチギモド群 5 名、プラセボ群 3 名）の日本人被験者が参加し、そのうち 5 名（EFG-EFG 群 3 名、PBO-EFG 群 2 名）の被験者が 1803 試験に移行した。

1801 試験の日本人集団では、Week 19～24 の持続的血小板数レスポンダーの割合（1801 試験の主要評価項目）は、エフガルチギモド群［40%（2/5 名）］がプラセボ群［0%（0/3 名）］よりも高く、全体集団の結果と一貫性が示された。また、主要な副次評価項目についても、日本人集団の結果は出血イベントの発現回数の中央値を除き、全体集団の結果と一貫性が認められた（2.7.3.3.3.3.1.2）。

1803 試験では、日本人被験者 5 名のうち 2 名（40.0%）で最初の 6 週間の時点で持続的血小板数反応が認められ、以降も引き続き持続的血小板数反応が認められた（2.7.3.3.3.3.2.2）。全般的に、長期連続投与時のエフガルチギモドの有効性は、日本人集団と全体集団で同様であると考えられる。

これらの結果を総合し、日本人被験者数は少数であるが、エフガルチギモドの日本人 ITP 患者に対する有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と判断した。日本人集団の有効性の結果は 2.7.3.3.3.3 に記載した。

2.5.4.5　有効性のまとめ

1801 試験に組み入れられた被験者集団は、一次性 ITP 患者集団の典型であった。有効性評価には、ITP に対する妥当な有効性の代替エンドポイントである血小板数を用いた。さらに、WHO 出血スケール（複数の病態に対してバリデートされているが、ITP には特化していない）及び IWG の効果判定基準（出血性イベントが認められないことが含まれる）を用いて、有効性を評価した。

1801 試験の主要評価項目は達成された。慢性 ITP 被験者において、24 週間の治験薬投与期の最後の 6 週間のうち 4 週間以上の持続的血小板数反応が認められた被験者（レスポンダ

ー）の割合は、エフガルチギモド群（21.8%）がプラセボ群（5.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0316；Cochran-Mantel-Haenszel 検定；両側 p 値）。エフガルチギモドの投与頻度は、最初の 4 週間の投与後に、血小板数反応及び臨床的評価に基づいて 2 週に 1 回投与に調節可能であった。1801 試験では、選択した投与方法で治験薬を投与した結果、血小板数に関連する全ての評価項目について、慢性 ITP 被験者及び全被験者で一貫した有効性シグナル（血小板数の増加）が認められた。WHO スケールによる出血性イベントの発現回数の中央値は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に少なかった。IWG の効果判定基準に基づく解析で、エフガルチギモド群の被験者に対して良好で臨床的に意味がある結果が得られた。

1803 試験では、エフガルチギモド IV の週 1 回又は 2 週に 1 回の連続投与により、治療効果の一貫性及び持続性が認められた。

2.5.5　安全性の概括評価

1801 試験及び 1803 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた全ての一次性 ITP 被験者の安全性データを pooling block（PB）に含めた（2.7.4.1.1.3.2）。1603 試験の安全性データは、試験デザインが異なるため、PB には含めなかった。

統合解析を実施することで ITP 被験者のエフガルチギモド IV 投与の安全性データ量を最大化し、エフガルチギモド投与開始以降の長期の経時的安全性データの評価及び 3 ヵ月（12 週間）ごと（例、Week 1～12、13～24）の評価が可能となった。

2.5.5.1　ヒトでの安全性に関連する非臨床試験データ

エフガルチギモド IV 投与後の薬理、薬物動態、一般毒性、生殖発生及び胚・胎児毒性試験のデータから、好ましくない薬理学的徴候は確認されていない。ヒトへの使用が危惧されるような特記すべき毒性徴候は認められなかった。

エフガルチギモド IV の非臨床試験成績の概要は、gMG IV CTD 2.4 に示した。

ITP の承認事項一部変更申請に際して、新たに実施した in vivo 薬理試験を 2.4.2.1.2 に示した。ヒトでの安全性に関する新たな非臨床試験は実施されていない。

2.5.5.2　臨床開発プログラムでの曝露

ITP の PB では、計 124 名の被験者がエフガルチギモド IV の投与を 1 回以上受けた。全エフガルチギモド群（エフガルチギモド IV 投与を受けた全ての被験者）で、エフガルチギモド IV 投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 34.0（2, 95）回であった（2.7.4.1.2.3）。

全エフガルチギモド群のエフガルチギモド IV の投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、253.0（22, 699）日（約 36 週間）、エフガルチギモド IV の投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間の中央値（最小値, 最大値）は 309.0（22, 699）日（約 44 週間）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.3）。全エフガルチギモド群のエフガルチギモド IV の投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間の最大値は 699 日であった。エフガルチギモド IV の投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間が 12 週間以上であった被験者は 110 名（88.7%）、24 週間以上は 92 名（74.2%）、48 週間以上は 57 名（46.0%）、72 週間以

上は 22 名（17.7%）、96 週間以上は 2 名（1.6%）で（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.5）、総観察期間は 105.2 PYFU（patient-years of follow-up）であった。

全般的な曝露状況の詳細は 2.7.4.1.2 を参照。

2.5.5.3　健康被験者での安全性

エフガルチギモド IV の第 1 相試験の追加データは得られていない（2.7.4.1.1.1）。

2.5.5.4　ITP 被験者での安全性

ITP 被験者でのエフガルチギモド IV 試験の安全性の叙述へのリンクを 2.7.4.2.2 に示す。

2.5.5.4.1　被験者集団

PB には 1801 試験及び／又は 1803 試験でエフガルチギモドを 1 回以上投与された複数の地域の集団の被験者が含まれた。PB では人口統計学的特性はプラセボーエフガルチギモド群とエフガルチギモド群の間で均衡がとれていた。PB の被験者の人口統計学的特性を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.1 に示す。

PB では全エフガルチギモド群のベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は 18.5（0, 214）$\times 10^9$/L であった。ほとんどの被験者（89.5%）が慢性 ITP の診断を受けていた。診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 4.31（0.4, 54.1）年であった。被験者の 37.9% で脾臓摘出術の施行歴が報告された。大部分（70.2%）の被験者は、3 種類以上の ITP 治療歴を有していた（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.1）。

2.5.5.4.2　有害事象

安全性の結果から、一次性 ITP の全被験者でエフガルチギモド IV の連続投与は良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの被験者で認められた有害事象は軽度から中等度であった。エフガルチギモド IV の安全性プロファイルは、gMG 被験者を対象としたこれまでの臨床試験で確立されたエフガルチギモド IV の安全性プロファイルと一貫していた（2.7.4.2.3）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg の連続投与により、投与期間がより長くても有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なったりする傾向は見られなかった（2.7.4.2.1.1.3）。

全エフガルチギモド群の 10%以上の被験者に認められた有害事象は、尿中血陽性、COVID-19、点状出血、挫傷、頭痛、鼻出血、血尿、貧血、血腫及び口腔内出血であった（2.7.4.2.1.1.3）。

報告された有害事象の大部分は、基礎疾患である ITP の徴候及び症状、並びにエフガルチギモドの既知の安全性プロファイルと関連する事象で、特に注目すべき有害事象（AESI）と判断された（2.5.5.4.4 及び 2.5.5.11）。

2.5.5.4.3　Infusion-Related Reaction

1801 試験では、infusion-related reaction（IRR）の発現割合はエフガルチギモド群（11.6%）とプラセボ群（11.1%）で同程度であった（2.7.4.2.1.5.1）。1801 試験及び 1803 試験での IRR

の解析については、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.9 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.9 にそれぞれ示した。

PB の全エフガルチギモド群では、IRR を 1 件以上発現した被験者は 12 名（9.7%）であった（2.7.4.2.1.5.1）。そう痒症［4 名（3.2%）］、咳嗽［3 名（2.4%）］及び注入に伴う反応［2 名（1.6%）］を除き、ほとんどの IRR は 1 名の被験者で発現した。IRR はいずれも重篤ではなく、CTCAE Grade 3 以上の IRR 及びエフガルチギモドの投与中止に至った IRR はなかった。エフガルチギモドの休薬に至った IRR（PT：注入に伴う反応）が 1 件報告された。アナフィラキシー反応及び高度の過敏症は発現しなかった（2.7.4.2.1.5.1）。

2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象

エフガルチギモドは血清中の総 IgG 濃度を減少させるため、感染症のリスクが高まる可能性がある。そのため、エフガルチギモド IV の第 3 相試験では、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を AESI と定義した。感染症の解析のため、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の全 PT を検索した。

1801 試験及び 1803 試験では出血性事象（治験担当医師により症例報告書で出血性事象として記録された有害事象）を AESI と定義した。出血は基礎疾患である一次性 ITP と関連する臨床症状のため、重症度にかかわらず、全ての出血性事象を有害事象として報告することとした。

感染症および寄生虫症

全エフガルチギモド群の計 51 名（41.1%）の被験者に 90 件の感染症が認められた。これは 100 PYFU あたり 85.5 件の発現率であった。感染症発現までの期間の中央値（最小値, 最大値）は 102（2, 313）日であった（2.7.4.2.1.4.4）。感染症の種類は、ITP 被験者が通常感染しやすいものと異ならなかった（Moulis, 2017; Moulis, 2015; Sandvad, 2021）。COVID-19 は、被験者の 10%以上に発現した唯一の感染症であった。被験者の 2%以上で報告された感染症は、インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染、歯髄炎、鼻炎及び尿路感染であった。12 週間隔の感染症の発現割合の解析に基づくと、エフガルチギモドの投与期間がより長くても、全エフガルチギモド群の感染症のリスクが高くなることはなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.2）。

エフガルチギモドのサイクル投与と比較して、連続投与による感染症のリスクの増加は認められなかった。

感染症の重篤な有害事象が 2 名（1.6%）の被験者に 3 件報告された。1 名は COVID-19（CTCAE Grade 2）及び COVID-19 肺炎（CTCAE Grade 3）を発現し、他の 1 名は丹毒（CTCAE Grade 3）を発現した。全ての感染症の重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された（2.7.4.2.1.4.4）。

全エフガルチギモド群で発現した感染症の多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。上述の COVID-19 肺炎及び丹毒を除き、CTCAE Grade 3 以上の感染症は認められなかった（2.7.4.2.1.4.4）。

エフガルチギモドとの因果関係が否定できないと治験担当医師に判断された感染症は全エフガルチギモド群の 2 名（1.6%）の被験者に認められた。1 名は口腔ヘルペス（CTCAE

Grade 1）及び尿路感染（CTCAE Grade 1）を発現し、他の 1 名は上気道感染（CTCAE Grade 1）を発現した（2.7.4.2.1.4.4）。

エフガルチギモドの休薬に至った感染症は 20 名（16.1%）の被験者で報告された。休薬に至った有害事象のほとんどは COVID-19 で、18 名（14.5%）の被験者で報告された（2.7.4.2.1.4.4）。エフガルチギモドの休薬に至ったその他の感染症（AESI）は、それぞれ 1 名の被験者で報告された。

エフガルチギモドの投与中止に至った感染症が 1 名の被験者に 1 件（気管支炎、CTCAE Grade 2、エフガルチギモドとの因果関係なし）、試験中止に至った感染症が 1 名の被験者に 1 件（上述の丹毒）認められた（2.7.4.2.1.4.4）。

感染症に関する重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、非重篤で CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の安全性の叙述へのリンクを 2.7.4, 表 2.7.4-28 に示す。

感染症の発現割合と最低総 IgG 濃度との関連を評価するため、解析を実施した。全エフガルチギモド群で認められた感染症（AESI）を、最低総 IgG 濃度のカテゴリー（被験者の最低総 IgG 濃度分布の四分位数）、SOC 及び PT 別に 2.7.4, 表 2.7.4-19 に示した。この解析では、被験者の最低総 IgG 濃度カテゴリーを決めるための総 IgG データのデータカットオフ日は臨床データカットオフ日より 7 週間早い。第 1 四分位数のカテゴリーは、総 IgG の減少が最も大きい（第 4 四分位数のカテゴリーが最も小さい）が、感染症（AESI）の発現被験者数及び発現件数は他のカテゴリーに比べて多くなかった。第 4 四分位数のカテゴリーでは感染症（AESI）の発現割合が高かった［15 名（50.0%）］が、その主な原因は COVID-19［9 名（30.0%）］の発現割合が高かったためであった。

併用 ITP 治療が感染症の発現に及ぼす影響を評価するため、1801 試験のデータを基に部分集団解析を実施した。ベースラインの併用 ITP 治療の使用及びベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療の種類による感染症の発現割合への影響は認められなかった（2.7.4.2.1.4.4）。

出血性事象

PB の全エフガルチギモド群で、出血性事象が 1 件以上認められた被験者は 103 名（83.1%）であった（2.7.4.2.1.4.4）。

出血（AESI）の発現割合は、エフガルチギモド投与期間がより長期になるにつれて減少した。発現割合が高かった（全エフガルチギモド群の 10%以上の被験者で報告された）出血（AESI）は、尿中血陽性、点状出血、挫傷、血尿、鼻出血、血腫及び口腔内出血であった（2.7.4.2.1.4.4）。

尿中血陽性［58 名（46.8%）］の発現割合が高かったことは、有効性評価に WHO 出血スケールを用いたことに関連している可能性がある。WHO 評価では顕微鏡的尿検査が必要であり、治験実施計画書では、重症度にかかわらず全ての出血の有害事象を AESI とみなすよう規定していたため、顕微鏡レベルの尿中血陽性の有害事象も全て AESI として報告する必要があった。

Grade 3 以上の出血（AESI）は 3 名の被験者にそれぞれ 1 件認められ、有害事象名は腟出血、直腸出血及び脳出血であった（2.7.4.2.1.4.4）。これらの AESI はいずれも重篤であり、1

件の AESI である脳出血は死亡に至った（2.5.5.4.7）。その他の重篤な出血（AESI）はなかった。

2.5.5.4.5　治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象

エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は、PB の全エフガルチギモド群の 30 名（24.2%）の被験者で報告された（2.7.4.2.1.4.3）。

エフガルチギモドの休薬に至った有害事象のうち、2 名以上で報告された有害事象は、COVID-19［18名（14.5%）］及び点状出血［3名（2.4%）］のみで、その他の事象はそれぞれ 1 名の被験者で報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象

エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象は、PB の全エフガルチギモド群の 5 名（4.0%）の被験者で報告された。PT 別有害事象は全て、それぞれ 1 名の被験者に発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.8）。

試験中止に至った有害事象は、PB の全エフガルチギモド群の 3 名（2.4%）の被験者に認められ、これらは全て 1801 試験を中止した被験者であった（2.7.4.2.1.4.2）。

2.5.5.4.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、PB の全エフガルチギモド群の 19 名（15.3%）の被験者で報告された。全体として、投与期間がより長くても、全エフガルチギモド群の重篤な有害事象の発現割合が高くなることはなかった（2.7.4.2.1.3.3）。PT 別の重篤な有害事象に一定の傾向は認められなかった。

重篤な有害事象である頭痛、嘔吐及び血小板減少症は各 2 名（1.6%）の被験者に発現したが、その他の重篤な有害事象は全て 1 名の被験者で報告された。全ての重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモド IV との因果関係が否定された（2.7.4.2.1.3.3）。

2.5.5.4.7　死亡

本申請のデータカットオフ日（2022 年 9 月 28 日）までに、PB の全エフガルチギモド群でエフガルチギモド IV の投与を受けた ITP 被験者に、3 件の死亡に至った有害事象が報告された。いずれの事象も 1803 試験で報告された：

- 1801 試験でプラセボ群であった被験者 2 名が、重篤な有害事象である脳出血及び肺線維症により死亡した
- 1801 試験でエフガルチギモド群であった被験者 1 名が重篤な有害事象である大腿骨骨折により死亡した

いずれの事象も治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。これらの事象に関する安全性の叙述へのリンクを 2.7.4, 表 2.7.4-28 に示す。

2.5.5.4.8　その他の重要な有害事象

CTCAE Grade 3 以上の有害事象

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、PB の全エフガルチギモド群のうち 26 名（21.0%）の被験者で発現した。PB の全エフガルチギモド群で、投与期間がより長くても、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはなかった（2.7.4.2.1.4.1）。

PT 別の Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 2 名の被験者に発現した鉄欠乏性貧血、血小板減少症、齲歯、高血圧及び嘔吐を除き、全て 1 名の被験者で発現した。

2.5.5.5　安全性に関連する他の項目

2.5.5.5.1　臨床検査値の評価

PB の全エフガルチギモド群では、血液生化学検査値及び血液学的検査値にベースラインからの臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった（2.7.4.3.3）。

血清アルブミン濃度の臨床的に意味のある減少は報告されず、低アルブミン血症の有害事象は発現しなかった（2.7.4.3.3）。

PB の全エフガルチギモド群の血清アルブミン濃度の平均値（標準偏差）は、ベースライン値［44.3（3.84）g/L］からエフガルチギモド投与後 Week 7［50.3（4.20） g/L］までに増加し、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 6.1（3.17）g/L であった。最初の増加後、血清アルブミン濃度の平均値（標準偏差）は治験薬投与期間終了まで安定しており、48.4（6.85）g/L から 51.958（3.72） g/L の範囲であった。エフガルチギモドを投与しないフォローアップ期の経過観察中にベースラインに戻り、フォローアップ期の Week 8 時点で 44.5（3.92）g/L であった。血清アルブミン濃度の増加と関連する臨床症状は認められなかった。カルシウムでも同様の傾向が認められており、おそらく血清アルブミンの変化が関与していると考えられる（Ladenson, 1979）。エフガルチギモド投与開始後に平均カルシウム濃度の最初の増加が認められたが、その後カルシウム濃度は治療終了時まで安定し、エフガルチギモドを投与しないフォローアップ期間中にベースラインに戻った。

ベースライン後のいずれかの時点で認められた血液生化学検査値及び血液学的検査値の異常は、ほとんどが CTCAE Grade 2 以下であった（2.7.4.3.3）。

被験者の 5%以上で報告された Grade 3 以上の臨床検査値異常はなかった（2.7.4.3.3）。以下の Grade 4 の臨床検査値異常が発現した：

- 高カリウム血症：3 名（2.4%）
- リンパ球数減少及び好中球数減少：それぞれ 2 名（1.6%）
- 体表面積で補正したクレアチニン・クリアランスの減少及びクレアチニン増加：それぞれ 1 名（0.8%）

2.5.5.5.2　バイタルサイン、身体的所見及び心電図

全エフガルチギモド群では、心拍数、血圧及び体温のベースラインからの経時的に顕著な変化は認められなかった（2.7.4.4.1.3）。

全エフガルチギモド群では、収縮期血圧がベースラインに正常（90 mmHg 以上 150 mmHg 以下）でベースライン後に 1 回以上高値（150 mmHg 超）となった被験者は 21 名（16.9%）で、拡張期血圧がベースラインに正常（45 mmHg 以上 90 mmHg 以下）でベースライン後に 1 回以上高値（90 mmHg 超）となった被験者は 28 名（22.6%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.3.2.2）。収縮期又は拡張期血圧の中央値の経時的な傾向は認められなかった（2.7.4.4.1.3）。

全体で、QTcF 間隔が 480 ms 超 500 ms 以下であった被験者は 3 名（2.4%）で、QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長が認められた被験者は 2 名（1.7%）であった（2.7.4.4.2.3）。

2.5.5.6　特別な患者集団における安全性

内因性要因（年齢、性別、人種、民族、ベースラインの体重、ベースラインの eGFR 値カテゴリー、肝機能及び腎機能障害、免疫原性）の安全性に対する影響の評価を 2.7.4.5.1 に示した。一部の部分集団の被験者数が少ないことから、部分集団解析結果の解釈は限定的である。

2.5.5.6.1　内因性要因

年齢、性別及び人種

ITP 被験者でエフガルチギモド IV の安全性を年齢カテゴリー別及び男女別に検討したところ、臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1.1 及び 2.7.4.5.1.2）。

試験に登録されたその他の人種の被験者数は、エフガルチギモド IV の安全性に対する人種の影響を評価するのに十分ではなかった。全体として、いずれの人種についても人種に特異的な安全性の懸念は確認されなかった（2.7.4.5.1.3）。

民族

被験者集団は主に日本人以外［117 名（94.4%）］であった（2.7.4.5.1.4）。日本人又は日本人以外の被験者に特異的な安全性上の懸念は確認されなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Tables 14.3.1.2.1.5 及び 14.3.1.2.2.5）。

体重

ITP 被験者でエフガルチギモド IV の安全性を体重別に検討したところ、臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

肝機能障害

肝機能障害を有する ITP 被験者はエフガルチギモドのいずれの臨床試験にも登録されなかった。したがって、肝機能障害を有する被験者を対象とした安全性データは得られていない（2.7.4.5.1.6.1）。

腎機能障害

ベースラインの軽度の腎機能障害は、ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。中等度又は高度の腎機能障害（eGFR がそれぞれ 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満、又は 30 mL/min/1.73m^2 未満）がエフガルチギモドの安全性に及ぼす影響を評価するには十分なデータがなかった（2.7.4.5.1.6.2）。

腎機能障害を有する被験者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験は実施されていなかった。

免疫原性

本申請のデータカットオフ日（2022 年 8 月 10 日）までの免疫原性の結果の概要は、5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI に記載した。

ITP 被験者にエフガルチギモド IV を連続投与した後のエフガルチギモド IV に対する ADA 及び中和抗体の発現割合及び保有割合は低かった。既存の抗体、治験薬投与に伴う ADA／治験薬投与後の抗体価上昇を伴う ADA、及び中和抗体による、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に対する影響は認められなかった（2.7.4.5.1.7）。

2.5.5.6.2　外因性要因

地理的地域

PB では、ほとんどの被験者が欧州又はその他の地域の被験者であった（2.7.4.5.2.1）。米国及びアジアでは被験者数が少なく、有害事象の発現件数も少なかったため、これらの地域に対して臨床的に意味のあるリスク評価を実施することはできなかった。

2.5.5.6.3　薬物相互作用

薬物相互作用

エフガルチギモドの薬物相互作用を評価する臨床試験は実施されていなかった。

エフガルチギモドは、ヒト FcRn に結合する化合物（すなわち、ヒト IgG サブクラスの Fc ドメインを含む免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は抗体誘導体）の薬物動態、薬力学的作用、又はその両方に影響を与える可能性がある（2.7.4.5.3）。

1801 試験のエフガルチギモド群及びプラセボ群、並びに PB の全エフガルチギモド群で併用 ITP 治療別（副腎皮質ステロイド、TPO-RA、免疫抑制薬、及びその他の治療、又はこれらの併用 ITP 治療なし）の AESI である感染症を解析したところ、本申請の臨床データカットオフ日までにこれらの併用 ITP 治療によるグループ間に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.3.1）。

ワクチン接種

1801 試験及び 1803 試験では、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は、スクリーニング前の 4 週間（1801 試験）及び試験中は禁止した。不活化ワクチン、サブユニットワクチン、多糖体ワクチン又は結合型ワクチンについてはスクリーニング前のいずれの時点でも使用可能とした。エフガルチギモド IV 最終投与から 2 週間以上経過した後に治療用抗体を投与する場合、その抗体の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意味のある影響は認められないと考えられる（2.7.4.5.3.2）。

エフガルチギモド治療中の患者では、生ワクチン及び弱毒生ワクチンの接種は推奨されない。他のワクチンについては、エフガルチギモドによる治療中はいつでも必要に応じて接種することができる。

2.5.5.6.4　日本人集団

1801 試験及び 1803 試験（データカットオフ日時点まで）では、エフガルチギモド IV を投与した日本人被験者に、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、試験中止に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団の 2 名以上の被験者で報告された PT 別の有害事象は、1801 試験では認められず、1803 試験では紫斑（2 名）のみであった。

IRR は 1801 試験では報告されず、1803 試験では EFG-EFG 群の 1 名で報告された。

感染症の AESI は、1801 試験ではエフガルチギモド群の 1 名に 1 件（膿痂疹、CTCAE Grade 1、非重篤）報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。1803 試験では感染症の AESI は報告されなかった。出血性事象の AESI は、1801 試験のエフガルチギモド群では 5 名中 2 名の被験者で報告され、1803 試験でも 5 名中 2 名の被験者で報告された。これらの有害事象はいずれも非重篤で、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

1801 試験及び 1803 試験で、エフガルチギモドは日本人被験者に対して忍容性が高かった。また、日本人被験者に新たな特段の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、日本人一次性 ITP 患者に対するエフガルチギモドの安全性は全体集団の結果を基に評価可能であると考えられた。

日本人集団の安全性の結果は 2.7.4.5.9 に記載した。

2.5.5.7　妊娠及び授乳時の使用

gMG 患者を効能効果とするエフガルチギモドの現行の添付文書を参照。

2.5.5.8　離脱作用、乱用の可能性及び過量投与

エフガルチギモドの離脱又は反跳作用を示すデータはない。ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床試験では、反跳作用及び離脱徴候は認められなかった。

gMG 被験者を対象としたエフガルチギモドの試験結果から薬物乱用又は依存症のエビデンスは得られておらず、ITP 被験者を対象とした試験結果からも新たな情報は得られていない。

PB の全エフガルチギモド群では、治験実施計画書の定義に基づく過量投与が 1 件報告されている。これに起因すると考えられる有害事象は報告されていない（2.7.4.5.5）。gMG 被験者を対象とした臨床試験で認められた過量投与についての詳細は 2.7.4.5.5 を参照。

2.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

gMG 被験者を対象としたエフガルチギモドの試験結果から、自動車運転及び機械操作並びに精神機能の障害に影響を示すエビデンスは得られておらず、ITP 被験者を対象とした試験結果からも新たな情報は得られていない。

2.5.5.10　市販後の使用経験

ITP 患者に対するエフガルチギモドの市販後データは得られていない。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日時点で、市販後データとして約 2869 名の gMG 患者がエフガルチギモド IV の投与を受けている。エフガルチギモド IV の累積の副作用の自発報告は 420 件で、そのうち 46 件は重篤、374 件は非重篤であった。さらに、非介入試験から重篤な副作用が 438 件報告されている。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までに入手した市販後安全性情報に基づき、新たな安全性上の懸念は認められなかった（5.3.6, ウィフガート点滴静注 400mg、新医療用医薬品に関する安全性定期報告書）。

結論として、これまでに得られた安全性データからエフガルチギモド IV の新たな安全性上の懸念は認められていない。

2.5.5.11　副作用

エフガルチギモド IV の副作用プロファイルは、主に gMG 被験者を対象としてエフガルチギモド IV 10 mg/kg のサイクル投与を行った臨床試験データに基づいて検討した。副作用の概要については gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書を参照。

ITP 被験者を対象にエフガルチギモド IV を投与した臨床試験で得られた安全性データ及び 2.7.4.2.1.5.2 に記載した副作用同定プロセスに基づいて検討した結果、エフガルチギモドの gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書に記載されている副作用に追加する新たな副作用は確認されなかった。

2.5.5.12　安全性のまとめ

全ての一次性 ITP 被験者を対象とした安全性の結果から、エフガルチギモド IV の連続投与は良好な安全性プロファイルを示した。また、ほとんどの被験者で認められた有害事象は軽度から中等度であった。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg の連続投与により、投与期間がより長くても、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはないと考えられた。

エフガルチギモド投与により総 IgG 濃度が一時的に減少することで感染症のリスクが高まる可能性はあるが、感染症の種類は、ITP 被験者が通常感染しやすいものと異ならなかった。COVID-19 は、被験者の 10%以上に発現した唯一の感染症であった。12 週間隔の感染症の発現割合の解析に基づくと、エフガルチギモドの投与期間がより長くても、全エフガルチギモド群の感染症のリスクが高くなることはなかった。

出血（AESI）の発現割合は、エフガルチギモド投与期間がより長期になるにつれて減少した。

エフガルチギモド IV の長期連続投与後のエフガルチギモド IV に対する ADA 及び中和抗体の発現割合は低く、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に対する影響は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

一次性 ITP は、主に病原性 IgG 自己抗体によって引き起こされる後天性の自己免疫疾患であり、血小板減少をきたす他の原因がなく、循環血小板数が低い（100×10^9/L 未満）ことを特徴とする（Rodeghiero, 2009）。一次性 ITP は、さらに診断時期により、新規診断（診断後 3 ヵ月未満）、持続性（診断後 3～12 ヵ月）及び慢性（診断後 12 ヵ月超）に分類される（Rodeghiero, 2009; Grainger, 2010）。重度の血小板減少をきたす一次性 ITP では、出血及び紫斑を伴うことも少なくない（Rodeghiero, 2009）。

エフガルチギモド IV は、前治療で効果不十分であった成人一次性 ITP 患者の治療を目的として開発中である。

2.5.6.1.2　現行の治療

ITP 治療の主な目標は、血小板数を正常レベルに戻すことではなく、副作用を最小限に抑えながら、止血効果を維持し、出血を予防する安全な血小板数を得ることである（Rodeghiero, 2009; Neunert, 2019; Provan, 2019）。

多くの一次性 ITP 患者に対する現在の治療選択肢は、持続的な有効性が得られない、又は重大な毒性を有することから（2.5.1.2 及び表 2.5.1-1）（Ghanima, 2021）、依然として、安全で効果的な治療に対してアンメット・メディカルニーズが存在する。エフガルチギモドは、一次性 ITP 患者に対する新たな治療選択肢となる。

2.5.6.2　ベネフィット

一次性 ITP 患者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床試験での有効性評価項目は、ITP に対する妥当な有効性の代替エンドポイントである血小板数に基づくものとした（Neunert, 2019）。ITP を対象とした他の臨床試験と同様に、血小板数 50×10^9/L 以上を有効性の代替エンドポイントの閾値としたが、ここには出血性イベントは考慮されていない（Neunert, 2019）。

エフガルチギモドは、全ての血小板数関連の評価項目について、慢性 ITP 被験者及び全被験者で一貫した有効性シグナルを示した。1801 試験の慢性 ITP 被験者では、エフガルチギモド群の持続的血小板数反応のレスポンダーの割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。エフガルチギモド IV の治療効果は、治療開始後、早期に認められた。概して、血小板数は、投与開始後 1 週間以内に速やかに増加し、3 分の 2 の被験者において 3 週間以内に臨床的に意味のある増加を認めた。しかしながら、一部の被験者では、血小板数が増加し始めるまでに 12 週間を要した。

有効性については、WHO の出血スケールを用いる評価も行った。ITP の臨床試験では WHO の出血スケールが用いられており、このスケールは ITP に特異的ではないが、複数の病態に対してバリデートされている（Fogarty, 2012）。1801 試験及び 1803 試験については、WHO の出血スケールをそのまま用いた。WHO スケールによる出血性イベント（Grade 1 以上）の発現回数の中央値は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に少なかったが、群間差は統計学的に有意ではなかった。

さらに、IWG の効果判定基準を用いて有効性を評価した。IWG の効果判定基準には、血小板数及び出血性イベントが認められないことの両方が含まれており、臨床医及び治療ガイドラインに対して標準化した定義及び転帰を提供するものである（Rodeghiero, 2009）。全被験者を対象とした IWG 基準によるレスポンダーの割合はエフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に高く、血小板数反応のレスポンダーの結果と一致した。IWG 基準に基づく解析の結果はエフガルチギモド群の被験者にとって良好であり、臨床的に意味があるものであった。

週 1 回又は 2 週に 1 回のエフガルチギモド IV の連続投与により、全ての血小板数関連評価項目で頑健な有効性シグナルが認められた。その効果は 1801 試験のエフガルチギモド群で観察されたものと一貫しており、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して維持された。1803 試験でも、先行の 1801 試験での投与群（エフガルチギモド群又はプラセボ群）にかかわらず、臨床効果の一貫性及び持続性が認められた。

さらに、日本人集団を含む各部分集団での臨床的ベネフィットの程度は、全体集団での結果と一致していた。

1801 試験の全被験者では、持続的血小板数反応のレスポンダー22 名のうち 9 名で、投与頻度固定期間中（Week 16～23）のエフガルチギモド IV の投与頻度が 2 週に 1 回であった。これら 9 名の週数の割合で示す病勢コントロール期間の平均値（標準偏差）は 82.3%（30.4%）であり、9 名の被験者のうち 7 名では、1803 試験でいずれの 6 週間間隔でも持続的血小板数反応が認められた。したがって、最初の週 1 回 4 回投与の後に、投与頻度を柔軟に調整することができる。

2.5.6.3　リスク

概して、安全性データより、一次性 ITP 被験者におけるエフガルチギモド IV 長期連続投与の高い忍容性と、予測可能で良好な安全性プロファイルが示された。エフガルチギモド IV サイクル投与のリスクは gMG 被験者で確認されている（gMG IV CTD 2.5.6.3）。gMG 被験者で既に確認されたエフガルチギモド IV サイクル投与時のリスクと比較して、一次性 ITP 被験者にエフガルチギモド IV を長期連続投与した際の安全性所見に違いは認められず、

gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書に追加して記載する新しい副作用は確認されなかった。

エフガルチギモドはその作用機序上、一過性かつ選択的に IgG 濃度を減少させるため、感染症のリスクが高まる可能性はあるが、ほとんどの感染症は軽度又は中等度であった。また、エフガルチギモドの長期連続投与により、曝露量で調整した感染症のリスクの増加は見られなかった。

治療用タンパク質は、抗体又は他の免疫反応を惹起することにより、過敏症又はアレルギー反応を引き起こす可能性があるが、これまでの臨床試験では、エフガルチギモド投与によるアナフィラキシー反応や高度の過敏症などの反応は認められなかった。IRR の発現割合は低く（9.7%）、エフガルチギモドの投与中止に至った IRR はなかった。

エフガルチギモドに対する抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合は低く、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

一次性 ITP 発症の病因に直接関与する病原性 IgG 自己抗体は、血小板破壊を亢進し（Kashiwagi, 2013; Swinkels, 2018）、血小板産生を低下させ（Swinkels, 2018; Yanabu, 1991）、さらに血小板機能を阻害する（Frelinger, 2018）。エフガルチギモドは、それらを含む IgG を選択的に減少させる新規作用機序を有している。

エフガルチギモド IV の選択した投与レジメンは、全ての血小板数関連の評価項目について、慢性 ITP 被験者及び全被験者（慢性 ITP 被験者及び持続性 ITP 被験者）で一貫した有効性シグナルを示した。1801 試験では、慢性 ITP 被験者を対象とした解析及び全被験者（慢性 ITP 被験者及び持続性 ITP 被験者）を対象とした解析のいずれでも、持続的血小板数反応のレスポンダーの割合はエフガルチギモド群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった。エフガルチギモド IV の治療効果は、投与開始後、早期に認められた。1803 試験では、エフガルチギモド IV の連続投与により治療効果の一貫性及び持続性が認められた。

エフガルチギモド IV 治療により、WHO スケールによる出血性イベント（Grade 1 以上）の発現回数の中央値は、プラセボより数値的に低かった。さらに、IWG 基準による血小板数反応のレスポンダー（出血性イベントが認められないことを含む）の割合はプラセボに比べて高かった。

また、最初の週 1 回 4 回投与の後に、血小板数反応及び臨床的評価に基づいて投与頻度を柔軟に調整することができる。

1801 試験では、一次性 ITP 被験者におけるエフガルチギモド IV の忍容性は高く、良好な安全性プロファイルも示され、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。感染症は、プラセボ群に比べてエフガルチギモド群で数値的に高かったが、エフガルチギモドの長期連続投与により、曝露量で調整した感染症のリスクの増加は見られなかった。さらに、PB［平均投与期間（標準偏差）：296.3（191.96）日］でのエフガルチギモド IV の安全性プロファイルにより、エフガルチギモドの長期連続投与は安全で忍容性が高いことが裏付けられている。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回計 4 回のサイクル投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルは gMG 被験者で確立されており、さらに、一次性 ITP 被験者におけるエフ

ガルチギモド IV 長期連続投与のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることも示された。

2.5.6.5　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.

Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. Semin Thromb Hemost. 2020;46(3):275-288.

Arnold DM, Cuker A, Kelton JG. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate. Accessed 25 Nov 2022. https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-immune-thrombocytopenia-itp-in-adults

Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33.

Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-930.

CellCept (mycophenolate mofetil). Package insert. Genentech; 2022.

Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006;133(4):364-374.

Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin. 2012;28(1):79-87.

Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ, Carmichael SL, et al. Platelet function in ITP, independent of platelet count, is consistent over time and is associated with both current and subsequent bleeding severity. Thromb Haemost. 2018 Jan;118(1):143-151.

Garnock-Jones, KP. Spotlight on eltrombopag in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. BioDrugs. 2011;25(6):401-404.

Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021;137(20):2736-2744.

Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. Ann Hematol. 2010;89(S1):11-17.

Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol. 2009;83(3):175-182.

Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-490.

Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2013 Jul;98(1):24-33.

Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, et al. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1991;79:256-62.

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.

Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM et al. Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. J Clin Endocrinol Metab. 1979;48(3):393-397.

Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.

McCrae K. Immune thrombocytopenia: No longer “idiopathic”. Cleve Clin J Med. 2011;78(6):358-73.

Mishra K, Pramanik S, Sandal R, et al. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. Am J Blood Res. 2021;11(3):217-226.

Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, and Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. J Thrombo Haemost. 2017;15:785-791.

Moulis G, Palmaro A, Sailler L, and Lapeyre-Mestre. Corticosteriod risk function of severe infection in primary immune thrombocytopenia adults. A nationwide nested case-control study. PLOS ONE. 2015;DOI:10.1371/journal.pone.0142217.

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.

Nugent D, McMillan R, Nichol J, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. Br J Haematol. 2009;146:585-96.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393.

Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.

Roumier M, Le Burel S, Audia S, et al. High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2021;96(2):E43-E46.

Sandvad M, Pedersen EA, Frederiksen H, and Mannering N. Risk of infection in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP): a systemic review. Expert Rev Hematol. 2021;14(10):961-974.

Shah S, Vervan M. Use of i.v. immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(7):720-725.

Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. J Clin Med. 2021;10(4):789.

Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. Front Immunol. 2018 Apr 30;9:880.

Tarantino MD, Bussel JB, Cines DB, et al. A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2007;109(12):5527.

Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288.

Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.

Yanabu M, Suzuki M, Soga T, Sone N, Nagata H, et al. Influences of antiplatelet autoantibodies on platelet function in immune thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1991: 46: 101-106.

柏木 浩和, 桑名 正隆, 羽藤 高明, ほか. 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. 臨床血液. 2019;60(8):877-96.

厚生労働省, 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 63）. 2015. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html. Accessed May 19, 2023.

厚生労働省, 令和 3 年度衛生行政報告例（令和 3 年度末現在）特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 2021. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf Accessed May 19, 2023.