目次

2.6.1　緒言 2
2.6.1.1　名称 2
2.6.1.2　構造 2
2.6.1.3　エフガルチギモドの作用機序及び臨床使用に関する情報 2
2.6.1.4　効能・効果（案） 2
2.6.1.5　用法・用量（案） 2

2.6.1　緒言

2.6.1.1　名称

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）に関連する名称は、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」）2.6.1.1 に示す。

2.6.1.2　構造

エフガルチギモドの構造は、gMG IV CTD 2.6.1.2 に示す。

2.6.1.3　エフガルチギモドの作用機序及び臨床使用に関する情報

参考文献を含むエフガルチギモドの作用機序及び臨床使用に関する情報は、2.5 に示す。

2.6.1.4　効能・効果（案）

1.8 を参照。

2.6.1.5　用法・用量（案）

1.8 を参照。

目次

2.6.2　薬理試験の概要文.....2
2.6.2.1　まとめ.....2
2.6.2.2　効力を裏付ける試験.....2
2.6.2.2.1　一次性 ITP passive transfer モデルマウスでの薬理試験.....2
2.6.2.3　副次的薬理試験.....3
2.6.2.4　安全性薬理試験.....3
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験.....3
2.6.2.6　考察及び結論.....4

図目次

図 2.6.2-1　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

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

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）の非臨床薬理試験結果は、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 及び 2.6.2 で提出済みである。今回の承認事項一部変更申請に際して、本適応に関連した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）で誘発される血小板減少を阻害した。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　一次性 ITP passive transfer モデルマウスでの薬理試験

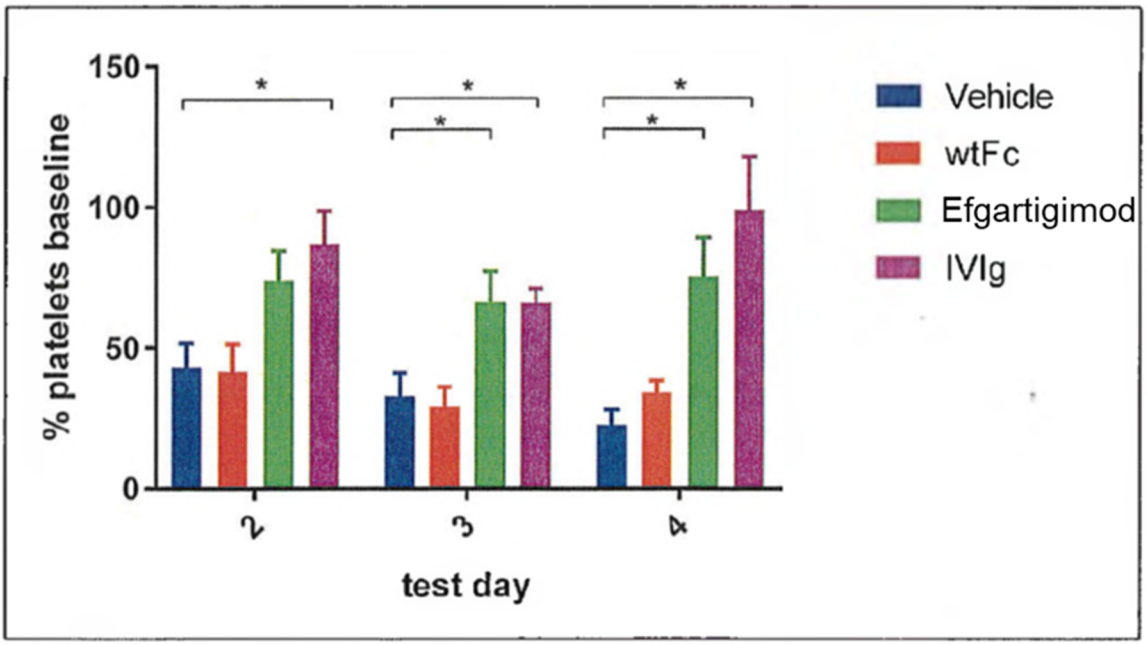
添付資料番号：4.2.1.1-1（ARGX-NC-077）

一次性 ITP passive transfer モデルマウスに MWReg30 で血小板減少を誘発させ、エフガルチギモドの有効性を評価した。

C57BL/6 マウスに、エフガルチギモド［1 mg/例（約 50 mg/kg）］、野生型 Fc［1 mg/例（約 50 mg/kg）］、免疫グロブリン大量静注（IVIg）［1 g/kg（約 20 mg/例）］又は溶媒［リン酸緩衝生理食塩水（PBS）］をそれぞれ Day -1（MWReg30 を 2 µg の用量で腹腔内投与する 24 時間前）及び Day 2 に静脈内投与した。MWReg30 については、Day 1、Day 2 及び 3 に腹腔内投与した。試験は 2 回実施した。MWReg30 投与後の各時点での血小板数のベースラインからの変化率について一元配置分散分析を用いて群間で比較した。溶媒群と比較して有意差が認められた場合は、Dunnett の多重比較検定を実施した。

エフガルチギモドの前投与は、MWReg30 による血小板減少を阻害した。ITP の治療に一般的に使用されている IVIg と同様に、エフガルチギモドの前投与は溶媒と比較して統計学的に有意に血小板数を増加させ、MWReg30 による血小板減少を阻害した。一方、野生型 Fc では血小板数の増加はみられなかった（図 2.6.2-1）。

図 2.6.2-1　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; PBS=phosphate-buffered saline; wtFc=wild-type Fc
Note: Data are represented as mean ± SEM calculated from 10 animals per treatment group (2 separate experiments).
*: indicates statistically significant ($p<0.05$) difference from vehicle group using 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.

結論として、エフガルチギモド前投与は、MWReg30 によ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。一次性 ITP passive transfer モデルマウスでは、エフガルチギモドは、ITP の一般的な治療薬である IVIg と同様の有効性を示した。

2.6.2.3　副次的薬理試験

gMG IV CTD 2.6.2.3 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

gMG IV CTD 2.6.2.4 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

gMG IV CTD 2.6.2.5 で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.6.2.6　考察及び結論

一次性 ITP passive transfer モデルマウスを用いて、エフガルチギモドの薬理作用を評価したところ、エフガルチギモドの前投与は、MWReg30 の腹腔内投与により誘発される血小板減少を阻害し、ITP の治療に一般的に使用されている IVIg と同様の効果を示した。この結果から、エフガルチギモドのような胎児性 Fc 受容体阻害薬が抗血小板自己抗体を除去することが確認され、エフガルチギモドは一次性 ITP 患者に対して新しい治療選択肢になり得ると考えられる。

上述の in vivo 薬理試験を除いて、gMG IV CTD 2.6.2 で提出したデータに新たに追加する薬理試験データはない。

目次

2.6.3　薬理試験概要表.....2
2.6.3.1　薬理試験：一覧表.....2
2.6.3.2　効力を裏付ける試験.....3
2.6.3.3　副次的薬理試験.....4
2.6.3.4　安全性薬理試験.....4
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験.....4

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

Test article: efgartigimod, vehicle, wild-type Fc, and IVIg					
Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location
Primary pharmacodynamics					
Efficacy of efgartigimod in a passive transfer model of primary ITP	C57BL/6 mice	IP	University of Besançon, France	ARGX-NC-077	4.2.1.1-1
Secondary pharmacodynamics					
No data in addition to those previously described in the gMG IV submission are available	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Safety pharmacology					
No data in addition to those previously described in the gMG IV submission are available	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pharmacodynamic drug interactions					
No data in addition to those previously described in the gMG IV submission are available	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

gMG=generalized myasthenia gravis; IP=intraperitoneal; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; N/A=not applicable.

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

Test article: efgartigimod, vehicle, wild-type Fc, and IVIg						
Type of study	Species/ strain	Method of administration	Doses	Sex and number per group	Noteworthy findings	Study number
Efficacy of efgartigimod in a passive transfer model of primary ITP	C57BL/6 mice	IP: antiplatelet antibody MWReg30 IV: vehicle IV: efgartigimod IV: wild-type Fc IV: IVIg	2 µg PBS: 0 Efgartigimod: 1 mg per animal (~50 mg/kg) Wild-type Fc: 1 mg per animal (~50 mg/kg) IVIg: 1 g/kg	10 animals per group[a]	Prophylactic treatment using efgartigimod inhibited the thrombocytopenic effect caused by antiplatelet antibody, MWReg30	ARGX-NC-077

Fc=crystallized fragment; IP=intraperitoneal; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; IVIg=intravenous immunoglobulin; PBS=phosphate-buffered saline
Note: indicate statistically significant difference ($p<0.05$) from vehicle group in a one-way analysis of variance model. If there was a significant treatment effect compared with that of the vehicle-treated group, then Dunnett's multiple comparison test was performed.
a) The experiment used 5 animals per group and was repeated once.

2.6.3.3　副次的薬理試験

gMG IV CTD 2.6.3.3 項で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.6.3.4　安全性薬理試験

gMG IV CTD 2.6.3.4 項で提出しており、新たな試験は実施していない。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

gMG IV CTD 2.6.3.5 項で提出しており、新たな試験は実施していない。