目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法....4
2.7.1.1　背景及び概観....4
2.7.1.1.1　物理化学的性質と製剤開発の概要....5
2.7.1.1.2　生体試料分析法の概要とバリデーション....6
2.7.1.1.2.1　薬物動態....6
2.7.1.1.2.2　薬力学的作用....6
2.7.1.1.2.3　免疫原性....8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約....11
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析....11
2.7.1.4　付録....11
2.7.1.5　参考文献....55

表目次

表 2.7.1-1　血清中エフガルチギモド定量の分析法ライフサイクル....12
表 2.7.1-2　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #1....15
表 2.7.1-3　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2....16
表 2.7.1-4　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3....17
表 2.7.1-5　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－Method #2 と Method #3 のクロスバリデーション....21
表 2.7.1-6　血清中総 IgG 定量の分析法ライフサイクル....23
表 2.7.1-7　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2 25
表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 26
表 2.7.1-9　血清中 IgG サブタイプ、IgA 及び IgM 定量の分析法ライフサイクル....30
表 2.7.1-10　血清中 IgG サブタイプ、IgA 及び IgM 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #1....32
表 2.7.1-11　血清中 IgD 及び IgE 定量の分析法ライフサイクル....33
表 2.7.1-12　血清中 IgD 定量の分析法パフォーマンスの要約....35
表 2.7.1-13　血清中 IgE 定量の分析法パフォーマンスの要約....35
表 2.7.1-14　血清中 APA 定量の分析法ライフサイクル....36
表 2.7.1-15　血清中 APA 定量の分析法パフォーマンスの要約....37
表 2.7.1-16　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法ライフサイクル....39
表 2.7.1-17　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2 と補完的バリデーション Method #2....42
表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3....43
表 2.7.1-19　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル....49

表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2 51

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）
ACE	affinity capture elution	---
ADA	antidrug antibody(ies)	抗薬物抗体
APA	antiplatelet antibody(ies)	抗血小板抗体
BEAD	biotin-drug extraction and acid dissociation	---
CCP	confirmatory cut point	確認カットポイント
CPF	cut point factor	カットポイント係数
CSR	clinical study report	治験総括報告書
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
Fc	crystallizable fragment	---
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVD	in vitro diagnostic	体外診断用医薬品
MAIPA	monoclonal antibody immobilization of platelet antigens assay	血小板抗原のモノクローナル抗体固相化（アッセイ）
MSD	Meso Scale Discovery	---
NAb	neutralizing antibody(ies)	中和抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SCP	screening cut point	スクリーニングカットポイント

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。

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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。

一次性 ITP の効能・効果を裏付ける臨床試験の概要

本資料では、ITP を適応とするエフガルチギモド IV に関連する新たな生体試料分析法を示す。また、健康被験者及び gMG 被験者を対象とした臨床試験から得た、本申請で必要なエフガルチギモド IV のデータについては、gMG IV CTD を引用する。

ITP 被験者を対象とした試験で用いた以下の生体試料分析法について、2.7.1.1.2 に記載する。

- ITP 被験者を対象とした 3 つの臨床試験においてエフガルチギモドの薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）、及び免疫原性の評価に用いた生体試料分析法：
  - 第 2 相 ARGX-113-1603 試験（以下、試験名の「ARGX-113-」は省略）（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR）
  - 第 3 相 1801 試験（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR）
  - 第 3 相非盲検継続投与 1803 試験（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR）。生物学的分析結果についてはデータカットオフ日（2022 年 8 月 10 日）までの中間データ

が含まれる。本試験は実施中であり、生体試料分析法のパフォーマンスデータは得られていない。

詳細は本資料中に示す。

以下の健康被験者及び gMG 被験者を対象とした試験で用いた生体試料分析法については、承認済みの申請資料を引用する。

- 母集団 PK/PD モデル［5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058（1801 試験データを説明するための母集団 PK/PD 解析の開始点として使用）］に含まれる以下の試験での、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、及び免疫原性データの評価に用いた生体試料分析法：
  - 健康被験者を対象とした第 1 相 1501 試験（gMG IV CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR）
  - 健康被験者を対象とした第 1 相 1702 試験（gMG IV CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR）
  - gMG 被験者を対象とした第 2 相 1602 試験（gMG IV CTD 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR）
  - gMG 被験者を対象とした第 3 相 1704 試験（gMG IV CTD 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）

  詳細は gMG IV CTD 2.7.1 に記載している。

以下の健康被験者及び gMG 被験者を対象とした試験で用いた生体試料分析法についての詳細は、各分析法レポートに記載している。

- 母集団 PK/PD モデル［5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058（1801 試験データを説明するための母集団 PK/PD 解析の開始点として使用）］に含まれる以下の試験での、エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用データの評価に用いた生体試料分析法：
  - 健康被験者を対象とした第 1 相 1907 試験［5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR（ITP を適応症とする本申請に必要なエフガルチギモド IV のデータのみ）］（5.3.1.4, CP190521、CP190522）
  - gMG 被験者を対象とした第 3 相 2001 試験［5.3.5.4, ARGX-113-2001 CSR（ITP を適応とする本申請に必要なエフガルチギモド IV のデータのみ）］（5.3.1.4, [redacted]338396QB20、CP200434）
  - 非盲検継続投与 1705 試験（5.3.5.4, ARGX-113-1705-IA4 CSR）。生物学的分析結果についてはデータカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）までの中間データが含まれる。本試験は実施中であり、生体試料分析法のパフォーマンスデータは得られていない（5.3.1.4, CP185289）。

2.7.1.1.1　物理化学的性質と製剤開発の概要

物理化学的性質と製剤開発は gMG IV CTD 2.7.1.1.1 に記載する。

1603 試験のエフガルチギモド原薬は、細胞株[redacted]を用いて製造した。製品の不均一性を改善するため、[redacted]という新しい細胞株を開発した。[redacted]を用いて製造したエフ

ガルチギモド原薬は、ITP 被験者を対象とした第 3 相試験（1801 試験及び 1803 試験）で使用されている。エフガルチギモドの純度は Fc 95%以上及び粘度は 2 mPa· s 未満である。

2.7.1.1.2　生体試料分析法の概要とバリデーション

2.7.1.1.2.1　薬物動態

2.7.1.1.2.1.1　血清中エフガルチギモド濃度の測定

血清中エフガルチギモドの定量には定量的酵素結合免疫吸着法（ELISA）（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP155054）を用いた。ELISA 法では、エフガルチギモドは、エフガルチギモドに特異的に結合するラマ重鎖抗体クローン 2D11 の可変領域とマウス Fc フラグメントからなるキメラ分子 2D11-mFc に結合させ、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ F(ab')2 抗ヒト Fc 抗体を用いて検出した。細胞株[redacted]由来の原薬を用いて本アッセイをバリデーションし、1603 試験の血清サンプルを分析した。

細胞株[redacted]由来の新しい原薬バッチ（バッチ[redacted]）を用いて本分析法の再バリデーションを[redacted]社で行い（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP185065）、再バリデーションした本分析法を用いて血清中のエフガルチギモドの長期安定性を評価した（5.3.1.4, CP190517）。分析法のバリデーションについては gMG IV CTD 2.7.1.1.2.1.1 に記載しており、また長期安定性の評価については表 2.7.1-3 に示す。

1801 試験及び 1803 試験の血清中エフガルチギモド濃度は、[redacted]システムを用いたサンドイッチ免疫学的測定法により測定した。本分析法は、[redacted]社（旧[redacted]社）でバリデーションした（5.3.1.4, [redacted]327456QB10）。[redacted]法では、エフガルチギモドは[redacted]に結合させ、[redacted]を用いて検出した。本分析法は、[redacted]社で、再バリデーションした ELISA 法とクロスバリデーションした（5.3.1.4, [redacted]327456QB10、CP200323、ARGX-PTBA-0447）。さらに、日本人血清の選択性（5.3.1.4, [redacted]349622QB10）及びヒト血清中のエフガルチギモドの最長 24 ヵ月間の長期安定性（5.3.1.4, [redacted]327456QB40）をバリデーションした。

血清中エフガルチギモド濃度分析法のライフサイクルの概要を表 2.7.1-1 に示す。血清中エフガルチギモド濃度分析法のバリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータは、表 2.7.1-2、表 2.7.1-3、表 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5 に示す。

2.7.1.1.2.2　薬力学的作用

エフガルチギモドの臨床開発中に複数の薬力学マーカーを評価した。各マーカー及びそれらを分析した臨床試験を以下に示す。

- 総 IgG：ITP を対象とした 1603 試験、1801 試験、及び 1803 試験
- IgG サブタイプ：ITP を対象とした 1603 試験
- IgA 及び IgM：ITP を対象とした 1603 試験
- IgD 及び IgE：ITP を対象とした 1603 試験
- 抗血小板抗体（APA）アッセイ：ITP を対象とした 1801 試験

2.7.1.1.2.2.1　総 IgG

血清中総 IgG の測定法である定量的 ELISA は[redacted]社でバリデーションした（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP185073）。ELISA 法では、ヒト総 IgG は抗ヒト IgG マウスモノクローナル抗体で捕捉し、HRP 標識マウス抗ヒト IgG Fc ポリクローナル抗体を用いて検出した。本定量法は、1603 試験で使用し、gMG IV CTD 2.7.1.1.2.2.1 に記載している。

[redacted]を用いて血清中総 IgG 濃度を測定した免疫比濁アッセイは[redacted]でバリデーションし（5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-05-383）、1801 試験及び 1803 試験で使用した。本体外診断用医薬品（IVD）キット（[redacted]社）は、臨床検査室改善法及び米国病理医協会の要件に従ってバリデーションした。

薬力学的作用の評価のため、薬物干渉及びパラレリズムを含む追加のバリデーション実験を行い、本 IVD アッセイをバリデーションした（5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-9-687）。

IVD の免疫比濁アッセイでは、ヤギ抗ヒト IgG 抗体を血清サンプル中の抗原と反応させ、抗原抗体複合体を形成させた。血清中のこの免疫学的凝集反応は濁度測定法により測定された。免疫比濁アッセイは、ELISA 法とクロスバリデーションした（5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-4-687a、ARGX-PTBA-0457）。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-6 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータは表 2.7.1-7 及び表 2.7.1-8 に示す。

2.7.1.1.2.2.2　IgG サブタイプ、IgA 及び IgM

IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）、IgA 及び IgM 濃度測定用の[redacted]社の市販キットについて、[redacted]社で使用可否を検討し、バリデーションした（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP155243）。また、IgG サブタイプについて、−75°C±10°C で 1317 日までの長期安定性が示された（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP190133）。本分析法は、gMG IV CTD 2.7.1.1.2.2.2 に記載しており、1603 試験の血清サンプル中の IgG サブタイプ、IgA 及び IgM 濃度の分析に使用した。

[redacted]アッセイは磁気ビーズを用いた免疫測定法であり、測定原理はサンドイッチ ELISA と類似している。対象のバイオマーカーに対する捕捉抗体はビーズに共有結合する。結合したビーズは、対象バイオマーカーが含まれるサンプルと反応する。非結合のタンパク質を除去するために数回洗浄し、ビオチン標識検出抗体を添加してサンドイッチ複合体を作成する。最終的な検出複合体は、ストレプトアビジン−フィコエリトリンコンジュゲートの添加により形成される。フィコエリトリンは蛍光レポーターとして機能し、各ビーズに結合した測定対象の濃度は、レポーターシグナルの蛍光強度の中央値に比例する。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-9 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-10 に示す。

2.7.1.1.2.2.3　IgD 及び IgE

IgD 及び IgE アッセイは[redacted]社でバリデーションし（それぞれ gMG IV CTD 5.3.1.4, CP155245、CP175027）、それぞれ gMG IV CTD 2.7.1.1.2.2.3 及び 2.7.1.1.2.2.4 に記載している。これらの分析法は 1603 試験のサンプルの分析に使用した。

IgD 及び IgE サブタイプの分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-11 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータをそれぞれ表 2.7.1-12 及び表 2.7.1-13 に示す。

2.7.1.1.2.2.4　抗血小板抗体アッセイ

血中の遊離血小板に反応する自己抗体を検出するための血小板抗原のモノクローナル抗体固相化（MAIPA）間接アッセイは [redacted] でバリデーションした（5.3.1.4, D-VR-502- EN-010368）。本分析法では、ヒト血小板を患者の血清及び関連する血小板糖蛋白に対するマウス抗ヒトモノクローナル抗体に結合させた。血小板の溶解後、ヤギ抗マウスモノクローナル抗体を用いて、マウス抗ヒトモノクローナル抗体、血小板糖蛋白、及び存在する場合には血小板糖蛋白に結合したヒト自己抗体の複合体をプルダウンした。ヒト自己抗体は、HRP 標識抗ヒト IgG 抗体を用いて検出した。薬物干渉は補完的バリデーションで検討した（5.3.1.4, D-R-502-EN-011681）。本分析法は 1801 試験の血清サンプル中の APA の評価に使用した（5.3.1.4, [redacted]-2019-048）。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-14 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-15 に示す。

2.7.1.1.2.3　免疫原性

エフガルチギモドの免疫原性は全ての臨床試験で評価した。ヒトにおけるエフガルチギモドの免疫原性プロファイルを十分に評価するために、ベースラインサンプルとエフガルチギモド投与後のサンプルを採取した。3 段階の段階的方法を適用した。まずスクリーニングアッセイで全てのサンプルを分析し、続いて確認アッセイで、陽性サンプルについて測定された抗薬物抗体（ADA）反応の特異性を評価した。特異性が確認された陽性サンプルについて、滴定により、抗体反応を半定量した。また、ITP 被験者での第 3 相試験では、ADA 陽性であることが確認された全てのサンプルについて、中和抗体（NAb）分析で中和活性を評価した。

2.7.1.1.2.3.1　抗薬物抗体アッセイ

薬物干渉耐性を改善する affinity capture elution（ACE）ブリッジング ELISA 法は、[redacted] 社でバリデーションした（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP165083）。

この ACE ブリッジング ELISA 法について、米国 FDA ガイダンス（2016 年 4 月にドラフト、2019 年 1 月に最終ガイダンスとして発行）に準拠し、追加バリデーションパラメータを評価するために補完的バリデーションを実施した（gMG IV CTD 5.3.1.4, CP185295）。また、陽性対照抗体の新バッチを定量した。

このアッセイでは、ACE 前処理により ADA を抽出し、続いてビオチン標識エフガルチギモドで捕捉し、ジゴキシゲニン標識エフガルチギモドを用いて検出した。本定量法は、1603 試験で使用し、gMG IV CTD 2.7.1.1.2.3.1 に記載している。

この ACE ブリッジング ELISA 法は、[redacted] 社でもバリデーションした（5.3.1.4, [redacted]314331QB10）。新たな標識試薬を導入し（5.3.1.4, [redacted]325305QB20）、スクリーニングカットポイント（SCP）、確認カットポイント（CCP）、精度及び感度を再評価して、補完的

バリデーションを実施した。また、日本人血清の選択性をバリデーションした（5.3.1.4, [redacted]349215QB10）。本分析法は、1801 試験及び 1803 試験でのサンプル分析に用いた。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-16 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータは表 2.7.1-17 及び表 2.7.1-18 に示す。

2.7.1.1.2.3.2　抗薬物抗体スクリーニングアッセイ

エフガルチギモドの ADA アッセイは、Envision プラットフォームでの ACE ブリッジングアッセイである。要約すると、血清サンプルを酸で前処理して ADA をエフガルチギモドから解離させ、ADA-薬物複合体を分解させて、ストレプトアビジンでコーティングしたプレートでビオチン標識エフガルチギモドによって ADA を捕捉する。続いてプレートを洗浄し、過剰な遊離エフガルチギモドを除去する。次に、ADA を酸解離により、ストレプトアビジンでコーティングしたプレートから溶出させ、ビオチン標識エフガルチギモドとジゴキシゲニン標識エフガルチギモドの両方を含む緩衝液で中和する。ADA ブリッジビオチン標識及びジゴキシゲニン標識エフガルチギモド並びにこれらの複合体を別のストレプトアビジンコーティングプレートで捕捉し、HRP 結合抗ジゴキシゲニン抗体によって検出する。

カットポイント係数（CPF）は、偽陽性率を 5%に抑えられるように算出した。[redacted]社でバリデーションしたアッセイでは、1603 試験の ADA サンプル分析で、60 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清を計 6 回分析し（ITP の CPF=[redacted]）、SCP を設定した。

[redacted]社でバリデーションしたアッセイで、160 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清を 6 回分析して算出した CPF は[redacted]であった。1801 試験の被験者のベースラインサンプルを評価したところ、CPF は ITP 被験者の血清サンプルの測定にも適切であることが示された（5.3.1.4, [redacted]321344QB20、[redacted]325305QB20）。

SCP（SCP=CPF×ネガティブコントロールのアッセイ反応の平均値）より高い値が検出されたサンプルを次の確認アッセイで評価した。

2.7.1.1.2.3.3　抗薬物抗体確認アッセイ

本アッセイは、サンプルを過剰の非標識エフガルチギモドとインキュベートすることを除いて、スクリーニングアッセイと同様の方法で実施した。

確認アッセイは、1000 µg/mL の過剰のエフガルチギモドを用いて[redacted]社でバリデーションした。バリデーション CCP は、60 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清の分析に基づき、偽陽性率を 1%に抑えられるように算出し、[redacted]%を超えるシグナル阻害と設定した。

確認アッセイは、10 µg/mL の過剰のエフガルチギモドを添加して[redacted]社でバリデーションし、バリデーション CCP は、160 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清の分析に基づいて算出した。CCP は偽陽性率を[redacted]%に抑えられるように算出し、[redacted]%を超えるシグナル阻害と設定した。陽性が確認された全てのサンプルで力価測定を行った（2.7.1.1.2.3.4）。

2.7.1.1.2.3.4　抗薬物抗体タイトレーションアッセイ

ADA タイトレーションアッセイは、[redacted] 社及び[redacted]社でスクリーニングアッセイと同様の方法で行い、SCP を下回るアッセイ反応を示すように 2 倍のサンプル希釈系列を適用した。

[redacted] 社でのアッセイの力価は、1603 試験におけるプレートカットポイントの切片（線形回帰を用いて算出）での希釈倍率の逆数と定義した。

[redacted]社での 1801 試験及び 1803 試験における ADA タイトレーションアッセイの結果は、SCP を超える反応を示した最小希釈係数として決定されたエンドポイント力価として報告した。

2.7.1.1.2.3.5　中和抗体アッセイ

第 3 相試験で得られた全ての ADA 陽性サンプルについて、中和抗体アッセイを用いて、ADA の中和活性を測定した。

ITP 被験者を対象とした 1801 試験及び 1803 試験では、[redacted]社でバリデーションした測定法を用いた（5.3.1.4, [redacted]329686QB10）。

本アッセイは、in vitro で pH 6.0 の条件下でエフガルチギモドと組換え野生型ヒト IgG3 のヒト FcRn に対する結合が競合することに基づいた Meso Scale Discovery（MSD）プラットフォームでの間接競合電気化学発光免疫測定法（ECLIA）である。このアッセイは、IgG のヒト FcRn への結合を競合阻害することにより、内因性 IgG の減少を促進するエフガルチギモドの主な作用機序をモニターするために適した in vitro 分析法である。

この分析法には、アッセイの薬物干渉耐性を改善するために、biotin-drug extraction and acid dissociation（BEAD）により ADA を抽出する前処理ステップが含まれる（Xu, 2015）。ADA／薬物複合体は、最初に酸解離処理によって解離し、続いて過剰のビオチン標識薬物の存在下で中和される。次に、ADA／ビオチン標識薬物複合体がストレプトアビジンビーズに捕捉され、2 回目の酸処理によって ADA を溶出させる。溶出後、ADA を溶液中のエフガルチギモドとプレインキュベートする。この混合液を [redacted]標識ヒト IgG3 とプレインキュベートし、MSD ストレプトアビジンコーティングプレートに添加したビオチン標識ヒト FcRn の混合液に添加する。

エフガルチギモドは FcRn と野生型ヒト [redacted]標識 IgG3 との結合を阻害するが、エフガルチギモドに対する中和抗体はアッセイシグナルを回復させる。中和抗体アッセイで観察されるアッセイシグナルの増加は、抗体の中和活性に比例する。

分析法のバリデーションで、51 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清を計 6 回分析することにより、偽陽性率を 1%に抑えられるように算出した CPF は [redacted] であった。さらに、日本人血清の選択性をバリデーションした（5.3.1.4, [redacted]349215QB10）。

1801 試験の 82 のベースラインサンプルを評価したところ、この CPF は ITP 被験者の血清サンプルの測定に不適切であることが示された（5.3.1.4, [redacted]321344QB20）。1801 試験のベースラインサンプルの評価結果に基づいて CPF を再検討し、[redacted]と設定した。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-19 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-20 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ITP 被験者を対象とした試験のエフガルチギモド原薬は、細胞株 [redacted]（1603 試験）及び [redacted]（1801 試験及び 1803 試験）を用いて製造された。様々な細胞株を用いて製造されたエフガルチギモドの同等性／同質性を裏付けるため、健康被験者を対象とした試験の薬物動態データを使用した。この比較については、gMG IV CTD 2.7.1.3 に記載している。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

gMG IV CTD 2.7.1.3 を参照する。

2.7.1.4　付録

以下の表には、1603 試験及び 1801 試験でのエフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価に用いた分析法を記載する。1803 試験は実施中であるため、表には記載していない。本資料の本文及び表には、gMG IV CTD 2.7.1 に記載している分析法レポートを引用する。

表 2.7.1-1　血清中エフガルチギモド定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	**Clinical study ARGX-113-1603**	**Method validation #2**	**Method validation #3**	**Cross-validation**	**Clinical study ARGX-113-1801**
Analyte	Efgartigimod	Efgartigimod	Efgartigimod	Efgartigimod	Efgartigimod	Efgartigimod
Validation type	Validation	In-study	Validation	Validation	Cross-validation	In-study
eCTD reference number	CP155054	CP165213	CP185065 CP190517	327456QB10 349622QB10 327456QB40	CP200323, 327456QB10, ARGX-PTBA-0447	321343QB20
Method ID	versions to	versions and	versions to	versions to	: 2120 version c : 19678 version 9	versions to
Duration of time method is in use	20 to 20	201 to 20	201 to present (CP185065) 20 to present (CP190517)	20 to Present (327456QB10) 20 to Present (349622QB10)	2020 to Present (CP200323) 20 to Present (327456QB10)	20 to 20
Bioanalytical site	France			UK	France (CP200323) UK (327456QB10)	UK

表 2.7.1-1　血清中エフガルチギモド定量の分析法ライフサイクル（続き）

	Method validation #1	Clinical study ARGX-113-1603	Method validation #2	Method validation #3	Cross-validation	Clinical study ARGX-113-1801
Matrix	Serum					
Platform	ELISA			Sandwich immunoassay format applying a [redacted] system	ELISA vs [redacted]	Sandwich immunoassay format applying a [redacted] system
Format	Sandwich ELISA using 2D11-mFc as capture and goat F(ab')2 antihuman IgG Fc coupled with HRP as detection reagent			Sandwich immunoassay using [redacted] as capture and 2D11-His coupled with [redacted] as detection reagent	Refer to validation reports [redacted]327456QB10 and CP185065	Sandwich immunoassay using [redacted] as capture and 2D11-His coupled with [redacted] as detection reagent
Stock reference, batch/lot number, expiration date	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted]			Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted]	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted]	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. Date: [redacted] 20[redacted] Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. [redacted]

表 2.7.1-1　血清中エフガルチギモド定量の分析法ライフサイクル（続き）

	Method validation #1	Clinical study ARGX-113-1603	Method validation #2	Method validation #3	Cross-validation	Clinical study ARGX-113-1801
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	300-5000 ng/mL in 100% matrix	300-5000 ng/mL in 100% matrix	300 to 4000 ng/mL in 100% matrix	200-5000 ng/mL in 100% matrix	[redacted]: 300-4000 ng/mL [redacted] 200-5000 ng/mL	200-5000 ng/mL in 100% matrix
Matrix study population	Healthy, gMG, ITP, PV	ITP	Healthy, Healthy Japanese, gMG	Healthy, CIDP, ITP, gMG, PV, healthy Japanese	Healthy	ITP
Link to reports and applicable amendments	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP155054	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165213	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP185065, Module 5.3.1.4, CP190517	Module 5.3.1.4, [redacted] 327456QB10, 349622QB10, 327456QB40	Module 5.3.1.4, CP200323, [redacted] 327456QB10, ARGX-PTBA-0447	Module 5.3.1.4, [redacted] 321343QB20
Synopsis of amendment history	NA	NA	NA	Additional partial validation of truncated curve range due to unsuccessful bridging of high concentration batches (for drug batch [redacted]) Cross-validation with the ELISA method at [redacted]	NA	NA

2D11-mFc=chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a mouse Fc; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Exp.=expiration; F(ab)=fragment antibody; Fc=crystallizable fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; ID=identification; IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; LLOQ=lower limit of quantitation; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris; ULOQ=upper limit of quantitation

表 2.7.1-2　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #1

Bioanalytical method validation report name	**Transfer, completion of development, and validation of an ELISA method for the determination of ARGX-113 in human serum (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP155054)**	
Method description	The method is a quantitative ELISA. 2D11-mFc is coated on an ELISA plate, and after the capture of efgartigimod, a detection step is performed by using HRP-labeled goat F(ab')2 anti-human Fc. Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 3.	
Method performance in study ARGX-113-1603 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165213)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	CP165213, Table 21.1, Section 6
Standard curve performance	Interassay bias range: [redacted]% to [redacted]% Interassay precision: ≤[redacted]% CV Results presented are accepted runs	CP165213, Table 21.2
QC performance	Interassay bias range: [redacted]% to [redacted]% Interassay precision: ≤[redacted]% CV	CP165213, Table 21.3
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted]% of study samples, and [redacted]% of the samples met the prespecified criteria	CP165213, Table 21.4
Bridging drug product batches	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Stability of efgartigimod in human serum at [redacted] °C ± [redacted] °C was demonstrated for up to [redacted] days (CP155054). This stability period covers the maximum length of time from specimen collection to analysis (ie, [redacted] days).	CP165213, Section 9
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Calibration curve contains [redacted] standards from LLOQ to ULOQ.	NA

2D11-mFc=chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a mouse Fc; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F(ab)=fragment antibody; Fc=crystallizable fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantitation; NA=not applicable; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantitation

表 2.7.1-3　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**"Method Full Re-validation for the Determination of Efgartigimod in Human Serum (with Interference Standard from New Cell Line)" (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP185065) Stability of ARGX-113 in human serum to storage at [redacted] °C ± [redacted] °C and [redacted] °C ± [redacted] °C for [redacted] months (Module 5.3.1.4, CP190517)**	
Method description	The method is a quantitative ELISA. 2D11-mFc is coated on an ELISA plate and after the capture of efgartigimod a detection step is performed by using HRP labelled goat F(ab')2 anti-hFc. Details can be found in gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 4.	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Long-term storage	Stability is demonstrated for up to [redacted] days at [redacted] °C ± [redacted] °C and up to [redacted] days at [redacted] °C ± [redacted] °C. Details can be found in Module 5.3.1.4, CP190517.	CP190517, Table 15.6, 15.7

2D11-mFc=chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a mouse Fc; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F(ab)=fragment antibody; Fc=crystallizable fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; IV=intravenous

表 2.7.1-4　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3

Bioanalytical method validation report name	**Validation of a PK assay for the determination of ARGX-113 in human serum using the [redacted] platform (Module 5.3.1.4, [redacted] 327456QB10)** **Selectivity testing of Japanese sera within the ARGX-113 PK method (Module 5.3.1.4, [redacted] 349622QB10)** **Long- Term Stability of a PK Method for the Determination of ARGX-113 in Human Serum (Module 5.3.1.4, [redacted] 327456QB40)**			
Method description	The method is a sandwich immunoassay format applying a [redacted] system, using [redacted] as capture and [redacted] coupled with [redacted] as detection for the determination of efgartigimod.			
Materials used for standard calibration curve and concentration	Efgartigimod Batch/Lot No.: [redacted][a], [redacted] mg/mL, Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted], [redacted] mg/mL, Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] [redacted] mg/mL, Exp. date: [redacted] 20[redacted]			
Validated assay range	200 to 5000 ng/mL in 100% matrix			
Material used for QCs and concentration	Efgartigimod Batch/Lot No.: [redacted][a], [redacted] mg/mL, Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted], [redacted] mg/mL, Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted], [redacted] mg/mL, Exp. date: [redacted] 20[redacted]			
MRD	[redacted]			
Source and lot of reagents	[redacted] batch/Lot No. [redacted], [redacted] at [redacted], Batch No. [redacted] Conjugated to [redacted] at [redacted], Batch No. [redacted]			
Regression model and weighting	[redacted] parameter logistical model with weighting factor of 1/Y2			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	[redacted] calibrators		[redacted] 327456QB10, Table 11
	Inter assay accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	[redacted]% to [redacted]% (Data presented is from all validation runs)		
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	[redacted]% to [redacted]% (Data presented is from all validation runs)		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Intra run accuracy (%bias) in 5 QCs**	LLOQ (200 ng/mL) LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ (5000 ng/mL)	[redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]%	[redacted] 327456QB10, Table 14
	Inter batch precision %CV	LLOQ (200 ng/mL) LQC ([redacted] ng/mL)	[redacted]% [redacted]%	

		MQC (ng/mL) [redacted]% HQC (ng/mL) [redacted]% ULOQ (5000 ng/mL) [redacted]%	
	Total error (%TE) - Inter batch	LLOQ (200 ng/mL) [redacted]% LQC (ng/mL) [redacted]% MQC (ng/mL) [redacted]% HQC (ng/mL) [redacted]% ULOQ (5000 ng/mL) [redacted]%	
Selectivity and matrix effect	[redacted] lots from healthy individuals observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration [redacted] lots from ITP patients observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration [redacted] lots from CIDP patients observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration [redacted] lots from PV patients observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within 20% of the HQC concentration [redacted] lots from MG patients observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration	[redacted]327456QB10, Tables 18, 19, 25, 26, 27, and 28
	[redacted] lots from healthy Japanese individuals observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% ([redacted] outside acceptance criteria) observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration	[redacted]349622QB10, Table 5, Section 6

Interference and specificity	Interference and specificity was not tested during this validation.	NA
Hemolysis effect	[redacted] hemolytic lots from healthy individuals observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration.	[redacted]327456QB10, Tables 20 and 21
Lipemic effect	[redacted] lipemic lots from healthy individuals observed bias at LLOQ concentration: [redacted]% to [redacted]% observed bias at HQC concentration: [redacted]% to [redacted]% All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the LLOQ concentration, [redacted]% of the spiked matrices were determined within [redacted]% of the HQC concentration.	[redacted]327456QB10, Tables 22, 23, and 24
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity was tested with [redacted] dilution factors up to 1/[redacted] (in addition to the [redacted] MRD dilution). Bias observed at a dilution of 1/2000 was [redacted]% to [redacted]% No hook effect was observed.	[redacted]327456QB10, Tables 16 and 17
Bench-top/process stability	Bench-top and stability was investigated by storing initially frozen ([redacted]°C ± [redacted] °C for at least [redacted] hours) stability samples for [redacted] and [redacted] hours at room temperature. On board instrument stability was assessed by running CDs on one occasion. All stability results were within the preset acceptance criteria. Up to [redacted] CDs can be run at any one time.	[redacted]327456QB10, Tables 29, 30, and 39
Freeze-thaw stability	Freeze-thaw stability was investigated by submitting stability samples stored at [redacted] °C ± [redacted] °C to [redacted] freeze-thaw cycles. All stability results were within the preset acceptance criteria.	[redacted]327456QB10, Table 31
Long-term storage	Long-term stability was investigated by storing stability samples at [redacted] °C ± [redacted]°C for [redacted] days and [redacted] °C ± [redacted] °C for 82 days. Further stability assessment up to 24 months is ongoing and performed under LTS study [redacted]327456QB40. The [redacted] month stability time point expected in [redacted] 20[redacted].	[redacted]327456QB10, Tables 32 to 36
Robustness	The method can be performed on different [redacted] instruments	[redacted]327456QB10, Tables 41 and 42
Parallelism	NA	NA
Carry over	The method is not susceptible to carry-over.	[redacted]327456QB10, Table 40
Reference material bridging	Analytical comparability between batches [redacted] and [redacted] failed and resulted in partial revalidation. Analytical comparability was shown during partial revalidation between batches [redacted] and [redacted].	[redacted]327456QB10, Tables 43 to 52
Long-term storage	Stability of efgartigimod in human serum at [redacted] °C ± [redacted] °C and [redacted] °C ± [redacted]°C was demonstrated for up to [redacted] days.	[redacted]327456QB40 Table 5 to Table 14
Method performance in study ARGX-113-1801 (Module 5.3.1.4, [redacted]321343QB20)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	[redacted]321343QB20, Section 7.4, Table 1

Standard curve performance	Interassay bias range: [redacted]% to [redacted]% Interassay precision: [redacted]% CV	[redacted]321343QB20, Table 2
QC performance	Interassay bias range: [redacted]% to [redacted]% Interassay precision: ≤ [redacted]% CV	[redacted]321343QB20, Table 4
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed on [redacted] study samples, and [redacted]% of the samples met the prespecified criteria.	[redacted]321343QB20, Section 7.4, Section 12.6, Table 16
Cross-validation of efgartigimod batches	NA	NA
Qualification runs	NA	NA
Study sample analysis/ stability	Stability of efgartigimod in human serum at [redacted] °C ± [redacted] °C was demonstrated for up to [redacted] days ([redacted]327456QB40). This stability period covers the maximum length of time from specimen collection to analysis (ie, [redacted] days).	[redacted]321343QB20, Section 7.4, Section 12.4
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Calibration curve contains [redacted] standards from LLOQ to ULOQ.	NA

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CV=coefficient of variation; Exp.=expiration; His=histidine; HQC=high quality control; ITP=immune thrombocytopenia; LLOQ=lower limit of quantitation; LQC=low quality control; LTS=long-term stability; MG=myasthenia gravis; MQC=mid quality control; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; No.=number; PK=pharmacokinetic; PV=pemphigus vulgaris; QC=quality control; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

[a] Batch used for calibration and QC, other batches for calibration and QC in drug batch bridging.

表 2.7.1-5　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－Method #2 と Method #3 のクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Determination of ARGX-113 in cross-validation QC samples provided by argenx (Module 5.3.1.4, CP200323)** **Validation of a PK assay for the determination of ARGX-113 in human serum using the [redacted] platform (Module 5.3.1.4, [redacted] 327456QB10)** **Statistical analysis of PK cross-validation data for efgartigimod obtained with the ELISA and [redacted] methods at [redacted] and [redacted] respectively (Module 5.3.1.4, ARGX-PTBA-0447)**		
Method description	Comparison of the ELISA method ([redacted]; validated in report CP185065) with the [redacted] method ([redacted]; validated in report [redacted] 327456QB10).		
New validated assay range if any	Range [redacted]: 300-4000 ng/mL (CP185065) Range [redacted]: 200-5000 ng/mL ([redacted] 327456QB10)		
Validation parameters	**Cross validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ**		
	[redacted] Intra-run accuracy	[redacted] to [redacted] %	CP200323, Table 17.2, run 2
	[redacted] Intra-run accuracy	[redacted] to [redacted] %	[redacted] 327456QB10, Table 10, run 41-45, run 47
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	[redacted] Intra-run precision from all cross validation runs	≤[redacted] %	CP200323, Table 17.2, run 2
	[redacted] Intra-run precision from all cross validation runs	≤[redacted] %	[redacted] 327456QB10, Table 10, run 41-45, run 47
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs**		
	[redacted] Intra-run accuracy	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted] % [redacted] % [redacted] % NA	CP200323, Table 17.6, run 2
	[redacted] Intra-run accuracy	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted] % to [redacted] % [redacted] % to [redacted] % [redacted] % to [redacted] % NA	[redacted] 327456QB10, Table 55, run 41-45, run 47
	Intra-run precision %CV		
	[redacted] Intra-run precision	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted] % [redacted] % [redacted] % NA	CP200323, Table 17.6, run 2
	[redacted]	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL)	NA ≤[redacted] %	[redacted] 327456QB10, Table 55,

		MQC (ng/mL) HQC (ng/mL) ULOQ	≤ % ≤ % NA	run 41-45, run 47
	Total error (TE)			
		LLOQ LQC (ng/mL) MQC (ng/mL) HQC (ng/mL) ULOQ	NA % % % NA	CP200323, Table 17.6, run 2
		LLOQ LQC (ng/mL) MQC (ng/mL) HQC (ng/mL) ULOQ	NA NA NA NA NA	327456QB10, Table 55, run 41-45, run 47
Cross validation	**100 incurred samples**			
	All concentrations (n=)	Average difference of %; / incurred samples within ± % difference Bland-Altman interval [%; %] PCC =		ARGX-PTBA-0447, Table 4, Table 8, Figure 2, Figure 3
	cross validation QC samples			
	(ELISA): accuracy % to % (of 11 did not meet criteria) ( ): accuracy % to % % difference ELISA vs : % to %			ARGX-PTBA-0447, Table 3
List other parameters	NA			NA

CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HQC=high quality control; LLOQ=lower limit of quantitation; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; PCC=Pearson correlation coefficient; QC=quality control; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

表 2.7.1-6　血清中総 IgG 定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #2[a]	**Clinical study ARGX-113-1603**	**Method validation #3[b]**	**Clinical study ARGX-113-1801**
Analyte	Total IgG	Total IgG	Total IgG	Total IgG
Validation type	Validation	In-study	Validation and suppl validation and LTS	In-study
eCTD reference number	CP185073	CP165380	Validation: VR-GCL-US-20[redacted]-05-383[b] Suppl validation: VR-GCL-US-20[redacted]-9-687	AR-CL-US-20[redacted] August-101
Method ID	[redacted] versions [redacted] to [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	SOP-17952 IgG-2 Tina-Quant IgG Gen 2 package insert	[redacted]: SOP-17952, IgG-2 Tina-Quant IgG Gen 2 package insert
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Present	[redacted] Apr 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to Present (VR-GCL-US-20[redacted]-05-383) [redacted] 20[redacted] to Present (VR-GCL-US-20[redacted]-9-687)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] France		[redacted] US	
Matrix	Serum			
Platform	ELISA		Immunoturbidimetric assay (IVD test)	
Format	Human IgG is captured by an antihuman IgG mouse monoclonal antibody and detected with an HRP-labeled antihuman IgG Fc mouse polyclonal antibody.		Antibodies react with antigen in the sample to form an antigen/antibody complex. After agglutination, this is measured turbidimetrically.	

表 2.7.1-6　血清中総 IgG 定量の分析法ライフサイクル（続き）

	Method validation #2[a]	Clinical study ARGX-113-1603	Method validation #3[b]	Clinical study ARGX-113-1801
Stock reference, batch/lot number, expiration date	Purified human IgG, Ref I4506, Sigma Batch/Lot No.: [redacted] End of use date: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End of use date: [redacted]	Purified human IgG, Ref I4506, Sigma Batch/Lot No.: [redacted] End of use date: [redacted]	IgG Tina-quant Gen.2 (c702) 05220718190, [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	IgG Tina-quant Gen.2 (c702) 05220718190, [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS	1.56-50 ng/mL	1.56-50 ng/mL	30-3900 mg/dL	30-3900 mg/dL
Matrix study population	Healthy	ITP	Healthy, ITP, PV, gMG, CIDP	ITP
Link to reports and applicable amendments	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP185073	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380	Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-[redacted]-05-383, VR-GCL-US-[redacted]-9-687	Module 5.3.1.4, AR-CL-US-[redacted]-August-101
Synopsis of amendment history	NA	NA	NA	NA

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Exp.=expiration; Fc=crystallizable fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HCS=high calibration standard; HRP=horseradish peroxidase; ID=identification; IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; IVD=in vitro diagnostic; LCS=low calibration standard; LTS=long-term stability; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris

[a] Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 6.

[b] The full validation is the property of [redacted]: VR-GCL-US-[redacted]-05-383.

表 2.7.1-7　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約ーバリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Feasibility and validation of an immunoassay for the determination of total IgG in human serum (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP185073)**	
Method description	The assay to determine the total IgG concentration is a quantitative ELISA in which an antihuman IgG mouse monoclonal antibody captures human IgG. Human IgG is then detected with an HRP-labeled antihuman IgG Fc mouse polyclonal antibody. Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 8.	
Method performance in ARGX-113-1603 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted] % passing rate).	CP165380, Section 6

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Fc=crystallizable fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; IgG=immunoglobulin γ; IV=intravenous

表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3

Bioanalytical method validation report name	**Immunoglobulins G, A, M (IgG, IgA, IgM), Transferrin, Complement C3, Complement C4, and Haptoglobin in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted] (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-05-383) Immunoglobulins G (IgG) in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted]—Client validation addendum summary (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-9-687)**
Method description	The assay to determine the total IgG concentration is a quantitative IVD kit based on immunoturbidimetry. Antibodies react with antigen in the sample to form an antigen/antibody complex. After agglutination, this is measured turbidimetrically.
Materials used for standard calibration curve and QCs	IgG Tina-quant Gen.2 (c702), [redacted], Ref 05220718190: Batch/Lot No.: [redacted], end of use date: [redacted] 20[redacted] (VR-GCL-US-20[redacted]-05-383) IgG Tina-quant Gen.2 (c702), [redacted], Ref 05220718190: Batch/Lot No.: [redacted], end of use date: [redacted] 20[redacted] (VR-GCL-US-20[redacted]-9-687)
Validated assay range	30-3900 mg/dL
MRDs	Samples are tested undiluted (maximum dilution with [redacted] is [redacted]).
Source and lot of reagents	IgG2;Precinorm Protein/Precipath Protein/PreciControl ClinChem Multi 1/PreciControl ClinChem Multi 2, Ref numbers: [redacted]
Regression model and weighting	NA

表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	Immunoglobulins G, A, M (IgG, IgA, IgM), Transferrin, Complement C3, Complement C4, and Haptoglobin in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted] (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-05-383) Immunoglobulin G (IgG) in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted]—Client validation addendum summary (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-9-687)			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Intraassay accuracy (%bias) in 7 QCs**	Level 1 ([redacted] mg/dL) Level 2 ([redacted] mg/dL) Level 3 ([redacted] mg/dL) Level 4 ([redacted] mg/dL) Level 5 ([redacted] mg/dL) Level 6 ([redacted] mg/dL) Level 7 ([redacted] mg/dL)	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Table 5
	Interbatch precision (%CV)	Level 1 ([redacted] mg/dL) Level 2 ([redacted] mg/dL) Level 3 ([redacted] mg/dL) Level 4 ([redacted] mg/dL) Level 5 ([redacted] mg/dL) Level 6 ([redacted] mg/dL) Level 7 ([redacted] mg/dL)	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Table 5
Sensitivity	LLOQ of [redacted] mg/dL was verified and passed validation criteria (TE ≤ TaE and LLOQ does not exceed LOD determination of kit manufacturer.).			VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Table 28, Table 29
Interference & specificity	Samples from [redacted] healthy participants were spiked with efgartigimod [redacted] µg/mL (C_{max}) (run in [redacted] replicates). No effect of efgartigimod up to [redacted] µg/mL was observed. The observed bias ranged from [redacted]% to [redacted]%. [redacted]% of samples passed with bias < [redacted]%.			VR-GCL-US-20[redacted]-9-687, Table 4

表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	Immunoglobulins G, A, M (IgG, IgA, IgM), Transferrin, Complement C3, Complement C4, and Haptoglobin in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted] (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-05-383) Immunoglobulin G (IgG) in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted]—Client validation addendum summary (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-9-687)	
Hemolysis effect	No hemolytic interference in the assay up to concentrations of [redacted] mg/dL (specified by the manufacturer).	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Section 9, Table 36
Lipemic effect	No lipemic interference in the assay up to L2000 (L index corresponds to turbidity; there is poor correlation between the L index and triglycerides concentration).	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Section 9, Table 36
Parallelism	Serial dilution of [redacted] healthy human sera was performed to validate manual dilution (neat, [redacted]x, [redacted]x, [redacted]x) in addition to the on-board dilution. Acceptable parallelism was seen up to 8-fold manual dilution. Serial dilution of [redacted] sera from patients with gMG was performed to validate manual dilution (neat, [redacted]x, [redacted]x, [redacted]x) in addition to on-board dilution. Acceptable parallelism was seen up to [redacted]-fold manual dilution. Serial dilution of [redacted] sera from patients with PV was performed to validate manual dilution (neat, [redacted]x, [redacted]x, [redacted]x) in addition to on-board dilution. Acceptable parallelism was seen up to [redacted]-fold manual dilution. Serial dilution of [redacted] sera from patients with CIDP was performed to validate manual dilution (neat, [redacted]x, [redacted]x, [redacted]x) in addition to on-board dilution. Acceptable parallelism was seen up to [redacted]-fold manual dilution. Serial dilution of 5 sera from patients with ITP was performed to validate manual dilution (neat, [redacted]x, [redacted]x, [redacted]x) in addition to on-board dilution. Acceptable parallelism was seen up to [redacted]-fold manual dilution.	VR-GCL-US-20[redacted]-9-687, Table 6, Table 8, Table 9, Table 10, and Table 11
Bench-top/process stability	Bench-top ([redacted]-[redacted] °C) and refrigerator ([redacted]-[redacted] °C) stability was shown for [redacted] and [redacted] months, respectively, by the manufacturer.	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Table 61
Freeze-thaw stability	Stability after [redacted] freeze-thaw cycles was shown for IgG with stability samples initially stored at ≤ −[redacted] °C.	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Table 61, Table 62a
Long-term storage	Long-term stability for up to [redacted] months for IgG was shown for stability samples initially stored at ≤ −[redacted] °C and at ≤ −[redacted] °C.	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383, Table 61, Table 62b

表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Immunoglobulins G, A, M (IgG, IgA, IgM), Transferrin, Complement C3, Complement C4, and Haptoglobin in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted] (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-05-383) Immunoglobulin G (IgG) in serum by immunoturbidimetric assay ([redacted]) on [redacted]—Client validation addendum summary (Module 5.3.1.4, VR-GCL-US-20[redacted]-9-687)**	
Method performance in ARGX-113-1801 (Module 5.3.1.4, AR-CL-US-20[redacted]-August-101)		
Assay passing rate	All quality controls for all sample runs for ARGX-113-1801 results were within acceptance limits. All results met internal and external acceptance criteria.	AR-CL-US-20[redacted]-August-101, Table 3, Table 9, Section 8 (Summary)

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; C_{max}=maximal concentration; CV=coefficient of variation; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; ITP=immune thrombocytopenia; IVD=in vitro diagnostic; LLOQ=lower limit of quantitation; LOD=limit of detection; MRD=minimal required dilution; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris; QC=quality control, Ref=reference; TaE=total allowable error; TE=total error

表 2.7.1-9　血清中 IgG サブタイプ、IgA 及び IgM 定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1[a]	**Clinical study ARGX-113-1603**
Analyte	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgM	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgM
Validation type	Full validation + LTS	In-study
eCTD reference number	CP155243 CP190133	CP165380
Method ID	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Present (CP155243) [redacted] 20[redacted] to Present (CP190133)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] France	
Matrix	Serum	
Platform	Luminex	
Format	A validated Luminex assay format using magnetic beads coupled with anti-IgG1, anti-IgG2, anti-IgG3, anti-IgG4, anti-IgA, and anti-IgM as capture and streptavidin-phycoerythrin as detection.	
Stock reference, batch/lot number, expiration date	[redacted], Cat. No.: Batch/Lot No.: Exp. date: [redacted] 20 Batch/Lot No.: Exp. date: [redacted] 20 Batch/Lot No.: Exp. date: [redacted] 20 Batch/Lot No.: Exp. date: [redacted] 20	[redacted], Cat. No.: Batch/Lot No.: Exp. date: [redacted] 20 Batch/Lot No.: Exp. date: [redacted] 20

表 2.7.1-9　血清中 IgG サブタイプ、IgA 及び IgM 定量の分析法ライフサイクル（続き）

	Method validation #1[a]	Clinical study ARGX-113-1603
Calibration range from the LCS to the HCS at MRD	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.382-783 ng/mL IgG2: 8.59-8790 ng/mL IgG3: 0.0574-235 ng/mL IgG4: 0.0150-123 ng/mL IgA: 0.114-468 ng/mL IgM: 0.683-2800 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.531-1090 ng/mL IgG2: 13.7-14 000 ng/mL IgG3: 0.0924-379 ng/mL IgG4: 0.0162-133 ng/mL IgA: 0.213-874 ng/mL IgM: 0.791-3240 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.785-1610 ng/mL IgG2: 4.24-4340 ng/mL IgG3: 0.125-511 ng/mL IgG4: 0.0239-196 ng/mL IgA: 0.220-226 ng/mL IgM: 1.18-4840 ng/mL	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.531-1090 ng/mL IgG2: 13.7-14 000 ng/mL IgG3: 0.0924-379 ng/mL IgG4: 0.0162-133 ng/mL IgA: 0.213-874 ng/mL IgM: 0.791-3240 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.785-1610 ng/mL IgG2: 4.24-4340 ng/mL IgG3: 0.125-511 ng/mL IgG4: 0.0239-196 ng/mL IgA: 0.220-226 ng/mL IgM: 1.18-4840 ng/mL
Matrix study population	Healthy, gMG, ITP, PV	ITP
Link to reports and applicable amendments	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP155243, CP190133	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380
Synopsis of amendment history	LTS based on samples of ARGX-113-1501 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP190133)	NA

Cat.=catalogue; eCTD=electronic common technical document; Exp.=expiration; gMG=generalized myasthenia gravis; HCS=high calibration standard; ID=identification; Ig=immunoglobulin; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; LCS=low calibration standard; LTS=long-term stability; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris

[a] Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 9.

表 2.7.1-10　血清中 IgG サブタイプ、IgA 及び IgM 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #1

Bioanalytical method validation report name	**Feasibility and validation of a multiplex immunoassay for the determination of IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgM in human serum (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP155243)** **Long-term stability assessment of IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgM in human serum using samples collected during ARGX-113-1501 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP190133)**	
Method description	[redacted] assays are solid phase immunoassays in which magnetic beads are coated with capture antibodies against the IgG subtypes and IgA and IgM that bind these analytes in the serum sample. Samples are analyzed in a Luminex system that quantifies the different markers. Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 10.	
Method performance in ARGX-113-1603 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380)		
Assay passing rate	IgG1 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG2 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG3 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG4 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgA [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgM [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380, Section 6

gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous

表 2.7.1-11　血清中 IgD 及び IgE 定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1[a]	Clinical study ARGX-113-1603	Method validation #1[a]	Clinical study ARGX-113-1603
Analyte	IgD	IgD	IgE	IgE
Validation type	Validation	In-study	Qualification	In-study
eCTD reference number	CP155245	CP165380	CP175027	CP165380
Method ID	[redacted] versions [redacted] to [redacted]	[redacted] version [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] version [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to Present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] France			
Matrix	Serum			
Platform	ELISA		ECLIA	
Format	Human IgD is captured by an antihuman IgD goat polyclonal antibody and detected with an HRP-labeled antihuman IgD goat polyclonal antibody.		Samples were incubated with a mixture of biotinylated and ruthenium labeled anti-IgE monoclonal antibody. A sandwich complex was formed with the human IgE in the sample. Complexes were captured by the addition of streptavidin-coated microparticles, and the IgE antibodies were detected by electrochemiluminescence.	

表 2.7.1-11　血清中 IgD 及び IgE 定量の分析法ライフサイクル（続き）

	Method validation #1[a]	Clinical study ARGX-113-1603	Method validation #1[a]	Clinical study ARGX-113-1603
Stock reference, lot number, expiration date	Human IgD ELISA Quantitation Set, Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20	Human IgD ELISA Quantitation Set, Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 ; [redacted] 20	IgE II, [redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 , IgE CalSet, [redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 PreciControl Universal [redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20	IgE II, [redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 , IgE CalSet, [redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20 PreciControl Universal [redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20
Calibration range from the LCS to the HCS	3.13-200 ng/mL	3.13-200 ng/mL	0.240-6000 ng/mL	0.240-6000 ng/mL
Matrix study population	Healthy, gMG, ITP, PV	ITP	Healthy, gMG, ITP, PV	ITP
Link to reports and applicable amendments	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP155245	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP175027	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380
Synopsis of amendment history	NA	NA	NA	NA

Cat.=catalogue; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Exp.=expiration; gMG=generalized myasthenia gravis; HCS=high calibration standard; HRP=horseradish peroxidase; Ig=immunoglobulin; ID=identification; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; LCS=low calibration standard; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris

[a] Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 11 and Table 13.

表 2.7.1-12　血清中 IgD 定量の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Feasibility and validation of an immunoassay for the determination of IgD in serum (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP155245)**	
Method description	The assay is a quantitative ELISA in which IgD is captured with antihuman IgD goat polyclonal antibody and detected with an HRP-conjugated antihuman IgD goat polyclonal antibody. Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 12.	
Method performance in ARGX-113-1603 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380, Section 6

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous

表 2.7.1-13　血清中 IgE 定量の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Parallelism and efgartigimod drug interference assessments for the determination of IgE in human serum from healthy volunteers and diseased patients by ECLIA on the [redacted] and stability of IgE in human serum to storage at [redacted] °C ± [redacted] °C for approximately [redacted] months (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP175027)**	
Method description	IgE was detected by using IgE II Pacs ECLIA kit of [redacted] analyzed with a [redacted]. Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 14.	
Method performance in ARGX-113-1603 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165380, Section 6

ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous

表 2.7.1-14　血清中 APA 定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	**Clinical study ARGX-113-1801**
Analyte	APA	APA
Validation type	Validation and supplemental validation	NA
eCTD reference number	D-VR-502-EN-010368 D-R-502-EN-011681	[redacted]-20[redacted]-048
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] the Netherlands	
Matrix	Blood (direct MAIPA) Serum (indirect MAIPA)	Serum
Platform	MAIPA	MAIPA
Matrix study population	Healthy, ITP	ITP
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4, D-VR-502-EN-010368, D-R-502-EN-011681	Module 5.3.1.4, [redacted]-20[redacted]-048
Synopsis of amendment history	NA	NA

APA=antiplatelet antibodies; eCTD=electronic common technical document; ITP=immune thrombocytopenia; MAIPA=monoclonal antibody immobilization of platelet antigens assay; NA=not applicable

表 2.7.1-15　血清中 APA 定量の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Validation MAIPA for platelet autoantibody detection (Module 5.3.1.4, D-VR-502-EN-010368) Test report interference of ARGX-113 in the autoantibody detection MAIPA assay (Module 5.3.1.4, D-R-502-EN-011681)**	
Method description	MAIPA	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Clinical sensitivity and specificity in direct MAIPA	Samples tested from [redacted] healthy blood donors produced very low extinctions (between E=[redacted] and [redacted]) for all 5 targets GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPV, GPIa/IIa, GPIV. Calculated cutoff value E =[redacted] (mean + 3x SD); only [redacted] healthy control ([redacted]%) scored positive for GPIIb/IIIa.	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.1, Figure 1, Table 1
	Samples tested from nonimmune thrombocytopenia patients: [redacted] ([redacted]%) below cutoff value.	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.2, Figure 1, Table 2
	Samples tested from clinically confirmed with ITP: [redacted] ([redacted]%) scored positive: GPIIb/IIIa: [redacted] ([redacted]%) GPIIb/IIIa + GPIb/IX and/or GPV: [redacted] GPIb/IX: [redacted] GPV: [redacted]	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.3, Figure 1, Table 2
	Samples tested from patients with suspected ITP and compared with clinical data: [redacted] ([redacted]%) patients that were classified as non-ITP scored negative. One patient with *Mild haemolytic anaemia* scored positive, and [redacted] ([redacted]%) clinically confirmed patients with ITP scored positive.	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.4, Table 2
Correlation direct and indirect MAIPA	[redacted] samples from patients with ITP (before, during and after treatment) were tested. Of those, [redacted] ([redacted]%) of positive samples in direct MAIPA scored positive in the indirect MAIPA, and [redacted] ([redacted]%) of negative samples in direct MAIPA scored positive in indirect MAIPA. The indirect MAIPA assay has lower sensitivity, but strongly correlated with direct MAIPA ($p<0.001$).	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.5, Table 3, Figure 3
Intra- and intertest reproducibility of indirect MAIPA	Intra-assay variation: [redacted] patient sera used. %CV sum all GP ≤[redacted]%. Interassay variation: [redacted] patient sera used. %CV sum all GP ≤[redacted]%.	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.6, Table 4, Table 5

表 2.7.1-15　血清中 APA 定量の分析法パフォーマンスの要約（続き）

Bioanalytical method validation report name	Validation MAIPA for platelet autoantibody detection (Module 5.3.1.4, D-VR-502-EN-010368) Test report interference of ARGX-113 in the autoantibody detection MAIPA assay (Module 5.3.1.4, D-R-502-EN-011681)	
Drug interference	MAIPA results are not influenced by addition of [redacted] µg/mL and [redacted] µg/mL efgartigimod to the serum samples.	D-R-502-EN-011681, Section 4.2, Section 4.3, Attachment 1
Freeze-thaw stability	Up to [redacted] freeze-thaw cycles, the indirect MAIPA assay results are not influenced.	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.7, Table 7
Long-term storage	[redacted] positive ITP samples showed change in OD value in indirect MAIPA after [redacted] year at [redacted] °C. [redacted] GP results on 13 positive ITP samples showed discrepant results after [redacted] years.	D-VR-502-EN-010368, Section 4.2.7, Table 6a, Table 6b
Method performance in ARGX-113-1801 (Module 5.3.1.4, [redacted]-20[redacted]-048)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	[redacted]-20[redacted]-048, Section 8, Table 4

APA=antiplatelet antibodies; CV=coefficient of variation; E=extinction; ITP=immune thrombocytopenia; GP=glycoprotein; MAIPA=monoclonal antibody immobilization of platelet antigens assay; OD=optical density SD=standard deviation

表 2.7.1-16　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法ライフサイクル

	Validation method #2[a]	Clinical study ARGX-113-1603	Supplemental validation method #2[a]	Validation method #3	Supplemental validation method #3	Clinical study ARGX-113-1801
Analyte	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod
Validation type	Validation	In-study	Supplemental validation	Validation	Supplemental validation	In-study
eCTD reference number	CP165083	CP165213[b]	CP185295	314331QB10	325305QB20 349215QB10	321344QB20
Method ID	versions and	versions to	versions and	version	version (325305QB20) version (349215QB10)	version
Duration of time method is in use	20 to 20	20 to 20	20 to 20	20 to Present	20 to Present (325305QB20) 20 to Present (349215QB10)	20 to 20
Bioanalytical site	, France					UK
Matrix	Serum					
Platform	ELISA					
Format	ACE bridging format					

表 2.7.1-16　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法ライフサイクル（続き）

	Validation method #2[a]	Clinical study ARGX-113-1603	Supplemental validation method #2[a]	Validation method #3	Supplemental validation method #3	Clinical study ARGX-113-1801
Stock reference, batch/lot number, expiration date	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: Exp. date: **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: Batch/Lot No.:	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: Exp. date: **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: End of use date: Batch/Lot No.: Exp. date:	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: Exp. date: **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: Exp. date: Batch/Lot No.: Exp. date:	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: Exp. date: **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: Exp. date:	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: Exp. date: Batch/Lot No.: Exp. date: **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: Exp. date:	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: Exp. date: **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: Exp. date:
Matrix study population	Healthy, gMG, ITP, PV	ITP	Healthy, gMG, ITP	Healthy, ITP	Healthy	ITP

表 2.7.1-16　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法ライフサイクル（続き）

	Validation method #2[a]	Clinical study ARGX-113-1603	Supplemental validation method #2[a]	Validation method #3	Supplemental validation method #3	Clinical study ARGX-113-1801
Link to reports and applicable amendments	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165083	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165213	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP185295	Module 5.3.1.4, [redacted] 314331QB10	Module 5.3.1.4, [redacted] 325305QB20 [redacted] 349215QB10	Module 5.3.1.4, [redacted] 321344QB20
Synopsis of amendment history	NA	NA	NA	NA	Qualification of new batch efgartigimod (Batch: [redacted]	Qualification of new lot of anti-DIG POD (Lot No.: [redacted] (performed in ongoing study ARGX-113-1802)

ACE=affinity capture elution; ADA=antidrug antibodies; eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Exp.=expiration; Fc=crystallizable fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identification; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris

[a] Details are included in gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 21.

[b] Four samples were analyzed with the updated analytical method validated under CP185295.

表 2.7.1-17　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2 と補完的バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity method with improved drug tolerance for the detection of anti-efgartigimod antibodies in human serum by ELISA (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165083)** **Complement of validation of an immunogenicity method with improved drug tolerance for the detection of anti-efgartigimod antibodies in human serum by ELISA to fully comply with FDA Guidance 2016 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP185295)**	
Method description	ADA against efgartigimod will be detected with an ACE bridging ELISA. Details are included in the gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 23 and Table 24.	
Method performance in ARGX-113-1603 (gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165213)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	gMG IV CTD Module 5.3.1.4, CP165213, Section 6

ACE=affinity capture elution; ADA=antidrug antibodies; FDA=Food and Drug Administration; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity assay for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10)**	
Method description	ADA against efgartigimod were detected with an ACE bridging ELISA on the Envision platform.	
Material used for QCs	PC antibody: 2D11hFc (chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a human Fc). Batch/Lot No.: [redacted] Conc. [redacted] mg/mL	
Source and lot of reagents	Biotinylated efgartigimod, prepared by [redacted] Batch [redacted] ([redacted] µg/mL) and Batch [redacted] ([redacted] mg/mL) Digoxigenylated efgartigimod, prepared by [redacted]: Batch [redacted] Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted]	
MRD	Samples are tested undiluted (MRD=1).	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Screening CPF determination	A multiplicative screening CPF of [redacted] was determined with sera from [redacted] healthy participants, to ensure a [redacted]% false positive error rate. The same CPF is used for the ADA titration assay.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Section 6.1 and Section 11.5
CCP determination	CCP was calculated as a floating confirmatory ratio of [redacted] with [redacted] sera from healthy participants, to ensure a [redacted]% false positive error rate. The drug concentration in the confirmatory tier is [redacted] µg/mL efgartigimod.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Section 6.1 and Section 11.6
Sensitivity	Estimated sensitivity for screening was calculated at [redacted] ng/mL at [redacted]% CI. Estimated sensitivity for confirmatory was interpolated at [redacted] ng/mL at [redacted]% CI.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 2
Selectivity	In healthy individuals: [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] ng/mL. In patients with ITP: [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] ng/mL.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 10 and Table 11

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity assay for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10)**			
Titer precision	All endpoint titer values of individuals and HPC are within +/– [redacted] dilution step from the median. An MSR of [redacted] was determined on the interpolated titers of individuals.			Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 13, Section 6.1, and Section 11.13
Precision of QCs (screening assay, titration assay)	**Intrarun %CV**	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, and Table 8
	Interrun %CV (normalized response)	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC (OD values)	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, and Table 8
Precision of QCs (confirmatory assay)	**Intrarun %CV**	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	≤[redacted]% ≤1[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, and Table 8
	Interrun %CV (OD values)	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	
Drug tolerance	Mean drug tolerance at [redacted] ng/mL of PC: [redacted] µg/mL No drug tolerance observed at [redacted] ng/mL of PC			Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 9
Qualification of human serum pool	NA			NA

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity assay for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10)**	
Hook effect	Hook effect was evaluated by testing human serum with spiked with positive control at [redacted] concentration levels ([redacted]-to [redacted] ng/mL). No hook effect was observed up to [redacted] ng/mL positive control.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 3
Hemolysis effect	LPC ([redacted] ng/mL) scores positive in [redacted] ([redacted]%) hemolytic samples.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 12
Lipemic effect	LPC ([redacted] ng/mL) scores positive in [redacted] ([redacted]%) lipemic samples.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 12
Bench-top/process stability	Bench-top stability was shown up to [redacted] hours with samples initially stored at [redacted] °C ±[redacted] °C.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 14
Freeze-thaw stability	Freeze-thaw stability was shown up to [redacted] freeze-thaw cycles with samples initially stored at [redacted] °C ±[redacted] °C.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 14
Long-term storage	Stability of PC samples stored at [redacted] °C and [redacted] °C was shown for [redacted] days.	Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10, Table 15
Bioanalytical method validation report name	**Supplemental validation of a method for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20) Supplemental method validation for selectivity assessment in Japanese sera within the ARGX-113 (ELISA) and NAb (MSD ECL) methods (Module 5.3.1.4, [redacted]349215QB10)**	
Method description	ADA against efgartigimod were detected with an ACE bridging ELISA on the Envision platform.	
Material used for QCs	2D11hFc (chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a human Fc) Batch/Lot No.: [redacted] Conc. [redacted] mg/mL	
Source and lot of reagents	Biotinylated efgartigimod, prepared by [redacted]: Batch [redacted] Digoxigenylated efgartigimod, prepared by [redacted]: Batch [redacted] Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted]	
MRD	Samples are tested undiluted (MRD=1)	

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity assay for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10)**			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Screening CPF determination	A multiplicative screening CPF of [redacted] was determined with sera from 160 healthy participants, to ensure a [redacted]% false positive error rate. The same CPF is used for the ADA titration assay.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Section 7.2, Section 10.3, Appendix 8
CCP determination	The CCP was calculated as a fixed inhibition percentage of [redacted]%, with [redacted] sera from healthy participants, to ensure a [redacted]% false positive error rate. The drug concentration in the confirmatory tier is [redacted]µg/mL efgartigimod.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Section 7.2, Section 10.4, Appendix 9
Sensitivity	Estimated sensitivity for screening was calculated at [redacted] ng/mL at [redacted]% CI. Estimated sensitivity for confirmatory was interpolated at [redacted] ng/mL at [redacted]% CI.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 2
Selectivity	In healthy Japanese individuals: [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] ng/mL in screening and confirmatory assay.			Module 5.3.1.4, [redacted]349215QB10, Section 6.3, Section 9.1, Table 3
Titer precision	Titer precision: all titer samples had the same EPT result.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 9, Section 7.2, Section 10.10
Precision of QCs (screening assay, titration assay)	**Intrarun %CV**	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 3, Table 4, Table 5, and Table 6
	Interrun %CV (normalized response)	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 3, Table 4, Table 5, and Table 6

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity assay for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10)**		
Precision of QCs (confirmatory assay)	**Intrarun %CV**	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 3, Table 4, Table 5, and Table 6
	Interrun %CV (normalized response)	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 3, Table 4, Table 5, and Table 6
Drug tolerance	Mean drug tolerance at [redacted] ng/mL of PC: [redacted] µg/mL in screening and near [redacted] µg/mL in confirmatory assay. Mean drug tolerance at [redacted] ng/mL of PC: >[redacted] µg/mL in screening and confirmatory assay.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 8
Qualification of human serum pool	All acceptance criteria were met.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 10
Hook effect	Hook effect was evaluated by testing human serum with spiked with positive control at [redacted] concentration levels ([redacted]-to [redacted] ng/mL). No hook effect was observed up to [redacted] ng/mL positive control.			Module 5.3.1.4, [redacted]325305QB20, Table 7

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA 検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3 と補完的バリデーション Method #3（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunogenicity assay for the determination of anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]314331QB10)**	
Method performance in ARGX-113-1801 (Module 5.3.1.4., [redacted]321344QB20)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	Module 5.3.1.4, [redacted]321344QB20, Section 6.5
Cut point factor in diseased population	The CP suitability assessment of the validation CP (CPF, [redacted]) for the ITP study population was verified by assessing the FPR in baseline samples. The validation CPF of [redacted] was found to be suitable for use in the ITP study population.	Module 5.3.1.4, [redacted]321344QB20, Section 11.1, Table 3 and Table 4

ACE=affinity capture elution; ADA=antidrug antibodies; CCP=confirmatory cut point; CI=confidence interval; CP=cut point; CPF=cut point factor; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; EPT=endpoint titer; Fc=crystallizable fragment; FPR=false positive rate; HPC=high positive control; ITP=immune thrombocytopenia; LPC=low positive control; MPC=medium positive control; MRD=minimum required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; MSR=minimum significant ratio; NA=not applicable; NAb=neutralizing antibody; NC=negative control; No.=number; OD=optical density; PC=positive control; QC=quality control

表 2.7.1-19　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル

	Method validation #2	Clinical study ARGX-113-1801
Analyte	NAb against efgartigimod	NAb against efgartigimod
Validation type	Validation + suppl validation	NA
eCTD reference number	[redacted]329686QB10 [redacted]349215QB10	[redacted]335580QB20
Method ID	[redacted] version [redacted] ([redacted]329686QB10) [redacted] version [redacted] ([redacted]349215QB10)	[redacted] version [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Present ([redacted]329686QB10) [redacted] 20[redacted] to Present ([redacted]349215QB10)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]UK	
Matrix	Serum	
Platform	ECLIA	
Format	The NAb assay against efgartigimod is an indirect competition assay of efgartigimod and recombinant wild-type human IgG3 to human FcRn, in which ADA are extracted using the BEAD procedure.	
Stock reference, batch/lot number, expiration date	**Positive control:** Polyclonal rabbit anti-ARGX-113 Batch/Lot No.: [redacted] Retest date: [redacted] 20[redacted] ([redacted]329686QB10) [redacted] 20[redacted] ([redacted]349215QB10) **Positive control 2:** Polyclonal rabbit anti-ARGX-113 Batch/Lot No.: [redacted] Retest date: [redacted] 20[redacted]	**Positive control:** Polyclonal rabbit anti-ARGX-113 Batch/Lot No.: [redacted] Retest date: [redacted] 20[redacted]
Matrix study population	Healthy, CIDP, ITP, gMG, PV	ITP

表 2.7.1-19　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル（続き）

	Method validation #2	ARGX-113-1801
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4, [redacted]329686QB10, 349215QB10	Module 5.3.1.4, [redacted]335580QB20
Synopsis of amendment history	Bridging of efgartigimod batches [redacted] (old batch) and [redacted] (new batch) (new batch is qualified for use)	NA

ADA=antidrug antibodies; ARGX-113=efgartigimod; BEAD=biotin-drug extraction and acid dissociation; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; eCTD=electronic common technical document; FcRn=neonatal crystallizable fragment receptor; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identification; IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; NA=not applicable; NAb=neutralizing antibodies; No.=number; PV=pemphigus vulgaris

表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunoassay for the determination of neutralizing anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]329686QB10) Supplemental method validation for selectivity assessment in Japanese sera within the ARGX-113 ADA (ELISA) and NAb (MSD ECL) methods (Module 5.3.1.4, [redacted]349215QB10)**	
Method description	The NAb assay is an indirect ECLIA competition assay in which ADA are extracted using the BEAD procedure.	
Material used QCs	Polyclonal rabbit anti-ARGX-113, Batch/Lot No.: [redacted]	
Source and lot of reagents	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] and Batch/Lot No.: [redacted] argenx Biotinylated ARGX-113, Batch/Lot No.: [redacted] manufactured by [redacted], supplied by argenx Biotinylated human FcRn, Batch/Lot No.: [redacted] ([redacted]) [redacted]-labeled 53E2-IgG3, Batch/Lot No.: [redacted] manufactured by [redacted] supplied by argenx	
MRD	Samples are tested undiluted (MRD=1).	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Determination of the CPF	A multiplicative CPF of [redacted] was determined with [redacted] sera from healthy participants to ensure a [redacted]% false positive error rate.	[redacted]329686QB10, Table 18 and Appendix 5
Hook effect	Hook effect was evaluated by testing human serum with positive control concentrations at [redacted] concentration levels ([redacted]-to [redacted] µg/mL). No hook effect was observed up to [redacted] µg/mL positive control.	[redacted]329686QB10, Table 8 and Figure 1
Assay sensitivity	Relative assay sensitivity was calculated to be [redacted] µg/mL PC at [redacted]% CI. The LPC is set at a concentration of [redacted] µg/mL. The LPC2 is set at concentration [redacted] µg/mL.	[redacted]329686QB10, Table 2 and Appendix 6

表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2（続き）

Bioanalytical method validation report name	Validation of an immunoassay for the determination of neutralizing anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]329686QB10) Supplemental method validation for selectivity assessment in Japanese sera within the ARGX-113 ADA (ELISA) and NAb (MSD ECL) methods (Module 5.3.1.4, [redacted]349215QB10)	
Sensitivity confirmation (selectivity testing)	**Healthy individuals:** [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC and LPC2 level of [redacted] µg/mL and [redacted] µg/mL, respectively. **Patients with ITP:** [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC1 and LPC2 level of [redacted] µg/mL and [redacted] µg/mL, respectively. **Patients with gMG:** [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC1 and LPC2 level of [redacted] µg/mL and [redacted] µg/mL, respectively. **Patients with CIDP:** [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC1 and LPC2 level of [redacted] µg/mL and [redacted] µg/mL, respectively. **Patients with PV:** [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC1 and LPC2 level of [redacted] µg/mL and [redacted] µg/mL, respectively. **Healthy Japanese individuals:** [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC of [redacted] µg/mL.	[redacted]329686QB10, Table 9 [redacted]349215QB10, Section 6.4, Table 4
Drug tolerance	[redacted] µg/mL PC is detectable in presence of ≥ [redacted] µg/mL efgartigimod. [redacted] µg/mL PC is detectable in presence of [redacted] µg/mL efgartigimod. [redacted] µg/mL PC is detectable in presence of [redacted] µg/mL efgartigimod. [redacted] µg/mL PC is detectable in presence of [redacted] µg/mL efgartigimod. [redacted] µg/mL PC is detectable in presence of [redacted] µg/mL efgartigimod.	[redacted]329686QB10, Table 11 and Table 12

表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunoassay for the determination of neutralizing anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]329686QB10) Supplemental method validation for selectivity assessment in Japanese sera within the ARGX-113 ADA (ELISA) and NAb (MSD ECL) methods (Module 5.3.1.4, [redacted]349215QB10)**			
Precision of QCs	**Intrarun %CV**	HPC ([redacted] µg/mL) MPC ([redacted] µg/mL) LPC1 ([redacted] µg/mL) LPC2 ([redacted] µg/mL) NC	≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]% ≤[redacted]% (anomalous NC response, mean CV% is [redacted])	[redacted]329686QB10, Section 11.6
	Interrun %CV (normalized)	HPC ([redacted] µg/mL) MPC ([redacted] µg/mL) LPC1 ([redacted] µg/mL) LPC2 ([redacted] µg/mL)	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	[redacted]329686QB10, Section 11.6
Hemolysis effect	LPC1 and LPC2 scores positive in [redacted] ([redacted]%) hemolytic samples			[redacted]329686QB10, Table 10
Lipemic effect	LPC1 and LPC2 scores positive in [redacted] ([redacted]%) lipemic samples			[redacted]329686QB10, Table 10
Bench-top/process stability	Bench-top stability was shown up to [redacted] hours with samples initially stored at [redacted]°C ± [redacted] °C.			[redacted]329686QB10, Table 13
Freeze-thaw stability	Freeze-thaw stability was shown up to [redacted] freeze-thaw cycles with samples initially stored at [redacted] °C ± [redacted] °C.			[redacted]329686QB10, Table 13
Long-term storage	Stability of PC samples stored at [redacted] °C ± [redacted] °C was shown for [redacted] days.			[redacted]329686QB10, Table 13
Robustness	NA			NA

表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2（続き）

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunoassay for the determination of neutralizing anti-ARGX-113 antibodies in human serum (Module 5.3.1.4, [redacted]329686QB10) Supplemental method validation for selectivity assessment in Japanese sera within the ARGX-113 ADA (ELISA) and NAb (MSD ECL) methods (Module 5.3.1.4, [redacted]349215QB10)**	
Method performance in ARGX-113-1801 (Module 5.3.1.4, [redacted]335580QB20)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	[redacted]335580QB20, Section 7.4
CP suitability assessment	CP suitability was tested in [redacted] sera from participants with ITP and was found to be not suitable. A new CPF of [redacted] with a [redacted]% false positive error rate was determined.	[redacted]335580QB20, Section 11.2, Appendix 5, Appendix 6

ADA=antidrug antibodies; ARGX-113=efgartigimod; BEAD=biotin-drug extraction and acid dissociation; CI=confidence interval; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CP=cut point; CPF=cut point factor; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; FcRn=neonatal crystallizable fragment receptor; gMG=generalized myasthenia gravis; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; LPC=low positive control; MPC=medium positive control; MRD=minimal required dilution; MSD=Meso Scale Discovery; NA=not applicable; NAb=neutralizing antibodies; NC=negative control; No.=number; PC=positive control; PV=pemphigus vulgaris; QC=quality control

2.7.1.5　参考文献

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.

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

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.

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.

Xu W, Jiang H, Titsch C, et al. Development and characterization of a pre-treatment procedure to eliminate human monoclonal antibody therapeutic drug and matrix interference in cell-based functional neutralizing antibody assays. J Immunol Methods. 2015;416:94-104.

目次

2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　ITP 被験者での試験の概要 7
2.7.2.1.2　分析法と解析法 8
2.7.2.1.2.1　生物学的分析法と測定対象 8
2.7.2.1.2.2　薬物動態及び薬力学的作用の解析 9
2.7.2.1.2.3　母集団 PK/PD 解析 9
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1　薬物動態 10
2.7.2.2.1.1　ITP 被験者でのエフガルチギモドの薬物動態 10
2.7.2.2.2　薬力学的作用 12
2.7.2.2.2.1　ITP 被験者での薬力学的作用 12
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.3.1　母集団 PK/PD 解析 16
2.7.2.3.1.1　1603 試験データを用いた ITP での母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデル 16
2.7.2.3.1.2　1801 試験データを用いた ITP での母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデル 17
2.7.2.3.2　用量比例性 22
2.7.2.3.3　蓄積性と時間依存性 22
2.7.2.3.4　ITP 被験者と健康被験者の比較 23
2.7.2.3.5　個体間変動 25
2.7.2.3.6　内因性要因 26
2.7.2.3.6.1　体重 26
2.7.2.3.6.2　年齢 26
2.7.2.3.6.3　性別 27
2.7.2.3.6.4　人種と民族 27
2.7.2.3.6.5　腎機能障害 27
2.7.2.3.6.6　肝機能障害 28
2.7.2.3.7　外因性要因（薬物相互作用） 28
2.7.2.3.7.1　併用薬が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影響 28
2.7.2.3.7.2　エフガルチギモドが併用薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響 28
2.7.2.3.8　用量設定根拠 29
2.7.2.3.9　日本人での薬物動態及び薬力学的作用 30
2.7.2.3.9.1　薬物動態 30
2.7.2.3.9.2　薬力学的作用 34
2.7.2.3.9.3　結論 37
2.7.2.4　特別な試験 38
2.7.2.4.1　免疫原性 38
2.7.2.5　付録 40
2.7.2.6　参考文献 48

表目次

表 2.7.2-1　ITP 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価の概要 7
表 2.7.2-2　ITP 被験者にエフガルチギモド IV 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パラメータの要約.....11
表 2.7.2-3　ITP被験者を対象としたエフガルチギモドIVの開発をサポートした母集団PK/PD解析及びシミュレーションの概要.....16
表 2.7.2-4　ITP 被験者での最終母集団薬物動態モデルパラメータの推定値.....18
表 2.7.2-5　最終母集団 PK／総 IgG モデルパラメータの推定値.....20
表 2.7.2-6　ITP 被験者でのエフガルチギモドの薬物動態.....40
表 2.7.2-7　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの総 IgG の減少 42
表 2.7.2-8　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG1 の減少 44
表 2.7.2-9　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG2 の減少 44
表 2.7.2-10　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG3 の減少 45
表 2.7.2-11　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG4 の減少 45
表 2.7.2-12　ITP 被験者でのエフガルチギモドの日本人／外国人別の薬物動態 46
表 2.7.2-13　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの日本人／外国人別の IgG の減少 47

図目次

図 2.7.2-1　ITP 被験者にエフガルチギモド IV を週 1 回計 4 回投与したときの用量別の平均（標準偏差）エフガルチギモド血清中濃度の推移.....11
図 2.7.2-2　総 IgG の投与群別のベースラインからの平均変化率の推移 13
図 2.7.2-3　総 IgG のベースラインからの平均変化率の推移.....14
図 2.7.2-4　総 IgG のベースラインからの平均変化率の推移.....15
図 2.7.2-5　1801 試験でのエフガルチギモドの薬物動態に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check.....19
図 2.7.2-6　1801 試験で ITP 被験者にプラセボ又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの総 IgG 濃度に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check.....21
図 2.7.2-7　週 1 回投与と 2 週に 1 回投与の効果を検討する総 IgG のベースラインからの変化率のシミュレーション 22
図 2.7.2-8　健康被験者及び ITP 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} のボックスプロット.....23
図 2.7.2-9　健康被験者及び ITP 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{max} のボックスプロット 24
図 2.7.2-10　健康被験者及び ITP 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率.....25
図 2.7.2-11　1801 試験での日本人被験者のエフガルチギモドの薬物動態に対する Predictive-Corrected Visual Predictive Check 32

図 2.7.2-12　最終母集団薬物動態モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回投与したときの予測 $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比較（1801 試験）.....33
図 2.7.2-13　最終母集団薬物動態モデルによる日本人及び外国人での体重とエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回投与したときの予測 AUC_{ss} の関係（1801 試験）.....34
図 2.7.2-14　1801 試験で日本人 ITP 被験者にプラセボ又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの総 IgG 濃度推移に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check 36
図 2.7.2-15　最終母集団 PK／総 IgG モデルによる日本人と外国人での投与間隔（1 週間）での $AUEC_{ss}$ 予測値及びベースラインからの総 IgG の予測最大減少率の比較（1801 試験）.....37

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from zero to infinite time	投与後 0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUEC	area under the effect curve	効果曲線下面積
$AUEC_{ss}$	the area under the effect curve at steady state	定常状態での効果曲線下面積
BMI	body mass index	―
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed serum concentration at steady state	定常状態での最高血清中濃度
C_{trough}	concentration at the end of a dosing interval	投与前の血清中濃度
$C_{trough,ss}$	concentration at the end of a dosing interval at steady state	定常状態での投与前の血清中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	half-maximal effective concentration (potency)	50%効果濃度
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for IV infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod formulation for subcutaneous administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド皮下投与用注射製剤
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E_{max}	maximal effect	最大効果
Fc	crystallizable fragment	―
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
k_{out}	degradation rate	分解速度
NAb	neutralizing antibody (ies)	中和抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学、薬力学的作用

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
RSE	relative standard error	相対標準誤差
$t_{1/2}$	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血清中濃度到達時間
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	volume of the second compartment	第 2 コンパートメントの容積
V3	volume of the third compartment	第 3 コンパートメントの容積
V2/V3	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

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。

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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。

ITP 被験者での、エフガルチギモド IV の薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び免疫原性を以下で検討した。

- 第 2 相 ARGX-113-1603 試験（1603 試験、以下、試験名の「ARGX-113-」は省略）（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR）
- 第 3 相 1801 試験（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR）
- 第 3 相非盲検継続投与試験である 1803 試験（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR、生物学的分析カットオフ日、2022 年 8 月 10 日）

さらに、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以下の対象集団で検討した。

- 健康被験者：
  - 第 1 相 1501 試験及び 1702 試験（gMG IV CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR 及び gMG IV CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR）。詳細は、gMG IV CTD 2.7.2.2 に記載している。
  - 第 1 相 1907 試験（5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR）。詳細は、CSR に記載している。

- gMG 被験者：
  - 第 2 相 1602 試験（gMG IV CTD 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR）及び第 3 相 1704 試験（gMG IV CTD 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）。詳細は、gMG IV CTD 2.7.2.2 に記載している。
  - 第 3 相 1705 試験及び 2001 試験（5.3.5.4, ARGX-113-1705-IA4 CSR、5.3.5.4, ARGX-113-2001 CSR）。詳細は、各臨床試験の CSR に記載している。

エフガルチギモド IV の開発を通して、母集団薬物動態モデリング及び母集団 PK/PD モデリングを実施した。モデル解析から得られた情報は、ITP を適応とするエフガルチギモドの開発プロセス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注射製剤（以下、「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（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）は、ITP 被験者での最終母集団 PK/PD 解析（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）のための基本モデルとして使用した。

2.7.2.1.1　ITP 被験者での試験の概要

ITP 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価の概要を表 2.7.2-1 に示す。

本申請をサポートする、健康被験者及び gMG 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価に関する詳細は、gMG IV CTD 2.7.2.1.1 及び各臨床試験の CSR に記載している。

表 2.7.2-1　ITP 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価の概要

試験	ARGX-113-1603 第 2 相試験	ARGX-113-1801 第 3 相試験	ARGX-113-1803 第 3 相継続試験
デザイン	二重盲検、終了後非盲検投与期	二重盲検	1801 試験の非盲検継続投与
試験対象集団	一次性 ITP 被験者	一次性 ITP 被験者	一次性 ITP 被験者
用法・用量	二重盲検比較期： エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg、又はプラセボを週 1 回計 4 回投与 非盲検投与期（最長 1 年間）： エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回のサイクル投与	エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボ Week 0～3：週 1 回投与 Week 4～15：血小板数に基づき週 1 回又は 2 週に 1 回投与 Week 16～23：週 1 回又は 2 週に 1 回投与で頻度を固定	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を血小板数に基づき週 1 回又は 2 週に 1 回投与

表 2.7.2-1　ITP 被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価の概要（続き）

試験	ARGX-113-1603 第 2 相試験	ARGX-113-1801 第 3 相試験	ARGX-113-1803 第 3 相継続試験
薬物動態評価	二重盲検比較期： Week 0～3 の投与前及び点滴静注終了時（2 時間）、最終投与後 5 週間まで 非盲検投与期： Week 0～3 の投与前及び点滴静注終了時（2 時間）、最終投与後 6 週間まで	Week 0～3 及び Week 4～24 の投与前及び点滴静注終了時（1 時間）、試験を中止した被験者又は 1803 試験へ移行しなかった被験者では 2 回（2 週に 1 回）のフォローアップ Visit 時	Week 0 及び Week 4、7、11、15、19、23、27、31、35、39、41、43、47 及び 51 の投与前
薬力的作用評価	総 IgG、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE 及び IgM [a] 二重盲検比較期： Week 0～3 の投与前、最終投与後 8 週間まで 非盲検投与期： Week 0～3 の投与前、最終投与後 8 週間まで	総 IgG Week 0～3 及び Week 4～24 の投与前、試験を中止した被験者又は 1803 試験へ移行しなかった被験者では 2 回（2 週に 1 回）のフォローアップ Visit 時 抗血小板抗体 Week 0、8、16 及び 23	総 IgG Week 0 及び Week 4、7、11、15、19、23、27、31、35、39、41、43、47 及び 51 の投与前
免疫原性	二重盲検比較期： Week 0～3（投与日）の投与前、最終投与後 2、4、6 及び 8 週間 非盲検投与期： Week 0～3（投与日）の投与前、最終投与後 8 週間	Week 0、4、8、13、19 及び 23 の投与前	Week 0、4、7、11、15、19、23、27、31、35、39、41、43、47 及び 51 の投与前

IgA=免疫グロブリン A; IgD=免疫グロブリン D; IgE=免疫グロブリン E; IgG=免疫グロブリン G; IgM=免疫グロブリン M; ITP=免疫性血小板減少症
Week 0 は試験のベースラインを示す
[a] IgA、IgD。IgE 及び IgM の評価は Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Section 11.4.4.2 参照

2.7.2.1.2　分析法と解析法

2.7.2.1.2.1　生物学的分析法と測定対象

血清中エフガルチギモド定量の分析法は、2.7.1.1.2.1 に記載した。

ITP 被験者での臨床試験で用いた薬力学的作用の分析法は、2.7.1.1.2.2 に記載した。総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）、IgA、IgD、IgE 及び IgM は、健康被験者、ITP 被験者及び gMG 被験者で評価した。抗血小板抗体は ITP 被験者で評価した。

ITP 被験者を対象とした臨床試験で用いた免疫原性アッセイは、2.7.1.1.2.3 に記載した。エフガルチギモドの免疫原性は、本申請をサポートする全ての臨床試験で評価された。ヒトでのエフガルチギモドの免疫原性プロファイルを十分に評価するため、ベースラインサンプルとエフガルチギモド投与後の複数のサンプルを採取した。3 段階からなる段階的方法を適用した。全てのサンプルをまずスクリーニングアッセイで分析し、続いて陽性サンプルについて、確認アッセイで ADA 反応の特異性を評価した。陽性が確認されたサンプルについて、滴定により抗体反応を半定量した。また、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サンプルについて、中和抗体（NAb）アッセイで中和活性を分析した。

2.7.2.1.2.2　薬物動態及び薬力学的作用の解析

ノンコンパートメント法により、エフガルチギモドの薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータ（総 IgG）を推定した。解析は、実際のサンプル採取時間を用いて実施した。薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータの推定法と、全ての試験の薬物動態データ及び薬力学的データの統計的な比較、一覧表、要約統計量及び図によるデータの提示方法は、個々の試験の CSR に記載している。

2.7.2.1.2.3　母集団 PK/PD 解析

本申請をサポートする母集団薬物動態モデリング及び母集団 PK/PD モデリングは、以下のように行った。

- 母集団 PK/PD 解析は、種々のモデルのパラメータに対する様々な人口統計学的共変量（体重、BMI、年齢、性別及び人種）の影響を評価するために実施した。さらに、エフガルチギモドの薬物動態に対する ADA、腎機能マーカー、肝機能マーカーの影響、及びエフガルチギモドの薬力学的作用に対する gMG 被験者での他の併用薬（副腎皮質ステロイド）の影響は、母集団 PK/PD 解析の共変量解析にて検討した（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。
- 1603 試験に組み入れた ITP 被験者の PK／PD／血小板数モデルを構築し、薬物動態及び薬力学的（総 IgG）プロファイルと、血小板数プロファイルを説明した（5.3.3.5, Population PK/PD/platelet model report 18 021）。
- ITP 被験者を対象とした 1801 試験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を利用した母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデルに基づくシミュレーションを実施した。エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を週 1 回 26 週間投与したときの総 IgG の減少率を予測した（5.3.3.5, Population PK/PD simulations report 18 012.Sim.1）。
- 健康被験者及び gMG 被験者でのエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC 投与の統合解析から得られた、全ての共変量を含む薬物動態モデル及び PK/PD モデル（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）は、ITP 被験者を対象とした 1801 試験のデータを説明する母集団 PK/PD 解析（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）の基本モデルとした。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　薬物動態

2.7.2.2.1.1　ITP 被験者でのエフガルチギモドの薬物動態

ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の薬物動態は、1603 試験、1801 試験及び 1803 試験で評価した。薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

2.7.2.2.1.1.1　ARGX-113-1603 試験

本試験の main study（二重盲検比較期）で、エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与（Cycle 1）したときの薬物動態プロファイルを図 2.7.2-1 に示す。薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示す。

エフガルチギモド IV 5 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は 95.6～128 µg/mL の範囲、投与前の血清中濃度（C_{trough}）の平均値は 5.26～7.04 µg/mL の範囲であった。エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与での C_{max} の平均値は 155～195 µg/mL の範囲、C_{trough} の平均値は 8.14～12.9 µg/mL の範囲であった。C_{max} と C_{trough} の値は経時的に一定しており、蓄積はほとんど認められなかった。

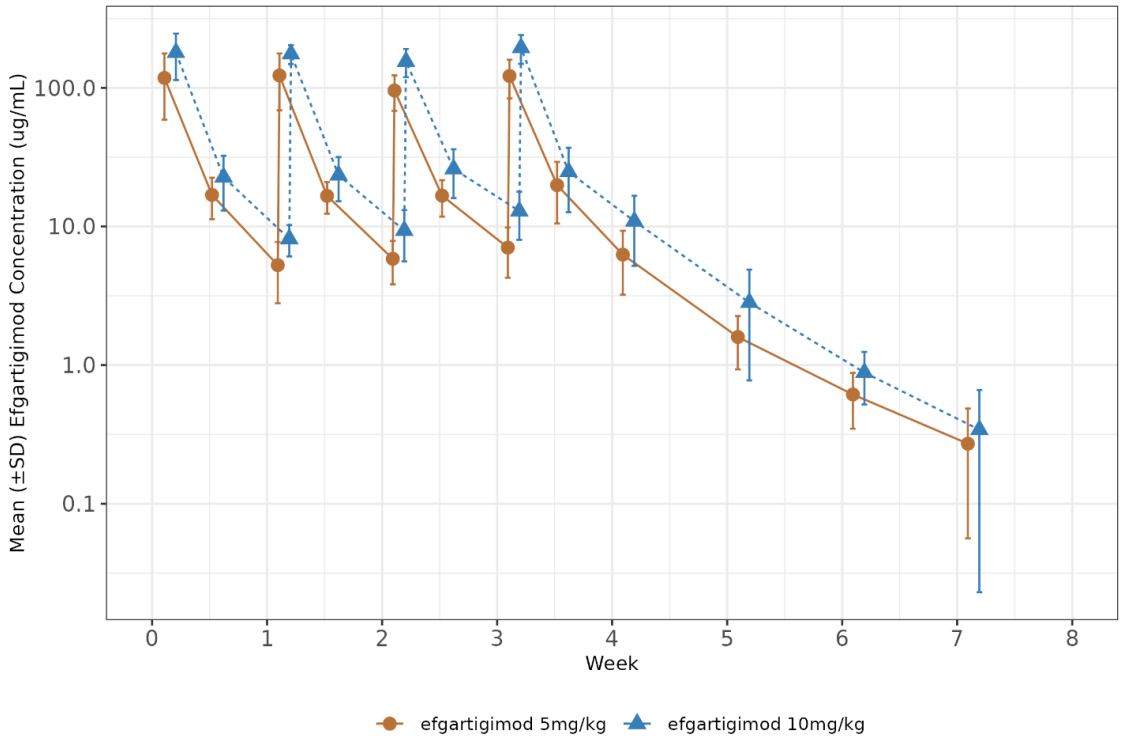
最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、それぞれ 2 時間の点滴時間の終了時であった。4 回目の投与後の見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、エフガルチギモド IV 5 mg/kg、10 mg/kg ともに約 125 時間（すなわち 5 日）であった。蓄積がないことから、本来の半減期はより短いことが示唆される（表 2.7.2-2）。

表 2.7.2-2　ITP 被験者にエフガルチギモド IV 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パラメータの要約

	Efgartigimod IV 5 mg/kg (2-h infusion) (N=13)				Efgartigimod IV 10 mg/kg (2-h infusion) (N=13)			
	1st infusion (week 0)	2nd infusion (week 1)	3rd infusion (week 2)	4th infusion (week 3)	1st infusion (week 0)	2nd infusion (week 1)	3rd infusion (week 2)	4th infusion (week 3)
C_{max} (µg/mL)	128 (49.2)	123 (53.9)	95.6 (27.4)	122 (37.8)	195 (40.0)	176 (27.2)	155 (35.6)	195 (45.7)
t_{max} (h)	2.46 (2.05, 2.52)	2.47 (2.00, 2.50)	2.50 (2.08, 2.50)	2.50 (2.20, 3.17)	2.38 (2.13, 2.85)	2.38 (1.98, 2.50)	2.36 (2.08, 2.50)	2.38 (2.13, 2.50)
C_{trough} (µg/mL)	5.26 (2.7)	5.85 (2.02)	7.04 (2.78)	6.27 (3.04)	8.14 (2.07)	9.35 (3.76)	12.9 (4.90)	10.9 (5.72)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	4528 (1239)	4719 (1755)	4460 (1462)	4887 (1325)	8299 (1737)	7420 (844)	7226 (1601)	8491 (1695)
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NA	128 (35.9)	NA	NA	NA	124 (47.4)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.8.2a
$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve from time zero up to 168h; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=serum concentration at the end of the dosing interval; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; N=number of participants; NA=not assessable; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time to reach C_{max}
Notes: Values are arithmetic means (SD), except median (min, max) for t_{max}. Week 0 refers to study baseline.

図 2.7.2-1　ITP 被験者にエフガルチギモド IV を週 1 回計 4 回投与したときの用量別の平均（標準偏差）エフガルチギモド血清中濃度の推移



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.8.2.a
ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); SD=standard deviation
Notes: PK profile after 4 once-weekly infusions of efgartigimod IV 5 mg/kg or efgartigimod IV 10 mg/kg. Week 0 refers to study baseline.

非盲検投与期でのエフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回計 4 回投与での Cycle 1 で、薬物動態評価のための血液サンプルを採取した。main study である二重盲検比較期と同様の結果が認められた。

2.7.2.2.1.1.2　ARGX-113-1801 試験

1801 試験では、ITP 被験者へのエフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボの投与を Week 3 までは週 1 回の点滴を（初回投与を含めて）計 4 回、3 週間にわたって投与した。Week 4 から Week 15 までは、被験者の血小板数に基づき投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に変更することを可能とした。Week 16 から Week 23 まで（投与頻度固定期間）の投与頻度は、Week 15（又は最後に治験薬の投与を受けた来院時）の投与頻度で継続した。

エフガルチギモド IV を週 1 回投与したとき［投与期間の最初の 3 週間と投与頻度固定期間（Week 16～23)］、各投与後の C_{max} 値は同様で、C_{max} の平均値は 219～252 µg/mL の範囲であった。C_{trough} の平均値は、エフガルチギモド週 1 回投与の最初の 4 週間と投与頻度固定期間（週 1 回投与）を通して一定で、10.3～17.4 µg/mL の範囲であった。

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。C_{max} の平均値は 164～371 µg/mL の範囲であった。蓄積はほとんどないため、2 種の投与レジメンでの C_{max} 平均値に大きな差は認められなかった。C_{trough} の平均値は、週 1 回投与を受けた被験者と比較し、2 週に 1 回投与を受けた被験者で低かった。2 週に 1 回投与を受けた被験者の Week 16 から Week 23 までの C_{trough} の平均値は、2.56～5.80 µg/mL の範囲であった。

2.7.2.2.1.1.3　ARGX-113-1803 試験（中間解析 1）

1803 試験での薬物動態評価は中間解析データに基づくものである。薬物動態用サンプルの採取は限定的で、ベースライン時及び Week 4 以降は Week 51 までの規定した時点で、投与頻度（週 1 回又は 2 週に 1 回）に基づき、エフガルチギモド投与開始前に採取した。血小板数に応じた投与頻度変更を継続したため、当該試験での薬物動態に関しては結論を導くことはできなかった。

2.7.2.2.2　薬力学的作用

2.7.2.2.2.1　ITP 被験者での薬力学的作用

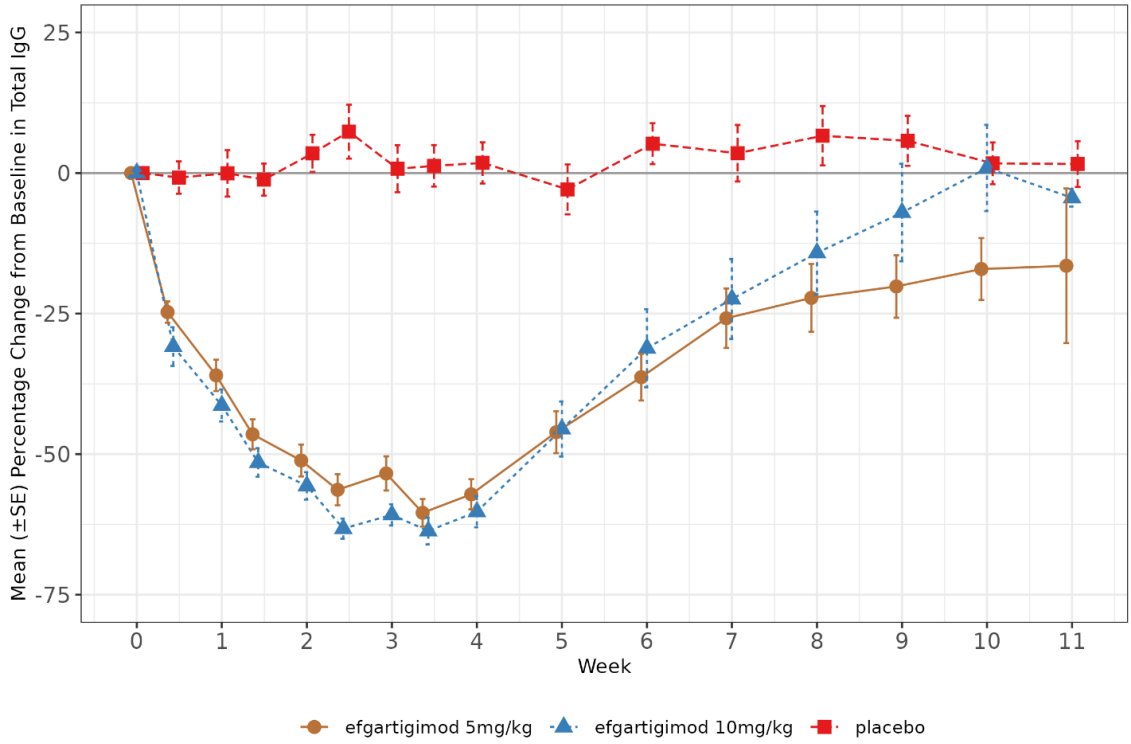
エフガルチギモド IV 投与後の総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の減少率をそれぞれ表 2.7.2-7、表 2.7.2-8、表 2.7.2-9、表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11 に示す。

2.7.2.2.2.1.1　ARGX-113-1603 試験

両エフガルチギモド投与群（5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群）で総 IgG 及び IgG サブタイプの大きな減少が認められ、全般的に 5 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群でより大きく減少した。初回投与の 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、5 mg/kg 群で 36.0（2.80）%、10 mg/kg 群で 41.3（2.85）%であった。両群とも、4 回目の投与の 3 日後である Day 22 に、減少率が最大となった［5 mg/kg 群で 60.4（2.44）%、10 mg/kg 群で 63.7（2.38）%］。その後、総 IgG 濃度はベースラインの値へ戻り始め、二重盲検比較期の終了時

（すなわち、エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg の最終投与の 8 週間後）の減少率は 15%未満であった。プラセボ群ではベースラインからの変化は認められなかった（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-2　総 IgG の投与群別のベースラインからの平均変化率の推移



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1.a
IgG=immunoglobulin γ; IV=intravenous; PD=pharmacodynamic(s); SE=standard error
Notes: PD profile after 4 once-weekly infusions of efgartigimod IV 5 mg/kg, efgartigimod IV 10 mg/kg, or placebo. Week 0 refers to study baseline.

IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）でも同様の結果が認められた（それぞれ、表 2.7.2-8、表 2.7.2-9、表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11）。

非盲検投与期間中、被験者はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与するサイクルを最長 1 年間継続した。全般的に、同様のパターンの総 IgG 減少率の推移が認められた（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1.b）。

2.7.2.2.2.1.2　ARGX-113-1801 試験

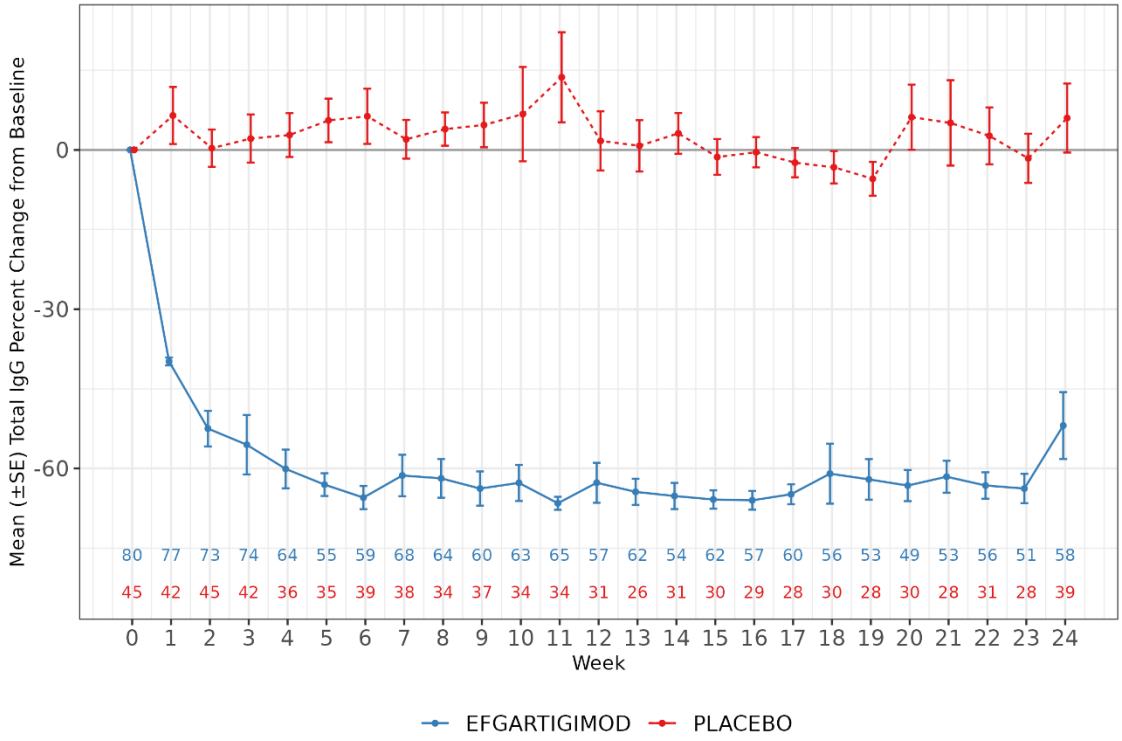
総 IgG

エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボ投与は、週 1 回投与を計 4 回から開始した。実薬群にランダム化された被験者（86 名）でのエフガルチギモド 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 39.8（0.75）%であった。その後の週 1 回の投与ごとに総 IgG 濃度は更に減少し、Week 4（4 回目の投与の 1 週間後）で減少率がほぼ最大となった。Week 4 でのベースラインからの平均減少率（標準誤差）は 60.1（3.65）%であった。

血小板数に基づき、Week 4 から Week 15 までの投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に調節してもよいこととした。その後、Week 16 から Week 23 までの投与頻度固定期間は投与頻度を固定した。Week 4 から Week 15 まで継続的に投与頻度を調節できる条件下で、週 1 回又は 2 週に 1 回の投与頻度で投与を受けた被験者の総 IgG 濃度のベースラインからの平均減少率は、全般的に 60%超を維持した。また、プラセボ群では、平均総 IgG 濃度のベースラインからの大きな変化は認められなかった。

投与頻度固定期間中、週 1 回投与を受けた被験者（57 名、実薬群）では、各投与後の総 IgG 濃度の平均減少率は 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。全被験者での Week 24 までの総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率を図 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-3　総 IgG のベースラインからの平均変化率の推移



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Section 11.4.1, Figure 8
IgG=immunoglobulin γ; IMP=investigational medicinal product; SE=standard error
Notes: Data for all participants are presented, regardless of their dosing regimen. All participants received IMP once weekly from baseline (week 0) through week 3. From weeks 4 through 15, the dosing frequency could be adjusted according to platelet count to once weekly or once every other week. From weeks 16 through 23, dosing frequency continued at the regimen the participant received at week 15. The blue and red numbers represent the number of participants with data available at that time point from the efgartigimod and placebo arms, respectively. Week 0 refers to study baseline.

抗血小板抗体

抗血小板抗体に投与群間での有意な差は認められず、また、抗血小板抗体陽性被験者の割合の推移に明確な傾向は認められなかった。ベースライン時の血清中循環遊離抗血小板抗体検査で陽性であった被験者は、エフガルチギモド群では 30 名（36.1%）、プラセボ群では 11 名（24.4%）であった。エフガルチギモド群では、ベースライン時に陽性であった被験者のうち 12 名が、投与期間中でのベースライン後の 4 回の検査時点のうち 1 時点以上で陰性と

なった。プラセボ群では、ベースライン時に陽性であった被験者全 11 名で、ベースライン後の全ての検査で陽性のままであった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.4.2）。

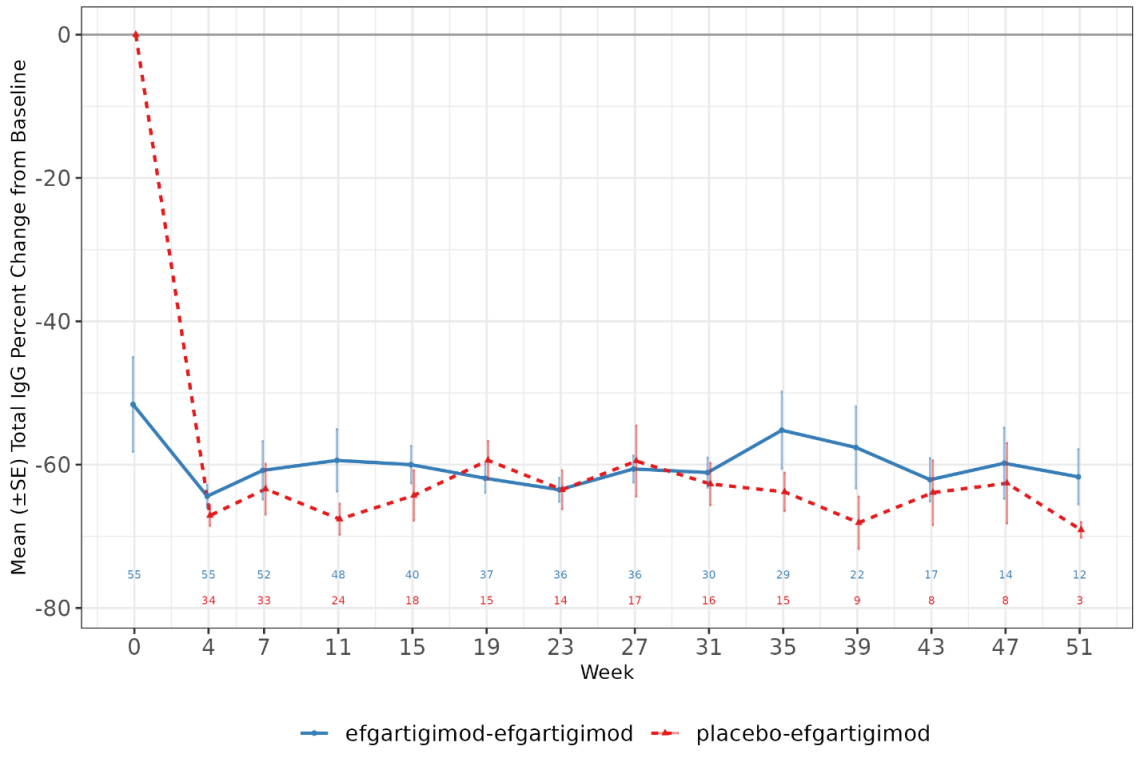
2.7.2.2.2.1.3　ARGX-113-1803 試験（中間解析 1）

実施中の 1803 試験の薬力学的評価は中間解析データに基づくものである。対象とした被験者は 1801 試験から移行し、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた。薬力学的評価用サンプルは、ベースライン時及び Week 4 以降は各投与開始前に採取した。エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与頻度は、1801 試験での頻度（すなわち、週 1 回又は 2 週に 1 回）を継続した。血小板数に基づき、投与頻度は 1803 試験の Week 0（1803 試験のベースライン）から変更することができた。被験者は、投与期間中のいずれの時点でも、週 1 回又は 2 週に 1 回の投与を受けることが可能であった。総 IgG のベースラインからの変化率を図 2.7.2-4 に示す。

Week 4 の時点で、エフガルチギモドーエフガルチギモド群（EFG-EFG 群、63 名、1801 試験ではエフガルチギモド群にランダム化）とプラセボーエフガルチギモド群（PBO-EFG 群、38 名、1801 試験ではプラセボ群にランダム化）での総 IgG 減少率に大きな差は認められなかった。

EFG-EFG 群では、Week 4 から Week 51 までの総 IgG の 1801 試験ベースラインからの平均減少率（標準誤差）は、55.2（5.39）～64.4（1.61）%の範囲であった。PBO-EFG 群でも同様の結果が認められ、Week 4 から Week 51 までの総 IgG の 1803 試験ベースラインからの平均減少率（標準誤差）は、59.4（2.71）～69.1（1.09）%の範囲であった。

図 2.7.2-4　総 IgG のベースラインからの平均変化率の推移



Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.7.2
IgG=immunoglobulin γ; SE=standard error
Notes: For the efgartigimod-efgartigimod group, total IgG mean percent change from ARGX-113-1801 baseline is presented. For the placebo-efgartigimod group, total IgG mean percent change from ARGX-113-1803 baseline is presented. Data for all participants are presented, regardless of their dosing regimen. The blue and red numbers represent the number of participants with data available at that time point from the efgartigimod-efgartigimod and placebo-efgartigimod arms, respectively. Week 0 refers to study baseline.

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーションは、ITP 被験者を適応としたエフガルチギモド IV の開発をサポートするために実施した。詳細を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3　ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の開発をサポートした母集団 PK/PD 解析及びシミュレーションの概要

Model type	Studies included	Report number location
Population PK/PD in healthy participants	ARGX-113-1501 ARGX-113-1702	Module 5.3.3.5, Population PK/PD simulations report 18 012.Sim.1
Population PK/PD and platelet count model in participants with ITP	ARGX-113-1603	Module 5.3.3.5, Population PK/PD/platelet model report 18 021
Population PK/PD in participants with ITP	ARGX-113-1801	Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1

ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s)

健康被験者を対象とした 1501 試験及び 1702 試験の薬物動態モデル及び PK/PD（総 IgG）モデルに基づいたシミュレーションは、ITP 被験者を対象とした第 3 相試験での用量選択をサポートするために実施した（5.3.3.5, Population PK/PD simulations report 18 012.Sim.1）。

PK/PD モデルは、1603 試験での ITP 被験者のデータを記述するために構築した（5.3.3.5, Population PK/PD/platelet model report 18 021）。さらに、PK／PD／血小板数モデルを検討した。しかし、血小板数データのバラツキが大きいため、構築した PK／PD／血小板数モデルは血小板数のシミュレーションには適さないと考えられる。詳細は 2.7.2.3.1.1 に記載する。

健康被験者と gMG 被験者にエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの薬物動態及び薬力学的作用（総 IgG）を説明する母集団 PK/PD モデルは（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）、ITP 被験者を対象とした 1801 試験のデータを記述するための基本モデルとして用いた。本母集団 PK/PD 解析では、これまでに同定した共変量の再評価、及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回投与後と 2 週に 1 回投与後の薬物動態及び総 IgG の比較を行った（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。詳細は 2.7.2.3.1.2 に記載する。

2.7.2.3.1.1　1603 試験データを用いた ITP での母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデル

母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデルは、ITP 被験者を対象とした 1603 試験のデータに基づき構築しており、エフガルチギモドの薬物動態と、総 IgG 及び IgG1 の濃度に対するエフガルチギモドの作用の説明に適切であると考えられた（5.3.3.5, Population

PK/PD/platelet model report 18 021）。この解析により、薬物動態に線形性があり、ITP 被験者での薬物動態プロファイルは、健康被験者でのプロファイルと類似性が高いことが明らかとなった。また、本 PK/PD 解析により、エフガルチギモド IV 5 mg/kg 及び 10 mg/kg を投与したときの健康被験者と ITP 被験者での総 IgG 減少率は、類似していることが示唆された。同じ用量を投与したときの ITP 被験者での総 IgG の減少率は、健康被験者での減少率と同様であった。

最終 PK/PD モデルを、血小板数データを記述するために拡張した。総 IgG の減少が血小板の増加を引き起こすと仮定し、間接反応モデルを構築した。血小板数データのバラツキが大きいことから、構築した PK／PD／血小板数モデルは血小板数のシミュレーションには適さないと考えられる。

2.7.2.3.1.2　1801 試験データを用いた ITP での母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデル

全ての共変量を含めた既存の PK/PD（総 IgG）モデル（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）を、ITP 被験者を対象とした 1801 試験のデータに適用し、エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用を記述した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。

母集団薬物動態モデル

エフガルチギモドの薬物動態は、線形クリアランス（CL）で、第 3 コンパートメントの分布容積（V3）が第 2 コンパートメントの分布容積（V2）と同じであると仮定した 3 コンパートメントモデルで最もよく説明された。

最終薬物動態モデルは、1801 試験での ITP 被験者へのエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与後の血清中エフガルチギモド濃度を適切に記述した。体重［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）に対する］、eGFR（CL に対する）、及び性別（V1 に対する）が統計学的に有意な共変量であることが同定された。

最終薬物動態モデルの全てのパラメータの推定精度は高く、相対標準誤差（RSE）%は、全ての構造パラメータで 14%未満、ランダム効果パラメータで 46%未満であった。最終パラメータの推定値及びその精度を表 2.7.2-4 に示す。

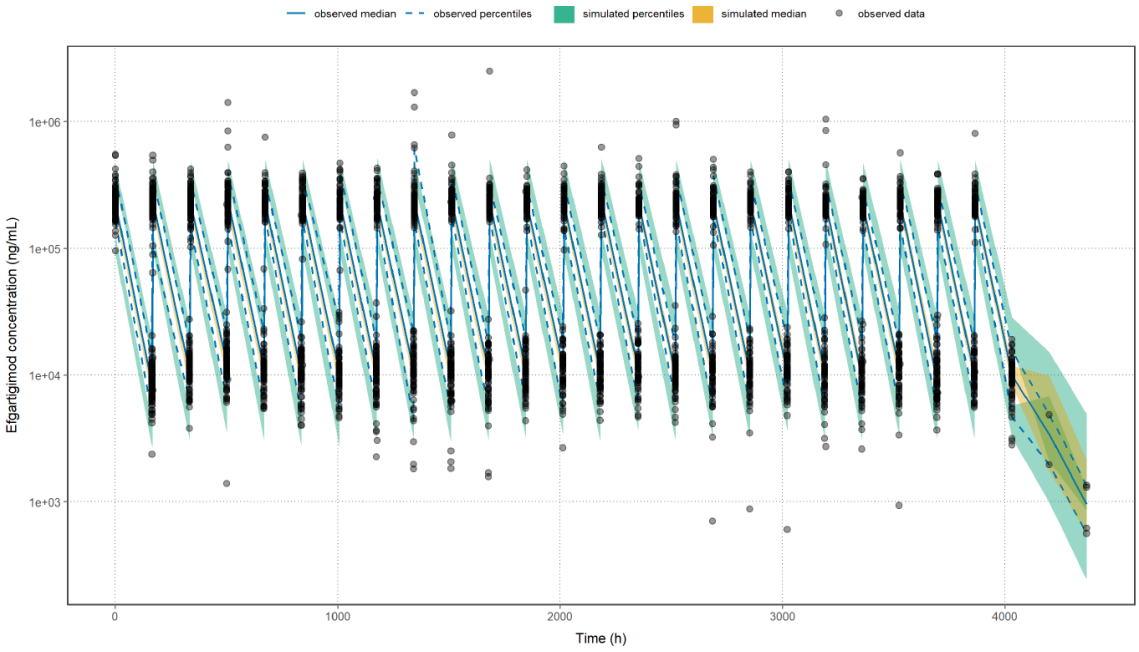
表 2.7.2-4　ITP 被験者での最終母集団薬物動態モデルパラメータの推定値

Parameter name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
CL (L/h)	0.133	0.00207	1.55	(0.129-0.137)
V1 (L)	3.88	0.0771	1.99	(3.73-4.03)
Q2 (L/h)	0.00356	0.000157	4.41	(0.00325-0.00387)
V2=V3 (L)	6.46	0.132	2.05	(6.20-6.72)
Q3 (L/h)	0.209	0.00836	4.01	(0.192-0.225)
Weight effect on CL	0.569	0.0440	7.73	(0.483-0.655)
eGFR effect on CL	0.434	0.0383	8.82	(0.359-0.509)
Weight effect on V1	0.519	0.0637	12.3	(0.394-0.644)
Weight effect on V2	0.537	0.0722	13.4	(0.396-0.679)
Sex effect on V1	0.863	0.0243	2.82	(0.815-0.911)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 CL	0.0277	0.00576	20.8	16.8
ω^2 V1	0.0303	0.00679	22.4	17.5
ω covariance CLxV1	0.00989	0.00449	45.4	33.6
ω^2 V2/V3	0.0634	0.0257	40.6	25.6
Residual error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**SD**
Add error (on log scale)	0.138	0.00381	2.77	0.371

Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Table 7.2:7
add=additive; CI=confidence interval; CL=clearance; CV=coefficient of variation; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ITP=immune thrombocytopenia; Q=intercompartmental clearance; RSE=relative standard error; SE=standard error; V1=central volume of distribution; V2=volume of the second compartment; V3=volume of the third compartment; V2/V3=peripheral volume of distribution; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η
Notes: %CV is calculated as sqrt(exp(ω^2) − 1)*100 in case of an exponential model. The correlation coefficient for the covariance element (reported in the %CV column) is calculated as 100%· (ωcovariance1 x 2)/(sqrt(exp(ω_1^2) − 1) * sqrt(exp(ω_2^2) − 1)).

薬物動態モデルの予測性能を評価したところ、実測データの 5、50 及び 95 パーセンタイルとシミュレーションから得られたそれぞれの 95% 信頼区間（CI）が一致していることから、薬物動態モデルは 1801 試験データの中心傾向とばらつきを記述できていると考えられた（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-5　1801 試験でのエフガルチギモドの薬物動態に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:54
CI=confidence interval
Notes: Gray dots represent observations; blue solid line represents observed median; blue dashed lines represent percentiles of observations; yellow area represents CI for the predicted median; green areas represent CIs for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 90% (5th-95th percentile). CIs represent a confidence level of 95%.

母集団 PK／総 IgG モデル

母集団 PK/PD モデルは総 IgG の分解速度（k_{out}）がエフガルチギモド濃度の影響を受ける間接反応モデルで構成される。総 IgG 濃度の最大減少を説明するために最大効果（E_{max}）関数を適用し、Effect Compartment を用いて総 IgG の減少の薬物動態からの時間的な遅れを記述した。

最終 PK／総 IgG モデルは、1801 試験でのプラセボ群及びエフガルチギモド群、両群の ITP 被験者での総 IgG 濃度と総 IgG 濃度の減少を十分に説明した。最終 PK／総 IgG モデルの全てのパラメータの推定精度は高く、RSE%は、全ての構造パラメータで 9%未満、ランダム効果パラメータで 46%未満であった。

併用薬［副腎皮質ステロイド、トロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）、他の免疫抑制剤及びその他薬剤と定義］使用を、ITP の PK/PD モデルの共変量として解析したところ、統計学的に有意な共変量は同定されなかった。最終パラメータの推定値及びその精度を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5　最終母集団 PK／総 IgG モデルパラメータの推定値

Parameter Name	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
Baseline, BL (ug/mL)	9860	220	2.23	(9429, 10291)
Elimination rate, k_{out} (1/h)	0.00175	0.0000844	4.82	(0.00159, 0.00192)
Maximum effect, E_{max} (-)	4.97 FIX	-	-	-
Potency, EC_{50} (ng/mL)	33109	2736	8.26	(27747, 38471)
Effect compartment rate constant, k_{eo} (1/h)	0.0372	0.00293	7.87	(0.0315, 0.0429)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 BL	0.0633	0.00917	14.5	25.6
ω^2 EC_{50}	0.488	0.223	45.7	79.3
ω^2 k_{out}	0.139	0.0487	35.1	38.6
ω covariance BLxEC_{50}	0.0411	0.0163	39.6	20.2
ω covariance EC_{50}xk_{out}	0.227	0.103	45.3	74.2
Residual Error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**stDev**
σ^2 Proportional error total IgG	0.00925	0.00181	19.6	0.0962

RSE (%) is calculated as SE/Estimate*100; 95% CI is calculated as Estimate +/- 1.96*SE; %CV is calculated as sqrt(exp(ω^2)-1)*100 in case of an exponential model; StDev is calculated as sqrt(error). The correlation coefficient for the covariance element (reported in the %CV column) is calculated as $100\%\cdot(\omega_{covariance1x2})/(sqrt(exp(\omega_1^2) - 1) * sqrt(exp(\omega_2^2) - 1))$

Source: M5.3.3.5 Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Table 7.3:9

最終 PK／総 IgG モデルの総 IgG 濃度に対する予測性能を、visual predictive check により評価した。図 2.7.2-6 に示したとおり、最終 PK／総 IgG モデルは、1801 試験でのプラセボ群及びエフガルチギモド群、両群での総 IgG 濃度の中心傾向とばらつきを記述できていることが確認できる。実測データの 5、50 及び 95 パーセンタイルとシミュレーションから得られたそれぞれの 95% CI が一致することから、本モデルを ITP 患者でのエフガルチギモド IV の反復投与に適用できることが示された。

図 2.7.2-6　1801 試験で ITP 被験者にプラセボ又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの総 IgG 濃度に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:78

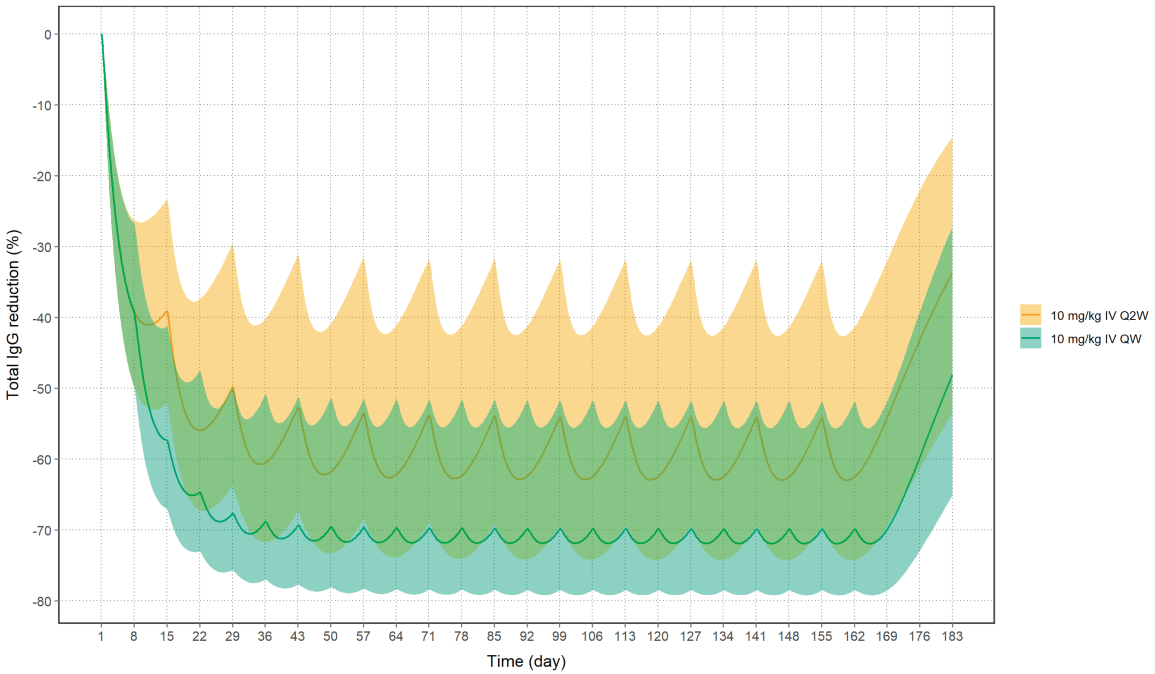
CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous

Notes: Gray dots represent observations; blue solid line represents observed median; blue dashed lines represent percentiles of observations; yellow area represents CI for the predicted median; green areas represent confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 90% (5th-95th percentile). CIs represent a CI of 95%.

エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回投与と 2 週に 1 回投与でのエフガルチギモドの曝露量（薬物動態）及び総 IgG（薬力学的作用）の違いの評価

最終薬物動態モデル及び最終 PK／総 IgG モデルは、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回投与したときの実測値を十分説明できた。10000 名の仮想被験者に基づくシミュレーションでは、定常状態での 2 週間の AUECss 及び総 IgG の最大減少率は、2 週に 1 回投与を受けた被験者では週 1 回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、1913 g.h/L 対 2289 g.h/L と 63.0%対 71.9%）、パラメータ値の範囲は大部分が重なっていた。これらの結果から、2 週に 1 回投与は週 1 回投与より投与頻度が低いため、エフガルチギモド曝露量は 50%低いにもかかわらず、総 IgG 濃度には顕著な影響はないことが示される。シミュレーションした週 1 回投与又は 2 週に 1 回投与での総 IgG のベースラインからの変化率を図 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-7　週 1 回投与と 2 週に 1 回投与の効果を検討する総 IgG のベースラインからの変化率のシミュレーション



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:113
IgG=immunoglobulin γ; IIV=interindividual variability; IV=intravenous; QW=once weekly; Q2W=once every other week
Note: Solid line represents simulated median; colored areas represent 90% simulated intervals based on IIV.

2.7.2.3.2　用量比例性

エフガルチギモド IV の用量比例性については、gMG IV CTD 2.7.2.3.2 に記載している。単回静脈内投与したとき、エフガルチギモドの $AUC_{0\text{-}inf}$は、2.0～50 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増大した。

2.7.2.3.3　蓄積性と時間依存性

エフガルチギモド IV の蓄積性と時間依存性については、gMG IV CTD 2.7.2.3.3 に記載している。

薬物動態

健康被験者及び gMG 被験者を対象とした試験で認められた結果と同様に、1801 試験での ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の蓄積はほとんどなく、C_{max} と C_{trough} は経時的に一定であった。

薬力学的作用

総 IgG 減少の推移と程度は全試験及び全ての被験者集団で一貫していた。

ITP 被験者（1801 試験）、健康被験者（1907 試験）、及び gMG 被験者（1704 試験）で、平均総 IgG 濃度は初回投与後から低下し始め、1 週間後に 35～39%減少した。総 IgG 濃度はその後の継続的な週 1 回投与ごとに更に減少し、4 回目投与の 1 週間後に 60～66%のほぼ最大減少に達した。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、最終投与の 7～9 週間後にベースラインまで回復した（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。

2.7.2.3.4　ITP 被験者と健康被験者の比較

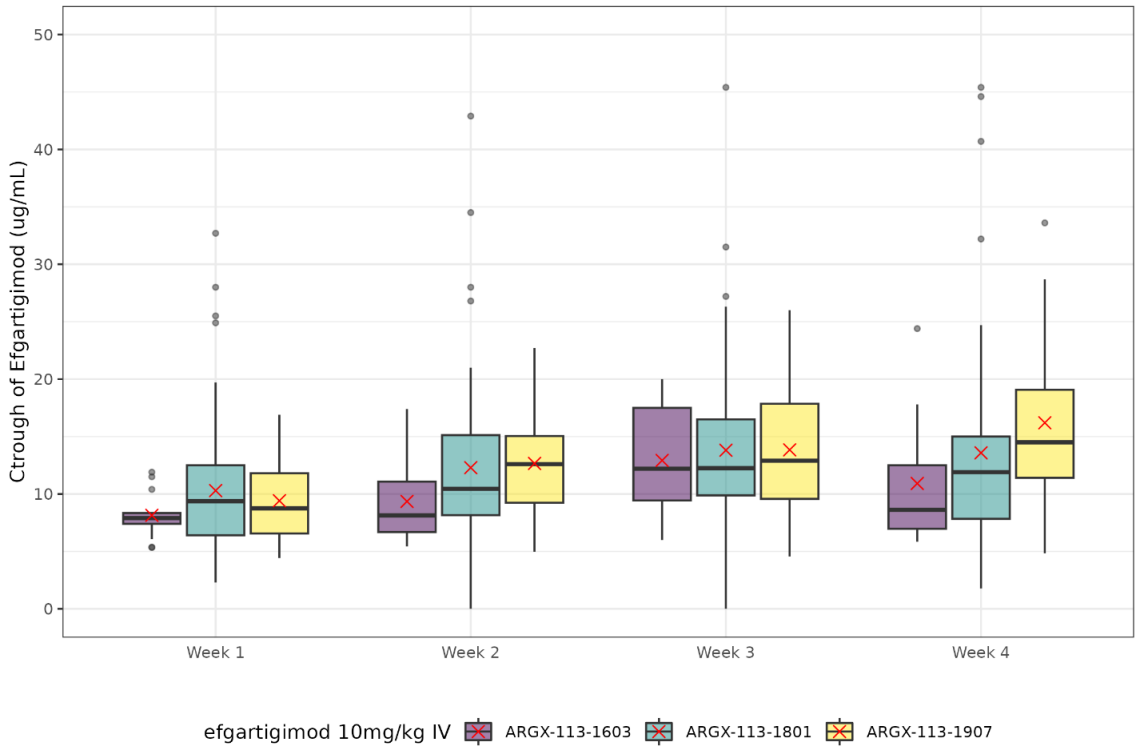
薬物動態

エフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回計 4 回投与後のエフガルチギモドの薬物動態プロファイルの評価で、ITP 被験者と健康被験者でのエフガルチギモドの薬物動態プロファイルが類似していることが示された。

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 C_{trough} 及び C_{max} の値の比較をそれぞれ図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9 に示す。

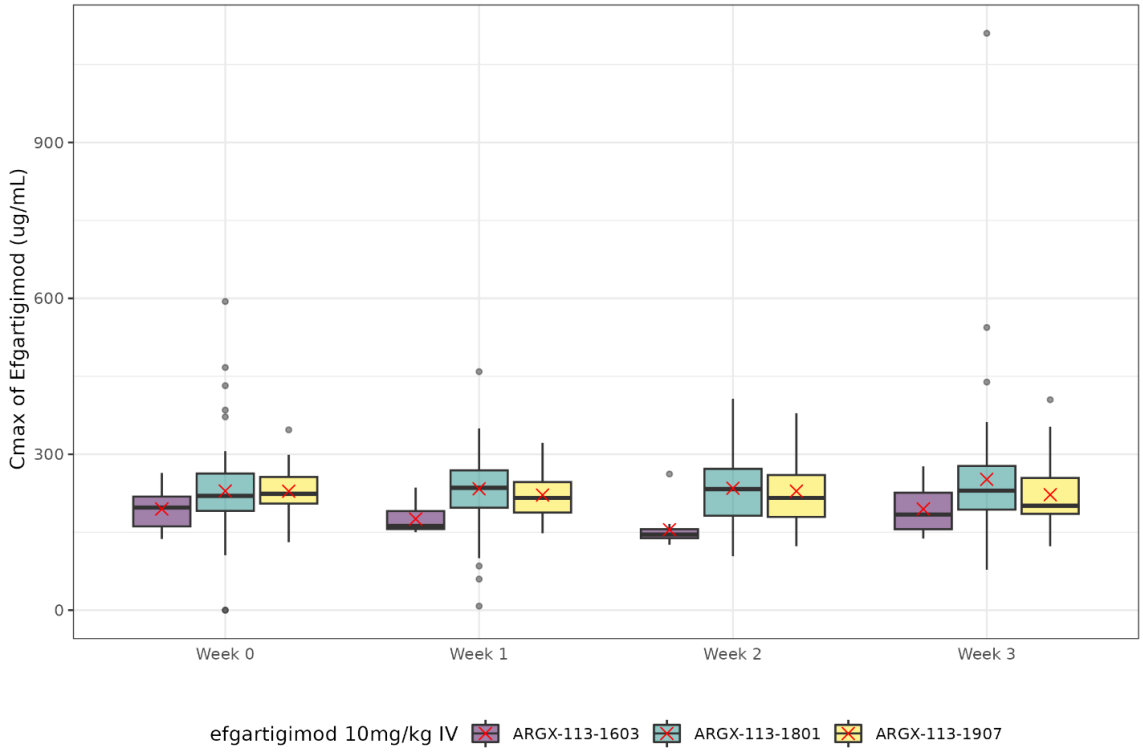
1907 試験での健康被験者（5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5）と 1603 試験及び 1801 試験での ITP 被験者（表 2.7.2-6）とで、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回計 4 回投与後の C_{trough} と C_{max} 値に明確な差はないと考えられる。

図 2.7.2-8　健康被験者及び ITP 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} のボックスプロット



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.8.2a; and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.8.1.1
C_{trough}=serum concentration observed predose at weeks 1, 2, 3, and 4, after administration of efgartigimod IV 10 mg/kg at weeks 0, 1, 2, and 3; ITP=immune thrombocytopenia; IQR=interquartile range; IV=intravenous
Notes: The solid horizontal line is the median; the red symbol is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value within 1.5 IQR of the upper quartile. The gray circles indicate the outliers. One participant in the efgartigimod IV arm of ARGX-113-1801 had a C_{trough} value of 241 µg/mL at week 3, which is not shown.

図 2.7.2-9　健康被験者及び ITP 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{max} のボックスプロット



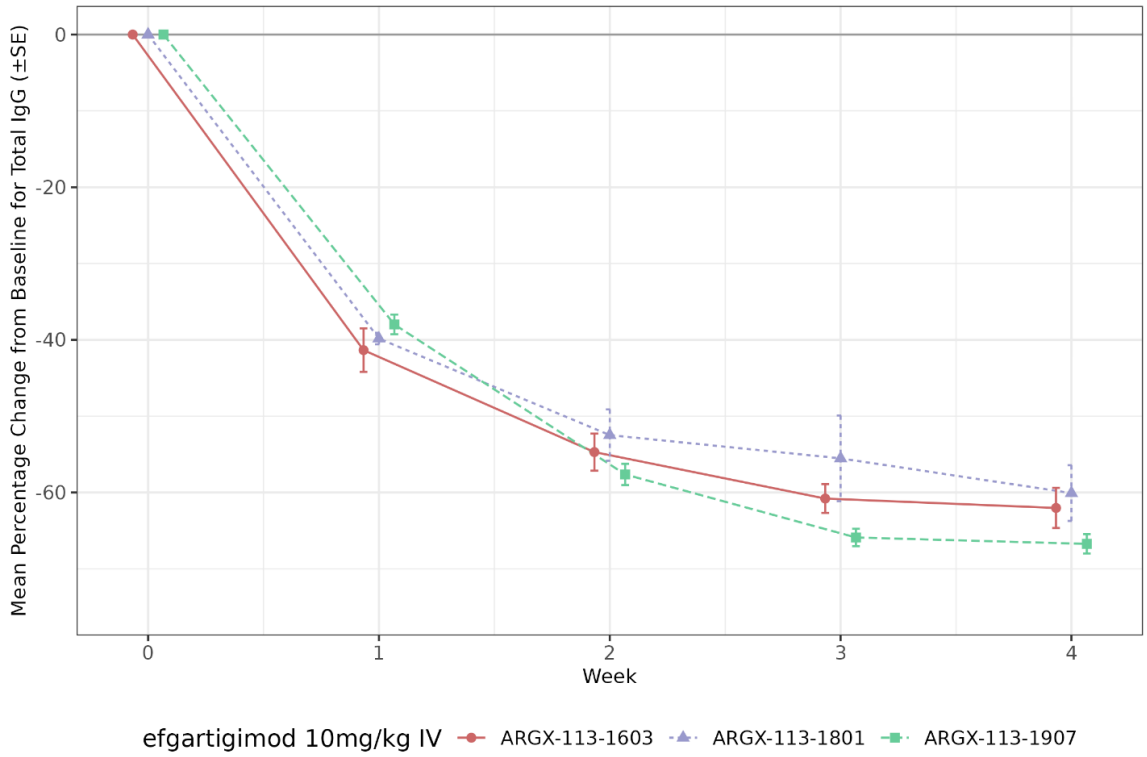
Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.8.2a; and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.8.1.1
C_{max}=maximum observed serum concentration; IQR=interquartile range; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous
Notes: The solid line is the median; the red symbol is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value within 1.5 IQR of the upper quartile. The gray circles indicate the outliers. Week 0 refers to study baseline.

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、CL、V1 及び V2/V3 はモデル間で同程度であり、その差は 6%未満であった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Table 11.1:17）。

薬力学的作用

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、総 IgG 減少の推移は ITP 被験者と健康被験者とで同様であり、最終投与の 1 週間後に最大減少に達した。全試験及び全被験者集団で、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG 減少率は約 60～70%であった（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-10　健康被験者及び ITP 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.3.1; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1a; and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.9.1
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; SE=standard error
Notes: Doses were administered at weeks 0, 1, 2, and 3. Week 0 refers to study baseline.

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（EC_{50}）、k_{out} 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（差は 18%未満で有意ではないと考えられた）（5.3.3.5, Population PK/PD report 21037.ITPIV.1.AM.1, Table 11.1:21）。総 IgG のベースライン値の差は、おそらく健康被験者、gMG 被験者、及び ITP 被験者に用いた生物学的分析法によるものであると考えられる（2.7.1.1.2.2.1）。総 IgG 減少プロファイルは用いた生物学的分析法には依存せず、ITP 被験者、健康被験者、及び gMG 被験者で類似していた。

2.7.2.3.5　個体間変動

1801 試験でのエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときエフガルチギモドの薬物動態の個体間変動の程度は、低いか中程度で、C_{max} の変動係数は 27.3～48.7%の範囲であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.8.2）。

母集団薬物動態解析にて、体重（CL、V1 及び V2/V3 に対する）、eGFR（CL に対する）、及び性別（V1 に対する）が統計学的に有意な共変量であることが同定された。最終薬物動態モデルのパラメータである CL、V1 及び V2/V3 の個体間変動の程度は、低いか中程度であった（変動係数はそれぞれ、16.8%、17.5%及び 25.6%）（表 2.7.2-4）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG 濃度の個体間変動は中程度で、変動係数は 34.2～68.9%の範囲であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.9.1）。

ITP 被験者の総 IgG に対する最終 PK/PD モデルでは、総 IgG のベースライン値及び EC_{50} の変動係数はそれぞれ 24.0%及び 79.1%であった（表 2.7.2-5）。

2.7.2.3.6　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（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。

2.7.2.3.6.1　体重

母集団 PK/PD 解析で、エフガルチギモドの薬物動態に及ぼす体重の影響を評価した。1801 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与を受けた被験者の体重のベースライン値は 36.7～135.9 kg の範囲であった。投与来院時に測定した体重が 120 kg 以上の被験者に対するエフガルチギモドの 1 回あたりの最大総用量は 1200 mg である。

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、絶対用量が体重の増加に伴い増加するため、薬物曝露は CL と投与した絶対用量の両方の影響を受ける。体重が増加すると、絶対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、体重の AUC_{ss} に及ぼす影響は限られていることが予測される。体重の中央値である 77.6 kg の被験者を基準として比較すると、体重が 46.9 kg である被験者（1801 試験での 5 パーセンタイル値）での AUC_{ss} の差は−19.5%（90% CI: −23.2～−15.6%）となり、体重が 113.0 kg の被験者（1801 試験での 95 パーセンタイル値）での AUC_{ss} の差は+17.6%（90% CI: +13.7～+21.7%）となる（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, 7.2.4）。

2.7.2.3.6.2　年齢

1801 試験でエフガルチギモドの投与を受けた ITP 被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 47（19, 85）歳であり、大部分の被験者（87.2%）は 18 歳から 65 歳未満の年齢範囲であった。

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。

2.7.2.3.6.3　性別

1801 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた ITP 被験者の女性と男性の割合は同様であった（それぞれ 54.7%と 45.3%）。

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（90% CI）は 0.93（0.85, 1.02）であった。また、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）。

2.7.2.3.6.4　人種と民族

1801 試験でエフガルチギモドの投与を受けた ITP 被験者 86 名のうち、最も多い人種は白人（93.0%）であった。エフガルチギモド［5 名（5.8%）］又はプラセボ［3 名（6.7%）］の投与を受けたアジア人被験者は、全て日本人（6.1%）であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者 5 名（3.8%）のうち、4 名（4.7%）がエフガルチギモド、1 名（2.2%）がプラセボの投与を受けた。最も多い民族は「非ヒスパニック／非ラテン系」（89.3%）であった。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（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。

2.7.2.3.6.5　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 が中央値の 96.8 mL/min/1.73m^2 である被験者を基準として比較すると、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。また、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 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)。

中等度腎機能障害（6 名）（eGFR 30 mL/min/1.73m^2 以上、60 mL/min/1.73m^2 未満）がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための十分なデータはなかった。1801 試験では高度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する被験者はいなかった。

2.7.2.3.6.6　肝機能障害

臨床試験の選択・除外基準では組み入れ可能であったが、肝機能障害を有する ITP 被験者の組み入れはなかった。したがって、肝機能障害被験者の臨床試験データはなく、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、影響を受ける可能性は低い。

母集団 PK/PD 解析では、肝機能マーカーも共変量として評価した。アルブミン、総ビリルビン、AST、ALP 及び ALT 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の有意性を評価したところ、統計学的有意性はなかった（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, 7.2.2）。

2.7.2.3.7　外因性要因（薬物相互作用）

2.7.2.3.7.1　併用薬が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影響

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、そのため抗体医薬品が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（gMG IV CTD 2.7.2.3.8.1）。

1801 試験の被験者で、継続された併用 ITP 治療薬（治験薬の初回投与日より前に開始し、その後も継続したあらゆる ITP 治療薬を含める）は、副腎皮質ステロイド（26.0%、継続した併用 ITP 治療薬の中で最多）、TPO-RA（22.1%）、及びその他の免疫抑制剤（10.7%）であった。また、新たに併用した ITP 治療薬（治験薬の初回投与後に開始）は、副腎皮質ステロイド（6.1%）、TPO-RA（8.4%）、及びその他の免疫抑制剤（1.5%）であった。

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の影響を、ITP 被験者に関係するカテゴリー（すなわち、副腎皮質ステロイド、TPO-RA、その他の免疫抑制剤など）別に再評価したところ、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 21037.ITPIV.1.AM.1, 7.3.2, 7.3.3）。

2.7.2.3.7.2　エフガルチギモドが併用薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響

エフガルチギモドは、ヒト FcRn に結合する薬剤（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及び抗体誘導体）の薬物動態及び／又は薬力学的作用に影響を及ぼす可能性がある。エフガルチギモドはその作用機序を踏まえると、IVIg を含む治療用 IgG の消失に影響を及ぼすと考えられる。

gMG IV CTD 2.7.2.3.8.2 で説明したように、抗体医薬品をエフガルチギモド IV の最終投与の 2 週間後以降に投与する場合には、抗体医薬品の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に重要な影響は与えないと考えられる。

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 か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 Ig の使用を禁止）。1801 試験の被験者で、レスキュー療法として使用された IVIg（1 g/kg）の免疫調節作用が維持されていたことから、エフガルチギモドは IVIg の使用に影響を及ぼさないと考えられる（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.4.9）。

2.7.2.3.8　用量設定根拠

ITP 患者に対するエフガルチギモド IV の推奨用量は、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、又は週 1 回投与を継続する。体重が 120 kg 以上の患者に推奨される用量は 1 回あたり 1200 mg である。

健康被験者を対象とした 1501 試験の結果では、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を超える静脈内投与用量（25 mg/kg 及び 50 mg/kg）を単回投与したときの総 IgG 減少率に統計学的有意差は認められなかった。さらに、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又は 25 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG 減少率にも統計学的有意差は認められなかった（gMG IV CTD 2.7.2.2.2.1.1）。

1603 試験で、ITP 被験者にエフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与した結果、総 IgG は迅速かつ顕著に減少した。全般的に、5 mg/kg 群より 10 mg/kg 群の方が総 IgG の減少率が大きかった。エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg の短期間の投与により、プラセボ群よりも多くの被験者で血小板数が増加した。さらに、どちらの用量も安全かつ忍容性が良好と考えられ、免疫原性プロファイルに相違はなかった（2.7.2.2.2.1.1）。

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 週間投与での総 IgG の減少のシミュレーションを行った。シミュレーションの結果、26 週間での総 IgG の最大減少率は、5 mg/kg 群で 63%、10 mg/kg 群で 71%であった。また、全期間での AUEC 値は、それぞれ 29306 µg.h/L 及び 34369 µg.h/L であった（5.3.3.5, Population PK/PD report 18 012.Sim.1）。

シミュレーションの結果は 1603 試験の結果と一致し、10 mg/kg 静脈内投与でより大きな薬力学的効果が予測されたため、第 3 相試験でのこの用量の選択が支持された。10 mg/kg を超える用量を投与しても、統計学的により大きな薬力学的効果及び／又は臨床効果は期待できず、最適なリスク・ベネフィット比が得られない可能性があるため、10 mg/kg の用量が妥当と考え選択した。

さらに、承認された適応症である gMG にて、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の安全かつ有効なプロファイルが十分に確立されている。

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）。

ITP 被験者を対象とした第 2 相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、治療反応に基づき、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回投与する投与レジメンとした。1801 試験の結果、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回の連続投与で、良好な安全性プロファイルで、投与開始後 4 週間でほぼ最大の薬力学的効果を発揮し、さらに総 IgG の減少が一定に維持され、統計学的に有意な臨床反応（血小板数の改善）が得られることが示された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR）。

また、2 週に 1 回投与は、1801 試験及び 1803 試験の被験者で、安全かつ忍容性は良好であり（2.7.4.2）、血小板数反応が持続した（2.7.3.3.2.1.5）。

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、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与頻度を週 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。

2.7.2.3.9　日本人での薬物動態及び薬力学的作用

一次性 ITP 被験者を対象として、血小板数と臨床的評価に基づいて、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回、静脈内投与した国際共同第 3 相試験である 1801 試験及びその非盲検継続投与試験である 1803 試験成績で、日本人でのエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用を評価し、外国人の成績と比較した。1801 試験には、8 名の日本人一次性 ITP 被験者が組み入れられ、エフガルチギモド群に 5 名、プラセボ群に 3 名がランダムに割り付けられた。8 名のランダム化された日本人被験者のうち、5 名が 24 週間の治験薬の投与を完了した（エフガルチギモド群 3 名、プラセボ群 2 名）。それら 5 名の被験者が、1803 試験に移行した（2.7.3.3.3.3.1.1）。

日本人／外国人別の部分集団解析の結果は、1801 試験は 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis、1803 試験は 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis に示した。

さらに、1801 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた日本人と外国人での薬物動態及び薬力学的作用の差の可能性について、母集団 PK/PD モデリング解析で評価した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。

2.7.2.3.9.1　薬物動態

2.7.2.3.9.1.1　1801 試験

1801 試験で、薬物動態が評価可能であった日本人被験者は 5 名であった。そのうち 1 名が投与頻度固定期間（Week 16～23）に 2 週に 1 回投与を受けた。

エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回投与したとき［最初の 3 週間と投与頻度固定期間（Week 16～23）］、各投与後の C_{max} 値は同等で、C_{max} の平均値は、外国人集団では 220～254 µg/mL の範囲、日本人集団では 163～251 µg/mL の範囲であった。C_{trough} の平均値は、エフガルチギモド週 1 回投与の最初の 4 週間と投与頻度固定期間（週 1 回投与）を通して一定で、外国人集団では 10.6～17.9 µg/mL、日本人集団では 5.88～11.3 µg/mL の範囲であった。C_{max} 及び C_{trough} の平均値は日本人集団と外国人集団で類似していた。また、それぞれのパラ

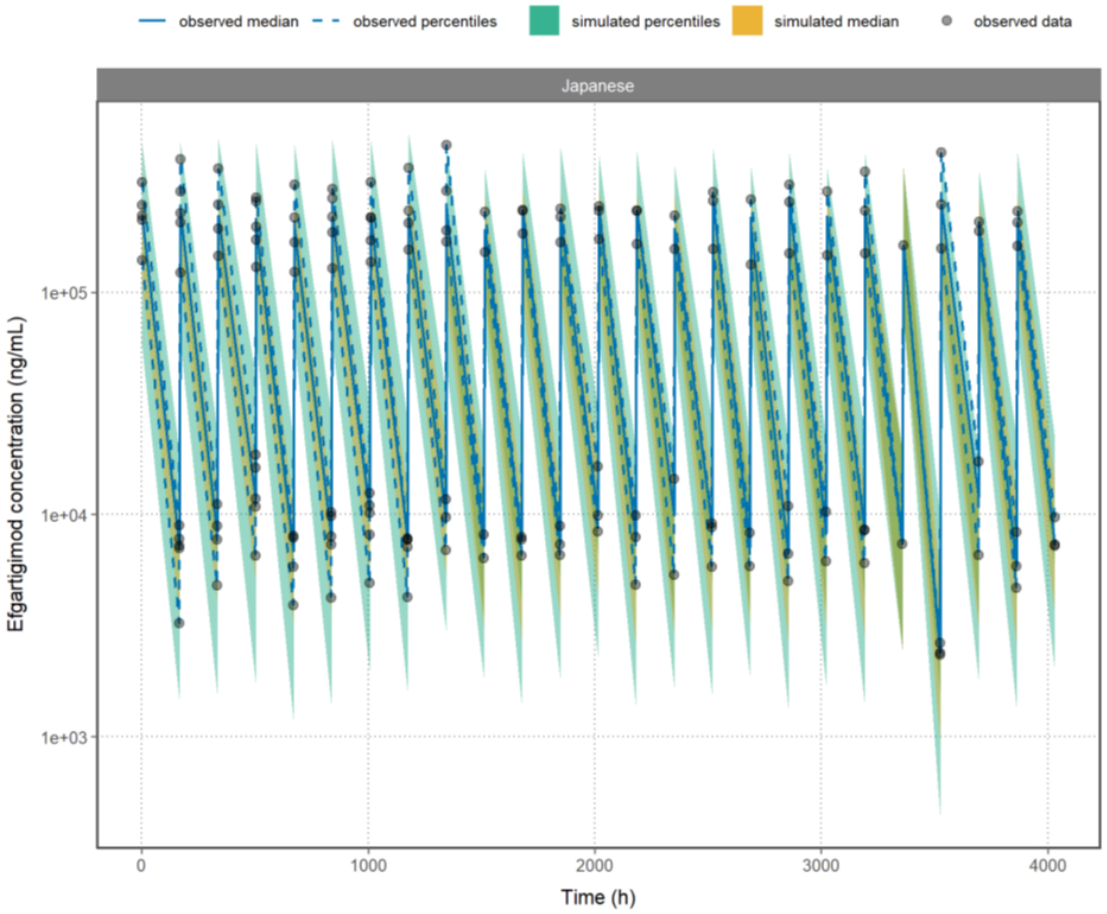
メータの日本人集団の個々の被験者の値は、C_{trough} 及び C_{max} ともに外国人集団の各被験者の値の範囲内であったことから、日本人と外国人での薬物動態に明確な差はないと考えられる（表 2.7.2-12、5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.8.2）。

また、投与頻度固定期間に 2 週に 1 回投与を受けた 1 名の日本人被験者での投与頻度固定期間の C_{max} の範囲は 270～305 µg/mL、C_{trough} の範囲は 2.52～3.10 µg/mL であり、2 週に 1 回投与を受けた外国人集団（9 名）での値と同程度であった。外国人集団での C_{max} の平均値の範囲は 164～395 µg/mL、C_{trough} の平均値の範囲は 2.56～5.80 µg/mL であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.8.2）。

2.7.2.3.9.1.2　母集団薬物動態解析

一次性 ITP 被験者での血清中エフガルチギモド濃度データを用いた母集団薬物動態解析結果に基づいて、日本人と外国人での薬物動態を比較した。全被験者 86 名中 5 名の日本人が含まれる 1801 試験でのデータを用いて最終母集団薬物動態モデルを構築した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1、2.7.2.3.1.2）。日本人でのエフガルチギモド濃度推移に対する visual predictive check を図 2.7.2-11 に示す。実測データの 10、50 及び 90 パーセンタイルとシミュレーションから得られたそれぞれの 95% CI が一致していることから、最終母集団薬物動態モデルは日本人のエフガルチギモド濃度推移の中心傾向とばらつきを記述できていることが確認された。

図 2.7.2-11　1801 試験での日本人被験者のエフガルチギモドの薬物動態に対する Predictive-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:92
CI=confidence interval
Notes: Grey dots represent observations; blue solid line represents observed median; blue dashed lines represent percentiles of observations; yellow area represents CI for the predicted median; green areas represent CIs for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10th-90th percentile). CIs represent a confidence level of 95%.

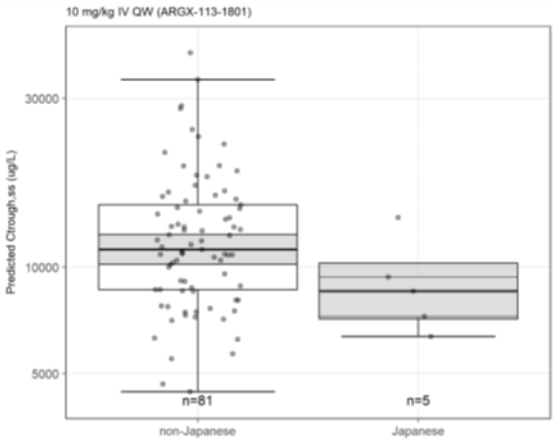
構築した母集団薬物動態モデルに基づき、1801 試験の日本人集団及び外国人集団でのエフガルチギモド 10 mg/kg 週 1 回 24 週間投与をシミュレーションし、1801 試験でエフガルチギモド投与を受けた日本人（5 名）及び外国人被験者（81 名）での定常状態での $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} を予測した。日本人集団での予測値は全て、外国人集団での予測値の範囲内であった。

日本人集団及び外国人集団の予測 $C_{trough,ss}$ の中央値はそれぞれ 8.55（90% CI: 7.05, 10.05） µg/mL 及び 11.22（90% CI: 10.10, 12.34） µg/mL、予測 $C_{max,ss}$ の中央値はそれぞれ 197（90% CI: 172, 223） µg/mL 及び 230（90% CI: 222, 237) µg/mL、予測 AUC_{ss} の中央値はそれぞれ 4780（90% CI: 4584, 4975） µg·h/mL 及び 6186（90% CI: 5860, 6513）µg·h/mL であった（表 2.7.2-12）。日本人集団の曝露量（AUC_{ss}）が外国人集団よりわずかに低かったことは、主に体重の違いに起因すると考えられる（日本人での体重は外国人と比較して 39.3%軽かった）。体重が同程度の日本人と外国人とでエフガルチギモドの AUC_{ss} 値は同程度であった（図 2.7.2-13）。体重は CL の統計的に有意な共変量となった。体重に基づく用量設定では、

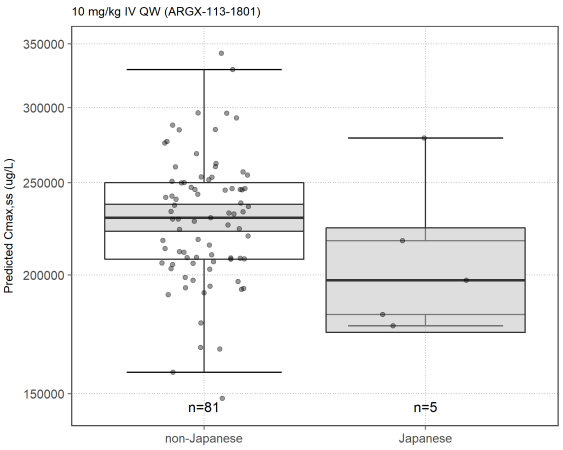
CL に対する体重の中程度の影響を打ち消す方向に作用する。CL に対するアロメトリック係数が 1 未満（0.569）であることから、エフガルチギモドの曝露量に対する体重の最終的の影響は、体重が軽いほどエフガルチギモドの曝露量は減少すると考えられる。

図 2.7.2-12　最終母集団薬物動態モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回投与したときの予測 $C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の比較（1801 試験）

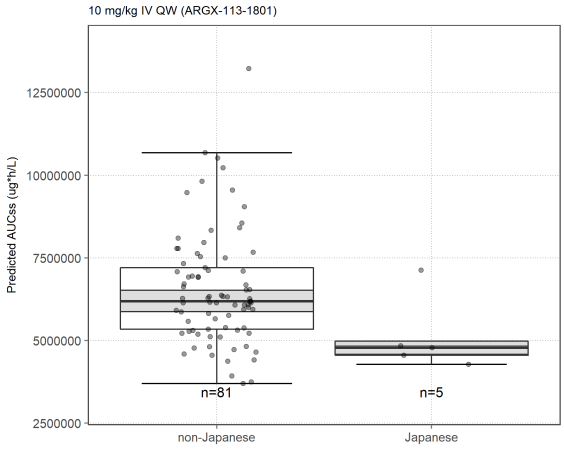
$C_{trough,ss}$



$C_{max,ss}$



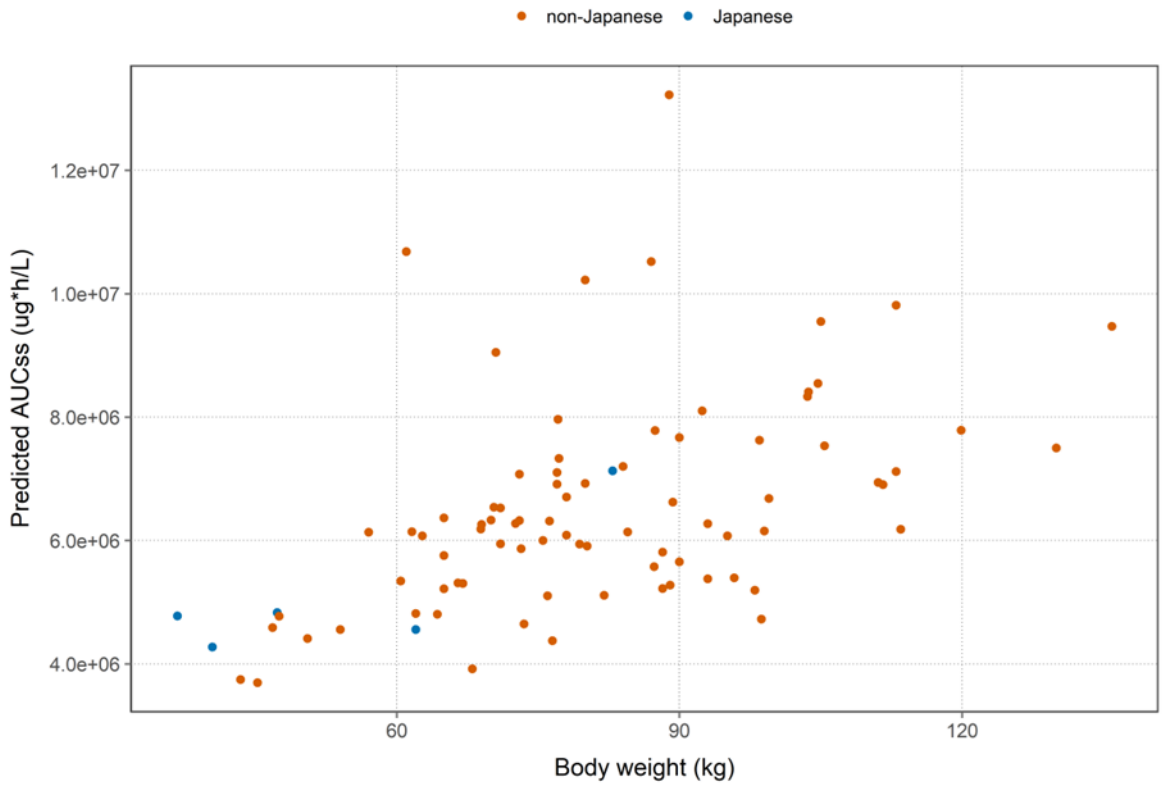
AUC_{ss}



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:94, Figure 11.2:95, and Figure 11.2:96
AUC_{ss}=area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum serum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=serum concentration predose at steady state; IV=intravenous; QW=once-weekly
Notes: Whiskers (Black bars) represent range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range (IQR) of the upper quartile; box represents range between lower and upper quartile; box width reflects number of observations;

notches represent 95% CI of the median; black horizontal line represents median; grey dots represent outliers (individual values outside of whiskers); blue dots represent individual observations.

図 2.7.2-13　最終母集団薬物動態モデルによる日本人及び外国人での体重とエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回投与したときの予測 AUC_{ss} の関係（1801 試験）



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 7.4:5
AUC_{ss}=area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state; IV=intravenous

2.7.2.3.9.2　薬力学的作用

2.7.2.3.9.2.1　1801 試験

総 IgG

薬力学的効果（総 IgG）が評価可能であった日本人被験者は、エフガルチギモド群で 5 名、プラセボ群で 3 名であった。日本人集団及び外国人集団のベースラインでの総 IgG の平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群でそれぞれ 8.296（0.4408）g/L 及び 10.380（0.3577）g/L、プラセボ群ではそれぞれ 9.250（0.1229）g/L 及び 10.545（0.3593）g/L であり、日本人と外国人とで大きな差は認められなかった（表 2.7.2-13、5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.9.1）。

エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与したときの、総 IgG の減少率の推移は、日本人集団と外国人集団とで同様であった。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、日本人集団で 35.8（3.14）%、外国人集団で 40.1（0.76）%であった。その後の週 1 回の投与ごとに総 IgG は更に減少し、Week 4（4 回目の投与の 1 週間後）で減少率がほぼ最大となった。Week 4 での総 IgG の平均減少率（標準誤差）は、日本人集団で 61.8（1.33）%、外国人集団で 60.0（3.89）%であった。

Week 4 から Week 15 までの投与頻度は、Week 16 から Week 23 の投与頻度固定期間に入るまで、血小板数に基づき週 1 回又は 2 週に 1 回のどちらかに変更することを可能とした。Week 4 から Week 15 まで継続的に投与頻度を変更できる条件下で、週 1 回又は 2 週に 1 回の投与頻度で投与を受けた被験者の総 IgG 濃度のベースラインからの平均減少率は、日本人及び外国人集団ともに 60%超を維持した。

投与頻度固定期間中、週 1 回投与を受けた被験者での総 IgG 濃度の平均減少率は、両集団ともに 60%超を維持した。またプラセボ群では、日本人及び外国人集団ともに平均総 IgG 濃度のベースラインからの有意な変化は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.9.1）。

投与頻度固定期間に 2 週に 1 回投与を受けた日本人 1 名での投与頻度固定期間（Week 16～23）の総 IgG のベースラインからの減少率は 56.5～64.0%であり、2 週に 1 回投与を受けた外国人 9 名での総 IgG の減少率（平均減少率 58.2～65.7%）と大きな差は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.9.1）。

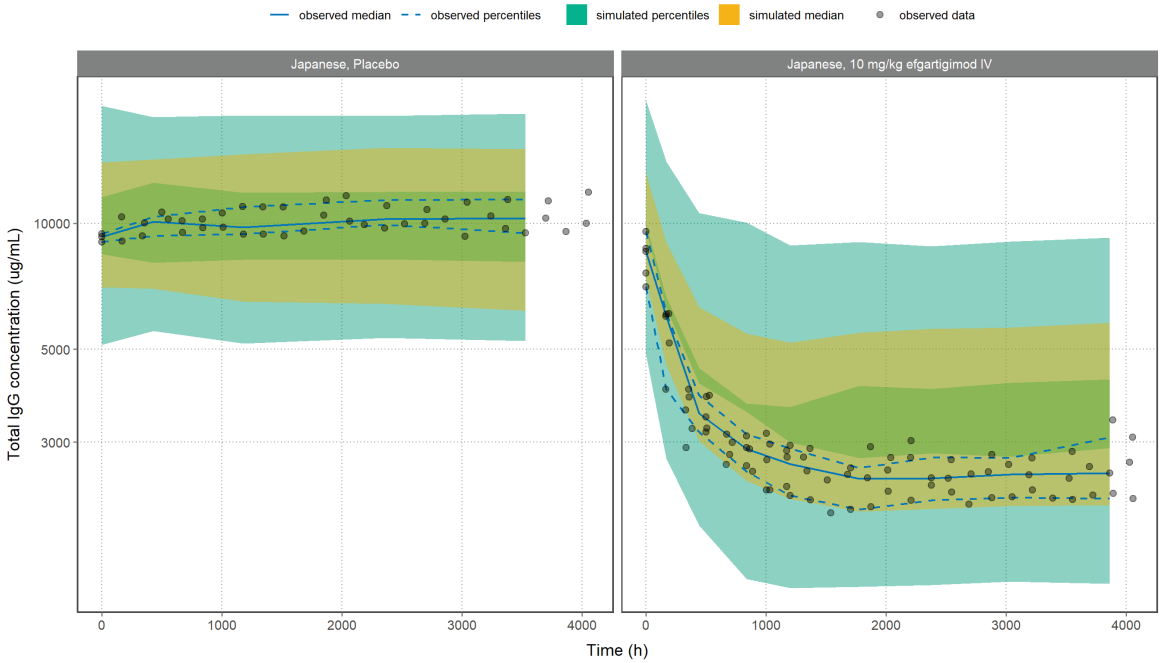
2.7.2.3.9.2.2　1803 試験（中間解析 1）

1801 試験でエフガルチギモド群であった 3 名（EFG-EFG 群）、プラセボ群であった 2 名（PBO-EFG 群）の合計 5 名の日本人が、1803 試験に移行した。EFG-EFG 群の 3 名の Week 4 から Week 51 での総 IgG の 1801 試験ベースラインからの減少率は、57.1～73.4%の範囲であった。PBO-EFG 群の 2 名でも同様の結果であり、Week 4 から Week 35 までの総 IgG の 1803 試験ベースラインからの減少率は、62.9～73.3%の範囲であった。EFG-EFG 群及び PBO-EFG 群ともに、全ての日本人被験者で、評価期間を通して総 IgG の減少を維持した（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.7.2）。

2.7.2.3.9.2.3　母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD 解析の手法により、日本人と外国人の薬力学的作用（総 IgG）を比較した。全被験者 131 名中 8 名の日本人が含まれる 1801 試験でのデータを用いて最終母集団 PK／総 IgG モデルを構築した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1、2.7.2.3.1.2）。日本人集団での総 IgG 濃度推移に対する visual predictive check を図 2.7.2-14 に示す。最終母集団 PK／総 IgG モデルでの日本人被験者数が少なく、予測区間が広いものの、実測データの 10、50 及び 90 パーセンタイルとシミュレーションから得られたそれぞれの 95% CI が一致しており、最終母集団 PK／総 IgG モデルは、エフガルチギモド群及びプラセボ群ともに、日本人被験者の総 IgG 推移の中心傾向とばらつきを示していることが確認できた。このことから、国際共同第 3 相試験データを用いて構築した最終母集団 PK／総 IgG モデルは、日本人一次性 ITP 被験者の総 IgG 濃度推移についても適切に記述できることが確認された。

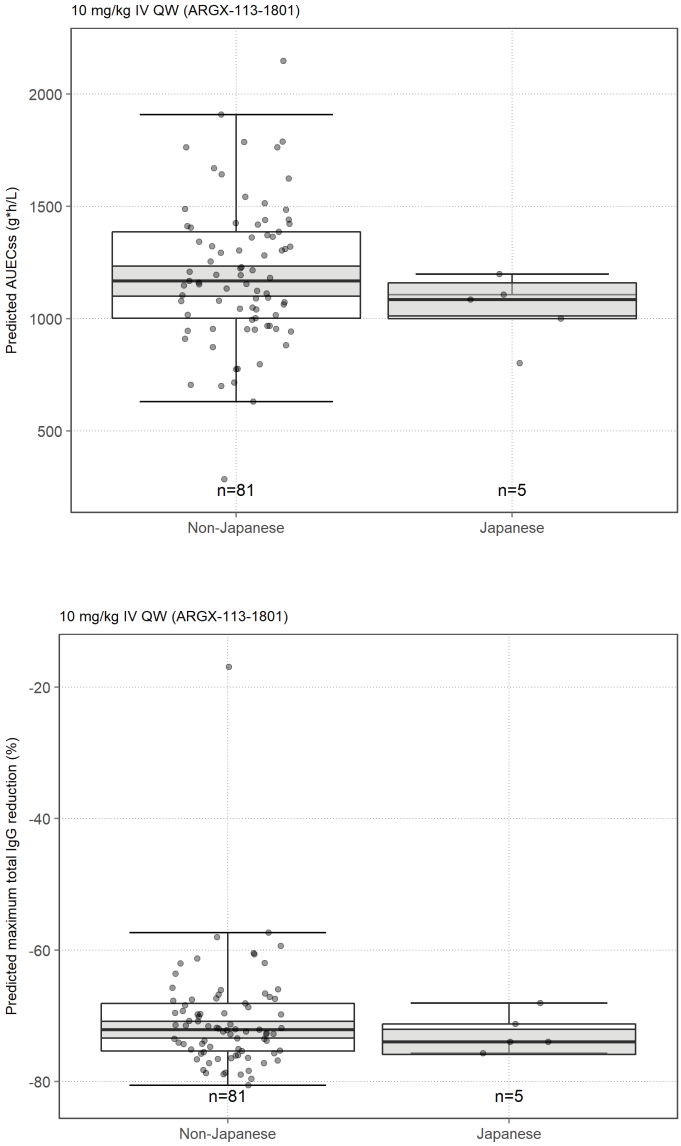
図 2.7.2-14　1801 試験で日本人 ITP 被験者にプラセボ又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの総 IgG 濃度推移に対する Predicted-Corrected Visual Predictive Check



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:94
CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous
Notes: Grey dots represent observations; blue solid line represents observed median; blue dashed lines represent percentiles of observations; yellow area represents CI for the predicted median; green areas represent CIs for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10th-90th percentile). CIs represent a confidence level of 95%.

最終母集団 PK／総 IgG モデルに基づき、1801 試験で、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回投与したときの定常状態での投与間隔（1 週間）での $AUEC_{ss}$ 予測値及びベースラインからの総 IgG の予測最大減少率を推定し、日本人／外国人別に集計した（図 2.7.2-15）。日本人集団及び外国人集団の推定 $AUEC_{ss}$ の中央値（90% CI）は、それぞれ 1086（1011, 1160） g·h/L 及び 1167（1100, 1235） g·h/L、推定最大総 IgG 減少率の中央値（90% CI）は、それぞれ 74.0（72.0, 75.9）%及び 72.1（70.8, 73.4）%であった。日本人と外国人の $AUEC_{ss}$ 及び最大総 IgG 減少率に差は認められず、日本人集団での予測値は、全て外国人集団での予測値の範囲内であった。

図 2.7.2-15　最終母集団 PK／総 IgG モデルによる日本人と外国人での投与間隔（1 週間）での $AUEC_{ss}$ 予測値及びベースラインからの総 IgG の予測最大減少率の比較（1801 試験）



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 21 037.ITPIV.1.AM.1, Figure 11.2:98 and Figure11.2:99
AUECss=the area under the effect curve at steady state; IgG=immunoglobulin γ; IV=intravenous; PK=pharmacokinetic(s); QW=once weekly
Notes: Whiskers (Black bars) represent range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range (IQR) of the upper quartile; box represents range between lower and upper quartile; box width reflects number of observations; notches represent 95% CI of the median; black horizontal line represents median; grey dots represent outliers (individual values outside of whiskers); blue dots represent individual observation.

2.7.2.3.9.3　結論

1801 試験（2.7.2.3.9.1.1）及び母集団薬物動態解析（2.7.2.3.9.1.2）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（2.7.2.3.9.2.1）及び母集団 PK/PD 解析（2.7.2.3.9.2.3）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。

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）。

以上より、用法・用量設定根拠を含め、国際共同第 3 相試験で得られた結果は日本人に対しても適用可能と判断した。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

ITP 被験者を対象とした臨床試験（1603 試験、1801 試験及び 1803 試験）の免疫原性の結果は、ADA 及び中和抗体の発現割合及び保有割合で説明する。1801 試験及び 1803 試験で ADA 陽性が確認されたサンプルは中和抗体活性の分析を行った。エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に及ぼすエフガルチギモドに対する ADA の影響を評価した。さらに、1801 試験及び 1803 試験でエフガルチギモド IV を投与した ITP 被験者の臨床免疫原性データに関する統合解析を実施した（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI）。

主要試験である 1801 試験で、130 名中 5 名（3.8%）の被験者で、ベースラインでエフガルチギモドに結合する抗体が検出された。エフガルチギモド群での ADA の発現割合及び保有割合は低かった（それぞれ、3.5%及び 4.7%）。エフガルチギモド群では 3 名の被験者が ADA 陽性であり、そのうち 2 名は治験薬投与による抗体陽性、1 名は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う抗体陽性に分類された。

プラセボ群及びエフガルチギモド群ともに、ベースラインで中和抗体は検出されなかった。エフガルチギモド群で評価可能であった 85 名の被験者のうち、84 名（98.8%）の被験者が中和抗体陰性であり、1 名（1.2%）の被験者が中和抗体陽性であった。この被験者は、Week 28（フォローアップ期）で中和抗体が検出され、ベースライン陰性―ベースライン後陽性と分類された。全般的に、中和抗体の発現割合及び保有割合は低かった。エフガルチギモド群で、中和抗体発現割合は 1.2%、保有割合は 1.2%であった。

1801 試験及び 1803 試験（中間解析 1）の安全性解析集団の統合エフガルチギモド IV 免疫原性データを用いた統合解析を実施した。全エフガルチギモド群 124 名のうち、121 名（97.6%）で ADA が評価可能であった。3 名（2.4%）の被験者は、ベースライン後のサンプルがなかったため評価不能であった。評価可能であった被験者のベースラインサンプルは、118 名（97.5%）で陰性であり、3 名（2.5%）で抗体が検出された。

エフガルチギモド群で評価可能であった被験者 121 名のうち、116 名（95.9%）の被験者は ADA 陰性と分類され、2 名（1.7%）は治験薬投与により影響されない ADA と分類された。5 名（4.1%）は ADA 陽性と分類され、そのうち 4 名（3.3%）は治験薬投与による ADA、1 名（0.8%）は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う ADA と分類された。全般的に、総エフガルチギモド群での ADA の発現割合及び保有割合は低かった。ADA 発現割合は 4.1%、保有割合は 5.8%であった。

1 名（0.8%）の被験者が、中和抗体陽性、ベースライン陰性―ベースライン後陽性と分類された。全般的に、総エフガルチギモド群での中和抗体の発現割合及び保有割合は低かった。中和抗体発現割合は 0.8%、保有割合は 0.8%であった。

1801 試験及び 1803 試験の日本人集団で、ベースライン及び治験薬投与後ともに ADA が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.10.1、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.8.1）。

結論として、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に対する既存の抗体、治験薬投与による ADA、治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う ADA、及び中和抗体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。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2-6　ITP 被験者でのエフガルチギモドの薬物動態

Study	Treatment	Week	Multiple dose PK parameters of efgartigimod							
			C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	
			n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Median (min, max)	n	Mean (SD)
ARGX-113-1603	5 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	5.26 (2.47)	12	128 (49.2)	12	2.46 (2.05, 2.52)	12	4528 (1239)
		W1	13	5.85 (2.02)	13	123 (54.0)	13	2.47 (2.00, 2.50)	13	4719 (1755)
		W2	13	7.04 (2.78)	13	95.6 (27.4)	13	2.50 (2.08, 2.50)	13	4460 (1462)
		W3	13	6.27 (3.04)	13	122 (37.8)	13	2.50 (2.20, 3.17)	13	4887 (1325)
	10 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	8.14 (2.07)	12	195 (40.0)	12	2.38 (2.13, 2.85)	12	8299 (1737)
		W1	12	9.35 (3.76)	12	176 (27.2)	11	2.38 (1.98, 2.50)	11	7420 (844)
		W2	11	12.9 (4.90)	12	155 (35.6)	12	2.36 (2.08, 2.50)	10	7226 (1601)
		W3	11	10.9 (5.72)	11	195 (45.7)	10	2.38 (2.13, 2.50)	11	8491 (1695)
ARGX-113-1801	10 mg/kg QW	W0	…	NA	79	229 (83.0)	…	NA	…	NA
		W1	68	10.3 (5.75)	79	231 (72.4)	…	NA	…	NA
		W2	66	12.3 (7.14)	72	235 (63.9)	…	NA	…	NA
		W3	63	17.4 (29.5)	76	252 (123)	…	NA	…	NA
		W16	52	11.9 (7.23)	54	233 (58.7)	…	NA	…	NA
		W17	50	12.0 (7.72)	52	231 (61.3)	…	NA	…	NA
		W18	49	12.7 (7.65)	52	242 (57.7)	…	NA	…	NA
		W19	47	12.8 (8.71)	48	228 (94.7)	…	NA	…	NA
		W20	41	16.7 (29.9)	46	219 (64.5)	…	NA	…	NA
		W21	41	12.8 (7.87)	47	232 (51.4)	…	NA	…	NA
		W22	49	12.1 (7.67)	51	228 (67.0)	…	NA	…	NA
		W23	45	12.5 (8.35)	45	245 (101)	…	NA	…	NA

表 2.7.2-6　ITP 被験者でのエフガルチギモドの薬物動態（続き）

Study	Treatment	Week	Multiple dose PK parameters of efgartigimod							
			C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-168h} (µg.h/mL)	
			n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Median (min, max)	n	Mean (SD)
ARGX-113-1801	10 mg/kg Q2W	W16	2	5.80 (4.71)	3	281 (66.6)	…	NA	…	NA
		W17	5	2.79 (0.486)	6	234 (47.2)	…	NA	…	NA
		W18	3	2.71 (1.91)	2	203 (26.2)	…	NA	…	NA
		W19	4	2.91 (0.753)	5	371 (287)	…	NA	…	NA
		W20	3	2.56 (1.71)	4	192 (18.6)	…	NA	…	NA
		W21	4	3.19 (1.34)	5	264 (46.0)	…	NA	…	NA
		W22	4	2.57 (1.46)	4	164 (8.18)	…	NA	…	NA
		W23	5	3.03 (0.922)	5	229 (38.1)	…	NA	…	NA

Source:　Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.8.2a; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.8.2
AUC_{0-168h}=area under the concentration-time curve from time zero to 168 h; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=serum concentration observed predose; ITP=immune thrombocytopenia; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic(s); QW=once weekly; Q2W=once every other week; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach C_{max}; W=week
Note: Week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-7　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの総 IgG の減少

Study	Treatment	Week	n	Total IgG (µg/mL) Mean (SE)	% Reduction from baseline Mean (SE)
ARGX-113-1603	5 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	9915 (888)	NA
		W1	13	6134 (390)	36.0 (2.80)
		W2	13	4799 (433)	51.1 (2.84)
		W3	12	4788 (346)	53.4 (3.03)
		W4	12	4330 (229)	57.2 (2.69)
	10 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	10582 (1422)	NA
		W1	13	6190 (923)	41.3 (2.85)
		W2	12	4863 (758)	55.6 (2.43)
		W3	11	4528 (802)	60.8 (1.89)
		W4	10	4535 (732)	60.2 (2.78)
ARGX-113-1801	10 mg/kg QW	W0	80	10249 (341)	NA
		W1	83	6176 (237)	39.8 (0.75)
		W2	79	4880 (324)	52.5 (3.36)
		W3	80	4178 (322)	55.5 (5.61)
		W16	55	3501 (222)	66.2 (1.84)
		W17	54	3631 (260)	65.9 (1.94)
		W18	54	3825 (366)	61.0 (5.96)
		W19	50	3752 (271)	61.9 (4.12)
		W20	47	3609 (231)	63.4 (3.12)
		W21	49	3797 (249)	61.5 (3.31)
		W22	53	3756 (252)	63.7 (2.66)
		W23	47	3696 (282)	63.9 (3.05)
		W24	40	4979 (765)	51.5 (7.33)
	10 mg/kg Q2W	W0	80	10249 (341)	NA
		W16	3	4217 (852)	62.1 (4.31)
		W17	6	3340 (325)	65.3 (2.09)
		W18	3	4333 (532)	60.3 (3.84)
		W19	5	3468 (520)	64.2 (4.05)
		W20	4	4083 (366)	60.5 (4.86)
		W21	5	3766 (604)	62.0 (3.96)
		W22	3	4583 (680)	58.2 (4.40)
		W23	5	3724 (592)	62.4 (3.91)
		W24	9	3938 (398)	64.9 (2.76)

表 2.7.2-7　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの総 IgG の減少（続き）

Study	Treatment	Week	n	Total IgG (µg/mL) Mean (SE)	% Reduction from baseline Mean (SE)
ARGX-113-1803	10 mg/kg QW (efgartigimod-efgartigimod group)	W0	59	5005 (665)	51.6 (6.61)
		W4	58	3719 (250)	64.4 (1.61)
		W7	53	3815 (283)	60.8 (4.07)
		W11	49	3992 (314)	59.4 (4.36)
		W15	41	4055 (342)	60.0 (2.62)
		W19	38	3779 (292)	61.9 (2.04)
		W23	36	3694 (257)	63.5 (1.68)
		W27	37	3851 (237)	60.6 (1.89)
		W31	30	3607 (257)	61.1 (2.09)
		W35	29	4157 (390)	55.2 (5.39)
		W39	23	3769 (337)	57.6 (5.72)
		W43	17	3449 (277)	62.1 (3.04)
		W47	15	3503 (290)	59.8 (4.97)
		W51	13	3327 (258)	61.7 (3.85)
	10 mg/kg QW (placebo-efgartigimod group)	W0	38	10649 (539)	NA
		W4	34	3383 (195)	67.1 (1.44)
		W7	33	3881 (429)	63.4 (3.56)
		W11	24	3304 (198)	67.6 (2.17)
		W15	18	3903 (407)	64.3 (3.51)
		W19	15	4495 (435)	59.4 (2.71)
		W23	14	4050 (235)	63.5 (2.71)
		W27	17	4263 (510)	59.5 (4.96)
		W31	16	3929 (284)	62.7 (2.94)
		W35	15	3866 (346)	63.8 (2.67)
		W39	9	3460 (391)	68.1 (3.65)
		W43	8	4254 (335)	63.9 (4.52)
		W47	8	3924 (543)	62.6 (5.62)
		W51	3	3367 (822)	69.1 (1.09)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1a; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.9.1; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.7.2
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; n=number of participants for whom the level of total IgG was reported; NA=not applicable; QW=once weekly; Q2W=once every other week; SD=standard deviation; SE=standard error; W=week
Notes: For study ARGX-113-1803, precent reduction in total IgG from ARGX-113-1801 baseline is presented for the efgartigimod-efgartigimod group; the precent reduction in total IgG from ARGX-113-1803 baseline is presented for the placebo-efgartigimod group. SE derived as SD/$\sqrt{n}$. Week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-8　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG1 の減少

Study	Treatment	Week	n	IgG1 (µg/mL) Mean (SE)	% Reduction from baseline Mean (SE)
ARGX-113-1603	5 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	5477 (372)	NA
		W1	13	3570 (251)	34.5 (2.53)
		W2	12	2649 (212)	51.1 (2.93)
		W3	12	2388 (125)	57.5 (2.31)
		W4	12	2361 (136)	58.2 (2.20)
	10 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	6027 (767)	NA
		W1	13	3304 (441)	45.0 (1.69)
		W2	12	2507 (361)	59.2 (2.81)
		W3	11	2188 (346)	66.3 (1.96)
		W4	10	2344 (362)	63.0 (3.03)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1a
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; QW=once-weekly; SD=standard deviation; SE=standard error; W=week
Notes: SE derived as SD/$\sqrt{n}$; week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-9　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG2 の減少

Study	Treatment	Week	n	IgG2 (µg/mL) Mean (SE)	% Reduction from baseline Mean (SE)
ARGX-113-1603	5 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	5366 (706)	NA
		W1	13	3982 (520)	25.6 (2.40)
		W2	13	3204 (399)	39.4 (2.60)
		W3	12	2593 (384)	52.4 (2.99)
		W4	12	2409 (345)	55.0 (2.77)
	10 mg/kg QW double-blind Treatment period	W0	13	5252 (505)	NA
		W1	13	3477 (350)	34.0 (1.30)
		W2	12	2625 (280)	49.3 (2.05)
		W3	11	2172 (239)	59.2 (1.98)
		W4	11	2055 (235)	60.8 (2.52)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1a
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; QW=once weekly; SD=standard deviation; SE=standard error; W=week
Notes: SE derived as SD/$\sqrt{n}$; week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-10　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG3 の減少

Study	Treatment	Week	n	IgG3 (µg/mL) Mean (SE)	% Reduction from baseline Mean (SE)
ARGX-113-1603	5 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	538 (62.6)	NA
		W1	13	334 (41.2)	38.3 (2.59)
		W2	12	251 (29.7)	52.8 (2.84)
		W3	12	227 (24.2)	56.9 (2.51)
		W4	12	235 (30.2)	56.0 (3.30)
	10 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	642 (112)	NA
		W1	13	320 (55.4)	50.1 (2.61)
		W2	12	279 (46.5)	56.8 (4.93)
		W3	11	260 (46.5)	62.4 (3.81)
		W4	10	273 (49.9)	56.2 (5.02)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1a
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; QW=once-weekly; SD=standard deviation; SE=standard error; W=week
Notes: SE derived as SD/$\sqrt{n}$; week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-11　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの IgG4 の減少

Study	Treatment	Week	n	IgG4 (µg/mL) Mean (SE)	% Reduction from baseline Mean (SE)
ARGX-113-1603	5 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	238 (39.7)	NA
		W1	13	186 (34.5)	24.1 (2.40)
		W2	12	152 (29.6)	37.4 (3.04)
		W3	12	140 (27.0)	43.0 (2.50)
		W4	12	140 (27.7)	43.4 (2.51)
	10 mg/kg QW double-blind treatment period	W0	13	253 (63.8)	NA
		W1	13	169 (43.0)	33.3 (1.76)
		W2	12	130 (38.8)	46.0 (2.04)
		W3	11	122 (35.7)	53.2 (2.60)
		W4	11	134 (40.0)	49.9 (3.60)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.6.1a
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; QW=once-weekly; SD=standard deviation; SE=standard error; W=week
Notes: SE derived as SD/$\sqrt{n}$; week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-12　ITP 被験者でのエフガルチギモドの日本人／外国人別の薬物動態

Study	Treatment	Week	Multiple dose PK parameters of efgartigimod							
			Japanese				Non-Japanese			
			C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)	
			n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
ARGX-113-1801	10 mg/kg QW	W0	…	NA	5	222 (47.6)	…	NA	74	230 (85.1)
		W1	5	6.53 (2.40)	5	247 (83.6)	63	10.6 (5.84)	74	230 (72.1)
		W2	4	8.03 (3.22)	4	223 (62.8)	62	12.6 (7.24)	68	235 (64.4)
		W3	4	10.7 (3.22)	5	212 (62.6)	59	17.9 (30.4)	71	254 (126)
		W16	2	7.03 (1.36)	2	192 (61.5)	50	12.1 (7.31)	52	235 (58.6)
		W17	2	9.65 (6.58)	2	203 (75.0)	48	12.1 (7.81)	50	232 (61.4)
		W18	2	8.12 (2.38)	2	211 (75.0)	47	12.9 (7.75)	50	243 (57.5)
		W19	2	7.71 (1.12)	2	219 (96.9)	45	13.0 (8.84)	46	229 (95.6)
		W20	1	7.39	1	163	40	17.0 (30.2)	45	220 (64.6)
		W21	1	7.70	2	251 (131)	40	13.0 (7.93)	45	232 (48.6)
		W22	2	11.3 (5.24)	2	198 (14.1)	47	12.2 (7.80)	49	229 (68.1)
		W23	2	5.88 (1.71)	2	168 (8.49)	43	12.8 (8.41)	43	249 (102)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.8.2
C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=serum concentration observed predose; ITP=immune thrombocytopenia; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; QW=once weekly; W=week
Note: Week 0 refers to study baseline.

表 2.7.2-13　ITP 被験者にエフガルチギモドを反復投与したときの日本人／外国人別の IgG の減少

				Japanese			Non-Japanese	
				Total IgG (µg/mL)	% Reduction from baseline		Total IgG (µg/mL)	% Reduction from baseline
Study	Treatment	Week	n	Mean (SE)	Mean (SE)	n	Mean (SE)	Mean (SE)
ARGX-113-1801	10 mg/kg QW	W0	5	8296 (441)	NA	75	10380 (358)	NA
		W1	5	5322 (367)	35.8 (3.14)	78	6231 (250)	40.1 (0.76)
		W2	5	3694 (188)	55.2 (2.15)	74	4960 (344)	52.3 (3.60)
		W3	5	3340 (341)	59.5 (3.83)	75	4234 (342)	55.2 (6.02)
		W16	2	2270 (160)	71.9 (0.33)	53	3547 (228)	66.0 (1.91)
		W17	2	2310 (80)	71.4 (0.69)	52	3682 (267)	65.7 (2.01)
		W18	2	2365 (125)	70.7 (0.17)	52	3881 (378)	60.6 (6.19)
		W19	2	2335 (25)	71.0 (1.39)	48	3811 (279)	61.5 (4.29)
		W20	1	2200	71.1	46	3640 (234)	63.2 (3.19)
		W21	2	2580 (450)	68.3 (3.70)	47	3849 (256)	61.2 (3.45)
		W22	2	2515 (335)	69.0 (2.32)	51	3805 (259)	63.5 (2.76)
		W23	2	2365 (165)	70.8 (0.32)	45	3755 (291)	63.6 (3.19)
		W24	2	2350 (210)	71.0. (0.89)	48	5089 (793)	50.7 (7.62)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.9.1
IgG=immunoglobulin γ; ITP=immune thrombocytopenia; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; QW=once-weekly; SD=standard deviation; SE=standard error; W=week
Notes: SE derived as SD/$\sqrt{n}$; week 0 refers to study baseline.

2.7.2.6　参考文献

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

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.

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

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.

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.

目次

2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　緒言 4
2.7.3.1.2　一次性 ITP に対するエフガルチギモド IV の臨床的有効性を評価した臨床試験の概要 4
2.7.3.1.3　試験デザインに関する考察 8
2.7.3.1.4　有効性の評価及び指標 9
2.7.3.1.4.1　有効性を示すための解析の記述 10
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1　1801 試験（第 3 相） 12
2.7.3.2.1.1　被験者集団 12
2.7.3.2.1.2　有効性の結果 13
2.7.3.2.1.3　患者報告アウトカム及び QOL の測定 18
2.7.3.2.2　1803 試験（第 3 相、1801 試験の非盲検継続投与試験）中間解析 1 19
2.7.3.2.2.1　被験者集団 19
2.7.3.2.2.2　有効性の結果 20
2.7.3.2.2.3　患者報告アウトカム及び QOL の測定 23
2.7.3.2.3　1603 試験（第 2 相、補助的試験） 23
2.7.3.2.3.1　被験者集団 23
2.7.3.2.3.2　有効性の結果 24
2.7.3.2.3.3　QOL 評価 24
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.3.1　試験対象集団 24
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 28
2.7.3.3.2.1　血小板数 28
2.7.3.3.2.2　出血性イベント 33
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 33
2.7.3.3.3.1　1801 試験（第 3 相） 33
2.7.3.3.3.2　1603 試験（第 2 相、補助的試験） 39
2.7.3.3.3.3　日本人集団の結果 39
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 44
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 45
2.7.3.5.1　1801 試験（第 3 相） 45
2.7.3.5.2　1803 試験（第 3 相、1801 試験の非盲検継続投与試験）中間解析 1 45
2.7.3.6　付録 46
2.7.3.7　参考文献 58

表目次

表 2.7.3-1　ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の有効性を評価した臨床試験の概要.....5
表 2.7.3-2　被験者の人口統計学的特性（SAF）.....12
表 2.7.3-3　1801 試験：IWG 基準による血小板数反応のレスポンダー（FAS）.....18
表 2.7.3-4　二重盲検試験 1801 試験及び 1603 試験：人口統計学的及び他のベースライン特性の比較（SAF）.....26
表 2.7.3-5　1801 試験及び 1803 試験：病勢コントロール期間（血小板数≥50×10^9/L）－週数の割合（FAS）.....29
表 2.7.3-6　1801 試験：層別因子及び部分集団別の病勢コントロール（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数（全被験者、FAS）.....36
表 2.7.3-7　被験者の人口統計学的特性－日本人／外国人別（SAF）.....39
表 2.7.3-8　ベースラインの疾患特性－日本人／外国人別（SAF）.....40
表 2.7.3-9　1801 試験：慢性 ITP 被験者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 に血小板数 50×10^9/L 以上）－日本人／外国人別（FAS-Chronic）..41
表 2.7.3-10　ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を裏付ける臨床試験の概要46
表 2.7.3-11　ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を裏付ける臨床試験の結果49

図目次

図 2.7.3-1　1801 試験：累積週数別の病勢コントロールの基準を達成した被験者の割合（FAS-Chronic）.....14
図 2.7.3-2　1801 試験：血小板数のベースラインからの変化量の推移（全被験者）－MMRM（FAS）.....17
図 2.7.3-3　1801 試験及び 1803 試験：血小板数の 1801 試験のベースラインからの変化量の推移（全被験者）.....30
図 2.7.3-4　1801 試験及び 1803 試験：エフガルチギモドの初回投与から最初に 2 週に 1 回投与へ変更するまでの期間.....32
図 2.7.3-5　1801 試験：層別因子及び部分集団別の持続的血小板数反応（≥50×10^9/L、Week 19～24）のレスポンダー（全被験者、FAS）.....34

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
ASH	American Society of Hematology	米国血液学会
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod／エフガルチギモド	Efgartigimod alpha	エフガルチギモド　アルファ
efgartigimod IV／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
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale	－
FACT-Th6	Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia 6-Item Version	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IA	interim analysis	中間解析
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
ITP-BAT	ITP-specific bleeding assessment tool	－
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量療法
IWG	International Working Group on ITP	－
MMRM	mixed models for repeated measures	－
PBO	placebo	プラセボ
PP	per protocol	治験実施計画書に適合した
Q1	first quartile	第 1 四分位数
Q3	third quartile	第 3 四分位数
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SF-36	36-Item Short Form Survey	－
TPO-RA	thrombopoietin receptor agonist	トロンボポエチン受容体作動薬
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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。

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　緒言

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。

2.7.3.1.2　一次性 ITP に対するエフガルチギモド IV の臨床的有効性を評価した臨床試験の概要

ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性は、表 2.7.3-1 に示す 3 試験により裏付けられた。

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、ITP 被験者を対象に実施されたエフガルチギモド IV の最初の試験であった。本試験で有効性を示唆する結果が得られたことから、治験依頼者は主要な第 3 相試験（1801 試験）を実施し、その結果 ITP に対するエフガルチギモド IV の主要な有効性が示された。さらに、実施中の 1801 試験の継続投与試験である非盲検試験（1803 試験）により、エフガルチギモド IV の長期の有効性及び安全性を評価した。本申請には、1803 試験の中間解析 1（IA1）のデータが含まれる。IA1 は、2022 年 9 月 28 日をデータカットオフ日とし、データカットオフ日までにエフガルチギモド IV の投与を受けた全被験者が含まれた。

この臨床的有効性の概要では、1801 試験の結果を最初に示す。1801 試験は、血小板数反応に基づき週 1 回又は 2 週に 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与したときのエフガルチギモド IV 10 mg/kg の ITP 患者に対する有効性を示すための主要な試験としてデザインされた。補足的な試験の有効性の結果は、1801 試験のデータの後に示す。

ITP 被験者を対象としたこれらのエフガルチギモドの臨床試験の一覧表を表 2.7.3-10 に示し、これらの試験の主要な結果の概要を表 2.7.3-11 に示す。

試験結果の全体は、個々の治験総括報告書（CSR）（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR）に示した。薬物動態及び薬力学的作用のデータは臨床薬理の概要（モジュール 2.7.2）に、これらの試験に関する安全性情報は臨床的安全性の概要（モジュール 2.7.4）にそれぞれ示した。エフガルチギモド IV の免疫原性評価の結果は、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI）に示した。

ITP を適応症とした申請を裏付けるエフガルチギモド IV の全臨床試験の一覧表を 5.2 に示した。

表 2.7.3-1　ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の有効性を評価した臨床試験の概要

	ARGX-113-1801 **第 3 相試験**	**ARGX-113-1803** **第 3 相継続試験**	**ARGX-113-1603** **第 2 相試験**
状況	完了 最後の被験者の完了日： 2022 年 2 月 3 日	実施中 IA1 データカットオフ日： 2022 年 9 月 28 日（生物学的分析データは 2022 年 8 月 10 日）	完了 最後の被験者の完了日： 2019 年 4 月 9 日
デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	1801 試験の非盲検継続投与	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照とそれに続く非盲検投与期
試験期間	最長 31 週間	最長 4 年と 8 週間	最長 26 週間の主試験とこれに続く最長 1 年間の非盲検投与期間
用法・用量	・エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回、3 週間投与（計 4 回の投与）。 ・続いて、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回又は 2 週に 1 回投与（被験者の血小板数に基づく）をさらに 12 週間投与。 ・続いて、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを、前の 12 週間の投与の終了時点（又は被験者が最後に治験薬の投与を受けた来院時）に被験者が受けていたものと同じレジメンで、さらに 8 週間投与。	エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を、1801 試験終了時と同じ投与スケジュールで継続。投与スケジュールは、週 1 回又は 2 週に 1 回投与のいずれかとした（被験者の血小板数に基づき調節）。	・main study（二重盲検比較期）では、エフガルチギモド IV（5 mg/kg 又は 10 mg/kg）又はプラセボを週 1 回、3 週間投与（計 4 回投与） ・最長 1 年間 [a]の非盲検投与期では、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回、3 週間投与（計 4 回投与）の投与サイクル

	ARGX-113-1801 **第 3 相試験**	**ARGX-113-1803** **第 3 相継続試験**	**ARGX-113-1603** **第 2 相試験**
解析対象被験者数	・エフガルチギモド IV 10 mg/kg： N=86（日本人 5） ・プラセボ：N=45（日本人 3）	・エフガルチギモドーエフガルチギモド：N=63[b]（日本人 3） ・プラセボーエフガルチギモド：N=38[c]（日本人 2） ・Total：N=101[d]（日本人 5）	・エフガルチギモド IV 5 mg/kg：N=13 ・エフガルチギモド IV 10 mg/kg：N=13 ・プラセボ：N=12
試験対象集団	・ランダム化の 3 ヵ月以上前に一次性 ITP の診断を受けた成人被験者[e] ・スクリーニング時とベースライン時に測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L 未満 ・過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがあり、かつ以下のいずれかに該当する - 治験実施計画書で規定された併用 ITP 治療を 1 種類以上、ランダム化の 4 週間以上前から一定の用量及び投与頻度で受けている - 併用 ITP 治療を実施中でない場合、過去に ITP 治療を 2 種類以上受けたことがある	1801 試験から 1803 試験に移行した被験者	・ASH 基準に基づき ITP の診断を受けた成人被験者 ・平均血小板数が 30×10^9/L 未満で、スクリーニング前 4 週間以内に大出血がない[f] ・スクリーニング前 4 週間以上、一定の用量と投与頻度で ASH 及び IWG のガイドラインに基づいた ITP に対する標準治療を受けている[g]
主要目的	慢性 ITP 被験者を対象とし、持続的血小板数反応を指標として、エフガルチギモドの有効性をプラセボと比較し評価する（持続的血小板数反応とは、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 以上を達成と定義）	成人の一次性 ITP 被験者を対象として、エフガルチギモド IV の長期安全性を評価する	成人の一次性 ITP 被験者を対象として、エフガルチギモド IV の短期及び長期の安全性と忍容性を評価する
試験評価項目			
主要評価項目	持続的血小板数反応（定義：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）が認められた慢性 ITP 被験者の割合	有害事象の発現割合と重症度、バイタルサイン及び臨床検査値の評価	有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、ECG パラメータ、身体所見異常及び臨床検査値のベースラインからの変化
有効性評価	主要な副次評価項目： ・慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール期間の週数（定義：規定の 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） ・全被験者（慢性 ITP 及び持続性 ITP）を対象とし	副次評価項目： ・病勢コントロール期間の割合（定義：試験期間中に血小板数 50×10^9/L 以上となった週数の割合） ・全般的血小板数反応（定義：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）が認めら	副次評価項目： ・初回奏効（試験期間中のいずれかの時点で血小板数が 30×10^9/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）を示した被験者の頻度及び割合 ・血小板数のベースライン値からの平均変化量

	ARGX-113-1801 第 3 相試験	ARGX-113-1803 第 3 相継続試験	ARGX-113-1603 第 2 相試験
	た持続的血小板数反応（定義：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）が認められた被験者の割合 ・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の発現及び重症度 ・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 その他の副次評価項目： ・全般的血小板数反応（定義：24 週間の治験薬投与期間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）が認められた被験者の割合 ・病勢コントロール期間週数（定義：Week 12 までに血小板数 50×10^9/L 以上となった累積週数） ・全般的血小板数反応（定義：Week 12 まで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）が認められた被験者の割合 ・各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量 ・効果発現までの期間（定義：2 回連続で血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間） ・レスキュー療法実施率：1 ヵ月あたりのレスキュー療法の回数 ・規定の 24 週間の治験薬投与期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した累積週数 ・ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者を対象として規定の 24 週間の治験薬投与期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースライ	れた被験者の割合 ・各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量 ・1801 試験から移行時の血小板数が 30×10^9/L 未満の被験者を対象とした、効果発現までの期間（定義：2 回連続で血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間） ・試験期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合 ・1803 試験のベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であった被験者を対象として、試験期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合 ・エフガルチギモドを初めて投与された被験者を対象として： - 持続的血小板数反応（定義：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）が認められた被験者の割合 - 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 ・WHO スケールによる出血性イベントの発現及び重症度 ・レスキュー療法実施率（回数／被験者／月） ・併用 ITP 治療の減少	・試験期間中のいずれかの時点で、完全奏効、奏効又は不変を示した被験者の頻度及び割合 [h)] ・初回奏効までの期間：治験薬投与開始時から完全奏効又は奏効を示すまでの期間 ・奏効期間：完全奏効又は奏効を示した時点から完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間 ・血小板数 50×10^9/L 以上に改善した被験者の頻度及び割合：試験期間のいずれかの時点で、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加 ・レスキュー療法が必要となった被験者の頻度及び割合 ・WHO 出血スケール及び ITP-BAT の SMOG index による全般的な出血症状評価

	ARGX-113-1801 **第 3 相試験**	**ARGX-113-1803** **第 3 相継続試験**	**ARGX-113-1603** **第 2 相試験**
	ンから 20×10^9/L 超増加した累積週数 追加の探索的解析： ・IWG complete response が認められた被験者の割合 ・IWG response が認められた被験者の割合 ・IWG initial response が認められた被験者の割合		
QOL 評価項目	・SF-36 ・FACIT-Fatigue ・FACT-Th6	・SF-36 ・FACIT-Fatigue ・FACT-Th6	・SF-36 ・FACT-Th6
薬力学的評価項目	総 IgG、IgG サブタイプ及び抗血小板抗体濃度の変化	総 IgG の変化	総 IgG、IgG サブタイプ、IgA、IgD、IgE 及び IgM の変化

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR
ECG=心電図; IgA=免疫グロブリン A; IgD=免疫グロブリン D; IgE=免疫グロブリン E; IgM=免疫グロブリン M; N=被験者数; SMOG=skin, visible mucosae, and organs, with gradation of severity

a) 1603 試験で、被験者は次の場合に追加の投与サイクルを受けることができた：(1) 前回の（再）投与サイクル期間中に、治験薬初回投与日に測定した血小板数の 2 倍以上の血小板数を達成した場合、ただし、これを 2 回以上の連続する時点（2 回の測定の間に 1 日以上、最大 7 日空ける）に確認し、4 週間以上のフォローアップ期を含む治験薬投与期間に測定している；(2) 前回の投与サイクルで 3 回以上の治験薬投与を受け、フォローアップ期が 4 週間以上である場合；(3) 前回の投与サイクルと同じ標準治療を受けていた場合（用量及び投与頻度の増加は可、標準治療の変更や中止は不可）; (4) 再発した場合（すなわち、血小板数が 30×10^9/L 未満に減少するか又は 30×10^9/L に一度も達することなく 30×10^9/L 未満が続いており、出血がない）。
b) 1803 試験のエフガルチギモドーエフガルチギモド群（EFG-EFG 群）は、1801 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg を、1803 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた被験者を指す。
c) 1803 試験のプラセボーエフガルチギモド群（PBO-EFG 群）は、1801 試験でプラセボを、1803 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた被験者を指す。
d) 1803 試験の「Total 群」は、EFG-EFG 群と PBO-EFG 群の合計。
e) 1801 試験では ITP の診断は以下により裏付けられた：(1) ASH の診断基準に従った診断が文書で確認され、かつ血小板減少症の他の病因が認められない；(2) 以前に ITP に対する治療（TPO-RA を除く）に反応したことがある。
f) 1603 試験では、スクリーニング期間中の 1 日以上の間隔を空けた 2 回の測定で、平均血小板数が 30×10^9/L 未満であり、かついずれの測定値も 35×10^9/L を超えていないこととした。
g) 1603 試験では、標準治療として、経口コルチコステロイド、認められている経口免疫抑制剤、TPO-RA、「経過観察」（状態を注意深くモニタリングするが、症状が出現又は変化するまで治療を控えることと定義）のいずれか又はそれらの組合せを可能とした。
h) 1603 試験では：(1)「完全奏効」は 7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 100×10^9/L で、出血症状がないことと定義した；(2)「奏効」は 7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 30×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超に増加し、出血症状がないことと定義した；(3)「不変」は血小板数が 30×10^9/L 未満又はベースライン値の 2 倍未満又は出血症状があることと定義した。

2.7.3.1.3　試験デザインに関する考察

本文書に含まれる試験の臨床的特徴の概要を表 2.7.3-1 に示した。各試験デザインの詳細については、各試験の CSR（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR 及び 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR）に示した。

1603 試験は、二重盲検、プラセボ対照、proof-of-concept 試験であり、米国血液学会（ASH）の基準（Neunert, 2019）により ITP と確定診断され、平均血小板数 30×10^9/L 未満で、かつスクリーニング前 4 週間以内に重大な出血性イベントが認められない被験者を対象とした。被験者は、ASH 及び International Working Group on ITP（IWG）のガイドラインに基づく ITP の標準治療を一定の用量及び投与頻度でスクリーニング前 4 週間以上受けていることとした（表 2.7.3-1 参照）。本試験では、エフガルチギモド IV を週 1 回 3 週間、計 4 回投与により、臨床効果が認められた。これらの結果及び PK/PD モデリング解析に基づき、1801 試験及び 1803 試験の試験デザインを決定した。

1801 試験は二重盲検プラセボ対照試験であり、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、平均血小板数 30×10^9/L 未満の成人の一次性 ITP 被験者を対象とした。被験者は、2:1 の比でエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与（エフガルチギモド群）又はプラセボ投与（プラセボ群）にランダム化された。本試験では、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。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。1803 試験では、エフガルチギモド IV の投与を継続した被験者の長期データ及び、1801 試験でのプラセボ投与後に新たにエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者 38 名の有効性評価が得られた。

1801 試験の主要評価項目及び 4 つの主要な副次評価項目のうち 3 つは、血小板数に基づく評価基準により、ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を評価した。この血小板数に基づく評価基準は、ITP の治療効果の客観的な尺度であり、一般的に認められているマーカーであった。さらに、出血徴候及び出血は ITP の主な臨床症状であり、一般的に血小板数低値に関連することから、WHO スケールによる出血性イベントの発現の解析により有効性を評価した。追加解析として、出血性イベントが認められないことが評価に含まれている IWG 基準による血小板数反応の解析により、有効性を評価した。また、バリデートされた質問表である SF-36、FACT-Th6 及び FACIT-Fatigue（Signorovitch, 2011）を用いて QOL を探索的に評価した。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）。

ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の推奨用法・用量の選択に関する考察を臨床薬理の概要（2.7.2.3.8）に示した。体重 120 kg 以上の被験者には、1 回あたりの最大投与量 1200 mg を投与した。最大投与量を裏付けるデータの詳細は、gMG IV CTD 2.7.2.3.7.1 に示した。

2.7.3.1.4　有効性の評価及び指標

有効性のパラメータ及び解析の詳細な説明は、各試験の統計解析計画書（SAP）に示した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Appendix 16.1.9、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Appendix 16.1.9 及び 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Appendix 16.1.9 参照）。

これらの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。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）。

また、バリデートされた質問表である SF-36、FACT-Th6 及び FACIT-Fatigue を用いて QOL を探索的に評価した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Appendix 16.1.1、5.3.5.1, ARGX-113-1801 protocol v6.0, Section 7.8 を参照）。

2.7.3.1.4.1　有効性を示すための解析の記述

2.7.3.1.4.1.1　1801 試験（第 3 相）

本試験の主要目的は、慢性 ITP 被験者を対象とし、持続的血小板数反応を指標として、エフガルチギモド IV の有効性をプラセボと比較し評価することであった。持続的血小板数反応とは、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 以上を達成と定義した。

本試験の主要評価項目は、持続的血小板数反応が認められた慢性 ITP 被験者の割合とした。

Week 19～24 に持続的血小板数反応が得られなかった被験者、及び持続的血小板数反応が得られる前に以下の主要な中間事象のいずれかが生じた被験者はノンレスポンダーとした：

- 効果不十分により Week 24 までに治験薬投与を中止した（例：3 回を超えるレスキュー療法の実施）
- 有害事象により治験薬投与を中止した
- Week 12 以降にレスキュー療法を受けた
- ベースラインと比較して併用 ITP 治療の用量及び／又は投与頻度が増加した、又は Week 12 以降に新たな治療を開始した

主要評価項目は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、脾臓摘出術の既往（あり vs なし）、ベースライン時の併用 ITP 治療（あり vs なし）及びベースラインの血小板数カテゴリー（15×10^9/L 未満 vs 15×10^9/L 以上）による層別解析を実施した。

主要な副次評価項目については、以下の階層順序に従って検定を実施した：

1. 慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール期間の週数（定義：規定の 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）。
2. 全被験者（慢性 ITP 及び持続性 ITP）を対象とした持続的血小板数反応（定義：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）が認められた被験者の割合。
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の発現及び重症度。
4. 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。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、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（順序は上記リストの番号のとおり）。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。詳細は SAP を参照（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Appendix 16.1.9, Section 4.1.3.1）。

持続的血小板数反応及び全般的血小板数反応に関連する全ての副次評価項目は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、主要評価項目と同じ解析を実施した。

有効性評価のその他の副次評価項目を以下に示す：

- 全般的血小板数反応（定義：24 週間の治験薬投与期間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）が認められた被験者の割合
- 病勢コントロール期間週数（定義：Week 12 までに血小板数 50×10^9/L 以上となった累積週数）
- 全般的血小板数反応（定義：Week 12 まで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）が認められた被験者の割合
- 各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量
- 効果発現までの期間（定義：2 回連続で血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間）
- 規定の 24 週間の治験薬投与期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した累積週数
- ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者を対象として規定の 24 週間の治験薬投与期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した累積週数
- レスキュー療法実施率（回数／被験者／月）

有効性評価の追加の探索的解析（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Appendix 16.1.9, Section 4.1.2.4）を以下に示す：

- IWG complete response［定義：7 日間以上間隔を空けた連続する 2 回以上の来院で、血小板数 100×10^9/L 以上、かつ出血性イベントがない（WHO Grade 0）］が認められた被験者の割合。
- IWG response［定義：7 日間以上間隔を空けた連続する 2 回以上の来院で、血小板数 30×10^9/L 以上、かつ血小板数がベースラインから 2 倍に増加、かつ出血性イベントがない（WHO Grade 0）］が認められた被験者の割合。
- IWG initial response（定義：Visit 5 の時点で、血小板数 30×10^9/L 以上、かつ血小板数がベースラインから 2 倍に増加）が認められた被験者の割合。

2.7.3.1.4.1.2　1803 試験（第 3 相 1801 試験の非盲検継続投与試験）

本試験の主要目的は、成人一次性 ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の長期投与時の安全性を評価することである（2.7.4 参照）。IA1 のデータカットオフ時点での全般的な血小板数反応及び出血性イベントに対するエフガルチギモド IV の効果を 2.7.3.2.2 に示す。

2.7.3.1.4.1.3　1603 試験（第 2 相、補助的試験）

本試験の主要目的は、ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の短期及び長期の安全性及び忍容性を評価することであった（2.7.4 参照）。また、有効性評価項目として血小板数反応及び出血性イベントも評価した。要約を 2.7.3.2.3 に示す。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項には、ITP 患者に対するエフガルチギモド IV の有効性に関する情報を得た個々の試験の要約を示す。これらの試験の一覧表を表 2.7.3-10 に示す。また、ITP 被験者を対象とした個々の試験の薬力学的作用の結果は 2.7.2.2.2.1 に示した。

これらの試験の主要な結果の概要を表 2.7.3-11 に示す。試験結果の全体は、個々の CSR（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR 及び 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR）に示す。

2.7.3.2.1　1801 試験（第 3 相）

2.7.3.2.1.1　被験者集団

被験者の内訳、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の解析の詳細を 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 10.1 及び 10.4 に示した。

計 131 名の被験者が 2:1 の比でエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与又はプラセボ投与にランダム化された：エフガルチギモド群 86 名、プラセボ群 45 名。24 週間の投与期を完了した被験者は 96 名（73.3%）で、内訳はエフガルチギモド群 64 名（74.4%）及びプラセボ群 32 名（71.1%）であった。試験を完了した被験者は 106 名（80.9%）で、内訳はエフガルチギモド群 67 名（77.9%）及びプラセボ群 39 名（86.7%）であった。

試験を完了した被験者のうち、エフガルチギモド群の 67 名中 63 名（94.0%）及びプラセボ群の 39 名中 38 名（97.4%）が 1803 試験に移行した。

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。安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-2 に要約する。

ベースライン時の疾患特性の大部分で両投与群間に顕著な差は認められなかった。ベースラインの血小板数の中央値は 17×10^9/L であった。血小板数が 15×10^9/L 未満であった被験者の割合は、エフガルチギモド群（43.0%）がプラセボ群（55.6%）より低かった。

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。

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。

表 2.7.3-2　被験者の人口統計学的特性（SAF）

	Efgartigimod (N=86)	**Placebo (N=45)**	**All participants (N=131)**
Age, years			
n	86	45	131
Mean (SD)	46.9 (16.55)	51.7 (17.93)	48.6 (17.12)
Median (min, max)	47.0 (19, 85)	55.0 (18, 82)	47.0 (18, 85)
Age category, n (%)			

	Efgartigimod (N=86)	Placebo (N=45)	All participants (N=131)
18 to <65 Years	75 (87.2)	32 (71.1)	107 (81.7)
65 to <75 Years	7 (8.1)	8 (17.8)	15 (11.5)
≥75 Years	4 (4.7)	5 (11.1)	9 (6.9)
Sex at birth, n (%)			
Female	47 (54.7)	24 (53.3)	71 (54.2)
Male	39 (45.3)	21 (46.7)	60 (45.8)
Weight, kg			
n	86	45	131
Mean (SD)	80.18 (20.226)	74.16 (17.488)	78.11 (19.474)
Median (min, max)	77.60 (36.7, 135.9)	71.00 (45.8, 119.3)	76.40 (36.7, 135.9)
Weight category, n (%)			
<50 kg	7 (8.1)	2 (4.4)	9 (6.9)
50 to <75 kg	28 (32.6)	24 (53.3)	52 (39.7)
75 to <120 kg	49 (57.0)	19 (42.2)	68 (51.9)
≥120 kg	2 (2.3)	0	2 (1.5)
Race, n (%)			
Asian	5 (5.8)	3 (6.7)	8 (6.1)
White	80 (93.0)	41 (91.1)	121 (92.4)
Not Reported	0	1 (2.2)	1 (0.8)
Other	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Ethnicity, n (%)			
Japanese	5 (5.8)	3 (6.7)	8 (6.1)
Hispanic or Latino	4 (4.7)	1 (2.2)	5 (3.8)
Not Hispanic or Latino	77 (89.5)	40 (88.9)	117 (89.3)
Not Reported	0	1 (2.2)	1 (0.8)
Region, n (%)			
United States	6 (7.0)	1 (2.2)	7 (5.3)
Japan	5 (5.8)	3 (6.7)	8 (6.1)
EU/EEA/EFTA	35 (40.7)	22 (48.9)	57 (43.5)
Rest of the world	40 (46.5)	19 (42.2)	59 (45.0)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.1.2.1.1
EU=European Union; EEA=European Economic Area; EFTA=European Free Trade Association; max=maximum; min=minimum; N=number of participants per arm; n (for categorical data)=number of participants in a category; n (for continuous data)=number of participants with data; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per arm in the safety analysis set, excluding missing values.

2.7.3.2.1.2　有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1　有効性の主要評価項目

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）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.2.1）。治験実施計画書に適合した（PP）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。

補足的な解析として、慢性 ITP 被験者を対象に治療方針ストラテジーに基づく解析を実施した。すなわち、主要な中間事象の発現の有無にかかわらず、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を持続的血小板数反応のレスポンダーとした（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.2.3）。この解析では、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（18 名、23.1%）がプラセボ群（2 名、5.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0210；Cochran-Mantel-Haenszel 検定；両側 p 値）。

異なる欠測データの補完法（主要な中間事象以外の理由による欠測値は全て血小板数 50×10^9/L 未満で補完）の影響を評価するため、慢性 ITP 被験者を対象とした持続的血小板数反応のレスポンダーの感度分析を実施した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.2.4）。結果は主解析と一致していた。

2.7.3.2.1.2.2　有効性の主要な副次評価項目

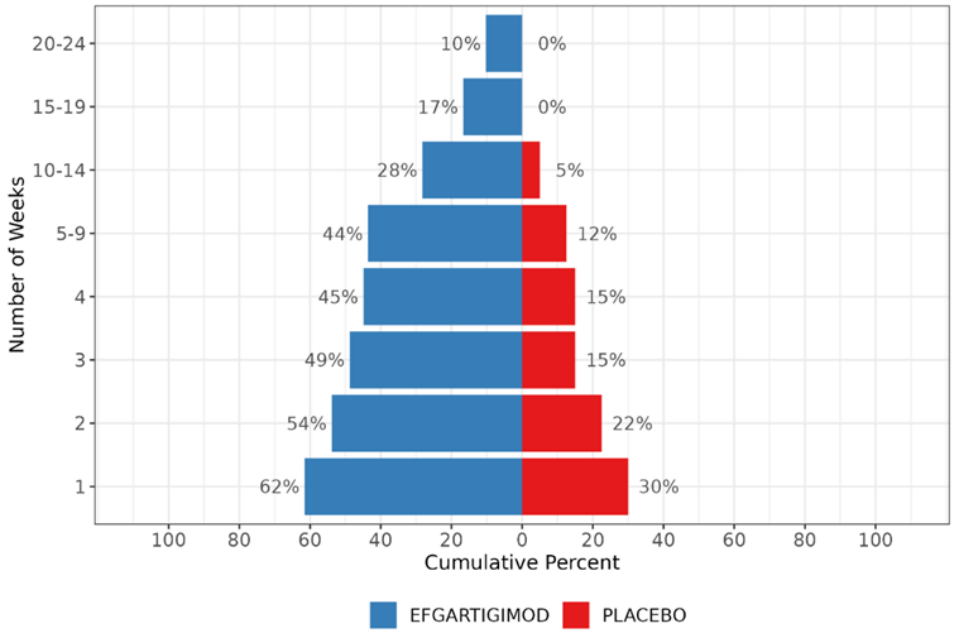
病勢コントロール期間

第 1 の主要な副次評価項目は達成された。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（p=0.0009；層別 Mann-Whitney 検定；両側 p 値）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.1.1）。

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が 6.1（0.87）週及びプラセボ群が 1.5（0.51）週であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.4）。

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の分布を図 2.7.3-1 に示す。病勢コントロールの基準を達成した被験者の割合は、全ての分布カテゴリーでエフガルチギモド群の方が高かった。

図 2.7.3-1　1801 試験：累積週数別の病勢コントロールの基準を達成した被験者の割合（FAS-Chronic）



Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Figure 2

本評価項目については、PP-慢性 ITP 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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.1.2）。

慢性 ITP 被験者を対象として、異なる欠測データの補完法（主要な中間事象以外の理由による欠測値は全て血小板数 50×10^9/L 未満で補完）を用いて感度分析を実施した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.1.4）。結果は主解析（有意水準を制御）と一致していた。

慢性 ITP 被験者を対象とした、治療方針ストラテジーに基づく補足的な解析でも、病勢コントロール期間の中央値（範囲）は、エフガルチギモド群［4.50（0.00～24.00）］とプラセボ群［0.00（0.00～14.00）］で統計学的な有意差が認められた（p=0.0012）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.1.3）。

全被験者を対象とした持続的血小板数反応のレスポンダー

第 2 の主要な副次評価項目は達成された。全被験者を対象とした持続的血小板数反応のレスポンダー［50×10^9/L 以上（Week 19～24）］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）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.6）。

WHO スケールによる出血性イベントの発現及び重症度（全被験者）

第 3 の主要な副次評価項目では、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）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.3.3 及び Table 14.2.3.4）。

全体として、出血性イベントが認められた被験者の割合は、持続的血小板数反応のレスポンダーがノンレスポンダーよりも低かった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.3.1.2）。

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では、試験期間を通じて、ノンレスポンダーと比べて、WHO スケールによる出血性イベント（Grade 0～3）の重症度が低い傾向にあった。（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.3.2.2）。

Week 17～24 の 8 回の来院のうち 6 回以上で持続的血小板数反応（50×10^9/L 以上）が認められた被験者（全被験者）

第 4 の主要な副次評価項目では、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、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、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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.8）。

2.7.3.2.1.2.3　追加の有効性解析

24 週間の治験薬投与期間中に全般的血小板数反応（50×10⁹/L 以上）が認められた被験者

24 週間の治験薬投与期間中のいずれかの時点で血小板数 50×10⁹/L 以上を 4 回以上達成した被験者の割合は、エフガルチギモド群［42 名（48.8%）］がプラセボ群［7 名（15.6%）］よりも高かった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.11）。治療効果を示すオッズ比（95%信頼区間）は 5.183（1.879, 15.004）であった（p=0.0003；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.10）。

Week 12 までに全般的血小板数反応（50×10⁹/L 以上）が認められた被験者

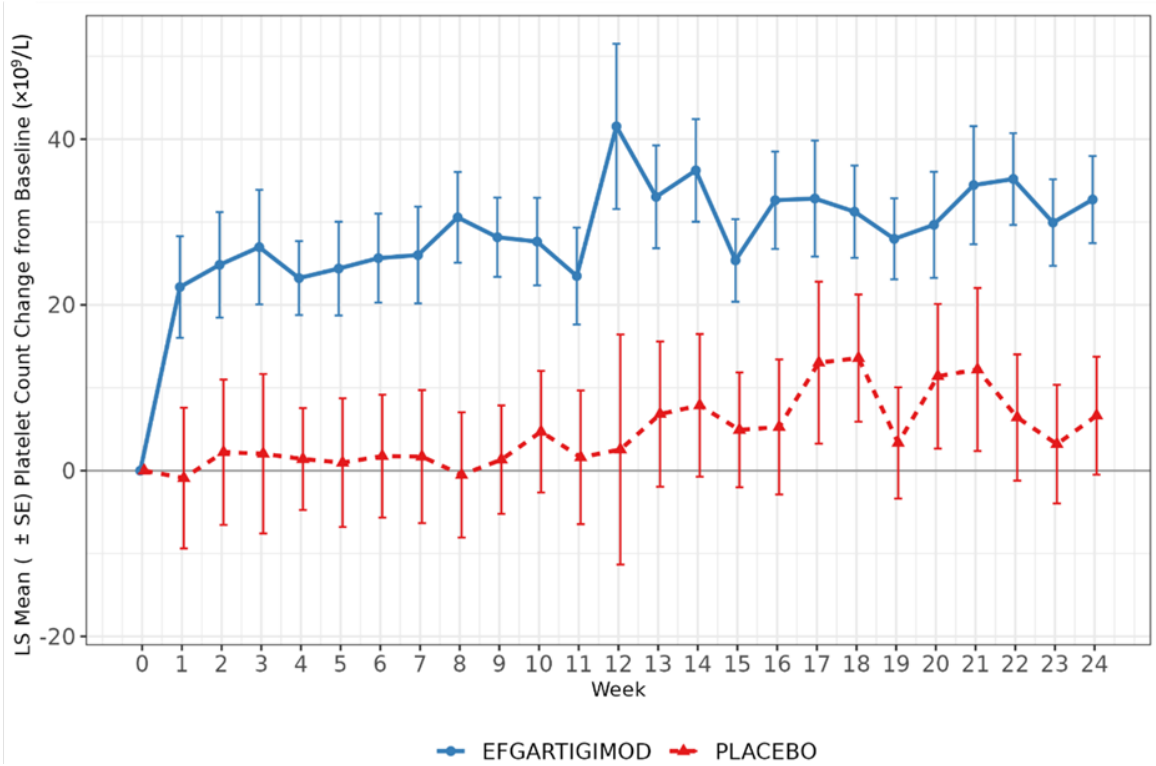
治験薬投与期の Week 12 までのいずれかの時点で血小板数 50×10⁹/L 以上を 4 回以上達成した被験者の割合は、エフガルチギモド群［30 名（34.9%）］がプラセボ群［2 名（4.4%）］よりも高かった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.13）。オッズ比（95%信頼区間）は 15.700（2.677, 112.258）であった（p=0.0001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.12）。

血小板数及びベースラインからの変化量

混合モデルに基づく血小板数のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3-2 に示す。エフガルチギモド群では、血小板数は治験薬投与開始 1 週間以内に速やかに増加し、プラセボ群との差が明確になった。MMRM に基づく血小板数の Week 1 でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 22.151（6.127）×10⁹/L に対して、プラセボ群は−0.894（8.494）×10⁹/L であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.19）。

Post-hoc 解析では、概して、血小板数はエフガルチギモド投与開始から 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。しかしながら、一部の被験者では、エフガルチギモド投与開始後 Week 12 まで血小板数の増加が認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.4.2）。

図 2.7.3-2　1801 試験：血小板数のベースラインからの変化量の推移（全被験者）－ MMRM（FAS）



Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.19
LS=least squares; SE=standard error
Notes: The MMRM included treatment, visit, and treatment by visit interaction as fixed effects, with baseline platelet count (continuous variable), history of splenectomy, and receipt of concurrent ITP therapies at baseline as covariates. A heterogeneous Toeplitz covariance matrix for the error terms was assumed for modeling within participant correlation.
Data after the main intercurrent events are imputed with the baseline value.

レスキュー療法の実施

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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.5.2）。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［免疫グロブリン大量療法（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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.1.2.11.1）。

IWG 基準による血小板数反応のレスポンダー

IWG による効果判定基準を満たした被験者を表 2.7.3-3 に要約する。IWG 基準による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高く、他の基準による血小板数反応のレスポンダーの結果と一致した。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、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［エフガルチギモド群のレスポンダー24 名（27.9%）vs プラセボ群のレスポンダー2 名（4.4%）］。

表 2.7.3-3　1801 試験：IWG 基準による血小板数反応のレスポンダー（FAS）

	Efgartigimod (N=86) n (%)	**Placebo (N=45) n (%)**	**Difference in response % (95% CI)[a)]**
IWG complete response	24 (27.9)	2 (4.4)	23.5 (10.3-35.0)
IWG response	44 (51.2)	9 (20.0)	31.2 (13.8-46.0)
IWG initial response	27 (31.4)	3 (6.7)	24.7 (10.3-37.0)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Tables 14.2.1.34, 14.2.1.35, and 14.2.1.36
CI=confidence interval; N=number of participants in each treatment arm; n=number of participants in a category
Notes: IWG complete response: platelet counts of ≥100×10^9/L and the absence of bleeding events (WHO grading = 0) for ≥2 separate, consecutive analysis visits that were ≥7 days apart.
IWG response: platelet counts of ≥30×10^9/L and a 2-fold increase of platelet counts from baseline and the absence of bleeding events (WHO grading = 0) for ≥2 separate, consecutive analysis visits that were ≥7 days apart.
IWG initial response: platelet counts of ≥30×10^9/L and a 2-fold increase from the baseline platelet count at analysis visit 5.
Platelet counts that were measured after the main intercurrent events of (1) early discontinuation from treatment (before week 24) and (2) an increase of dose and/or frequency of concurrent ITP therapies or initiation of a new concurrent ITP therapy were handled as <100×10^9/L or <30×10^9/L, depending on the IWG criterion. Platelet counts that were measured in the 4 weeks after initiation of rescue therapy were handled as <30×10^9/L, or <100×10^9/L, depending on the IWG platelet count threshold criterion. For other missing value imputations, refer to Tables 14.2.1.34, 14.2.1.35, and 14.2.1.36.
a)　The Agresti-Min 95% CIs are presented.

2.7.3.2.1.3　患者報告アウトカム及び QOL の測定

2.7.3.2.1.3.1　FACIT-Fatigue

Week 24 の FACIT-Fatigue スコアについて、混合モデルに基づくベースラインからの変化量の最小二乗平均推定値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 0.708（0.899）に対してプラセボ群は 0.968（1.212）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.4.1）。FACIT-Fatigue スコアでは、スコアの平均値がベースラインから増加した場合、被験者の改善を示す。FACIT-Fatigue スコアの平均値にベースラインからの顕著な経時的変化は認められず、投与群間の差も見られなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.4.2）。特に、ベースラインの疲労スコアは全体的に低かった。

2.7.3.2.1.3.2　FACT-Th6

Week 24 の FACIT-Th6 スコアについて、混合モデルに基づくベースラインからの変化量の最小二乗平均推定値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 1.760（0.484）に対してプラセボ群は 0.423（0.655）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.4.3）。FACIT-Th6 スコアでは、スコアの平均値が正の値であった場合、被験者の改善を示す。エフガルチギモド群では、プラセボ群と比較して、ベースラインの平均スコアが数値的に低く、ベースライン後の各評価時点での平均スコアが数値的に高かった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.4.4）。

2.7.3.2.1.3.3　SF-36

Week 24 の SF-36 の精神的側面のサマリースコアについて、混合モデルに基づくベースラインからの変化量の最小二乗平均推定値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 3.419（0.951）に対してプラセボ群は 1.497（1.280）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.4.5）。Week 24 の SF-36 の身体的側面のサマリースコアについて、ベースラインか

らの変化量の最小二乗平均推定値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 1.350（0.525）に対してプラセボ群は−0.118（0.693）であった。SF-36 スコアの増加は、被験者の QOL の改善を示す。これらのデータを総合すると、エフガルチギモド群ではプラセボ群と比較して SF-36 スコアが全体的に改善している傾向が示された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.4.6）。

2.7.3.2.2　1803 試験（第 3 相、1801 試験の非盲検継続投与試験）中間解析 1

1803 試験は、1801 試験から被験者を組み入れた実施中の試験である（表 2.7.3-1 を参照）。ARGX-113-1803-IA1 CSR には、データカットオフ時点までにエフガルチギモド IV の投与を受けた全ての被験者が含まれる。有効性の結果の概要を以下の項に示す。IA1 の有効性及び安全性の結果は 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR に示した。

2.7.3.2.2.1　被験者集団

被験者の内訳、並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の解析の詳細を 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 10.1 及び 10.4 に示した。

1801 試験から移行した被験者 101 名のうち、63 名がエフガルチギモドーエフガルチギモド群（EFG-EFG 群）、38 名がプラセボーエフガルチギモド群（PBO-EFG 群）であった。

最初の 52 週間の治験薬投与期を完了した被験者は、さらに最大 3 回の 52 週間の治験薬投与期、合計で最大 4 年間の治験薬投与（及び 8 週間のフォローアップ期）への参加を可能とした。

IA1 のデータカットオフ時点で、本試験の被験者 101 名のうち、試験を完了した被験者は 4 名（4.0%）、試験を中止した被験者は 51 名（50.5%）であり、46 名（45.5%）が本試験を継続中であった。

データカットオフ時点で、本試験の被験者は様々な地域、民族及び人種で構成された。Total 群（EFG-EFG 群及び PBO-EFG 群）では、年齢の中央値（最小値, 最大値）は 50.0（19, 87）歳であり、18 歳以上 65 歳未満のカテゴリーの被験者は 81 名（80.2%）であった。被験者は白人が大多数［96 名（95.0%）］であり、男性［52 名（51.5%）］と女性［49 名（48.5%）］の割合は均衡がとれていた。

Total 群では、1801 試験のベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は 17.00（0.0, 51.0）$\times 10^9$/L であった。EFG-EFG 群の血小板数の中央値（最小値, 最大値）は 17.00（0.0, 51.0）$\times 10^9$/L であり、PBO-EFG 群では 12.50（2.0, 31.0）$\times 10^9$/L であった。

被験者の大部分［89 名（88.1%）］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（最小値, 最大値）は 4.00（0.3, 54.1）年であった。

被験者の一部［38 名（37.6%）］で脾臓摘出術の施行歴があった。また、被験者の多く（70.3%）は 3 種類以上の ITP 治療を受けたことがあった。被験者の半数以上［53 名（52.5%）］がベースライン時に出血性イベントの WHO スケールが Grade 1 以上であった。

2.7.3.2.2.2　有効性の結果

最初の 52 週間の治験薬投与期中に収集されたデータについて有効性解析を実施した。本試験の被験者 101 名のうち、最初の 52 週間の治験薬投与期を完了した、又は最初の 52 週間の治験薬投与期の Week 51 以前に試験を中止した被験者は、計 77 名であった。最初の 52 週間の治験薬投与期を完了した被験者を対象とした有効性解析については、これらの被験者のみを評価した。有効性のデータカットオフ日は 2022 年 9 月 28 日であった。

2.7.3.2.2.2.1　血小板数

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。この群では、持続的血小板数反応を 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として評価した。FAS を対象とした解析で、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（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.2）。

PBO-EFG 群の被験者については、持続的血小板数反応を 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数とした評価も実施した。この基準を用いた持続的血小板数反応は、PBO-EFG 群の評価対象被験者 38 名のうち 8 名（21.1%）に認められた。（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.6）。

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、FAS を対象とした要約を 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.2 に示した。最初の 6 週間の時点での持続的血小板数反応は、Total 群の評価対象被験者 101 名のうち 30 名（29.7%）に認められた［EFG-EFG 群 21 名（33.3%）、PBO-EFG 群 9 名（23.7%）］。

この割合は、Total 群では 52 週間の治験薬投与期の大部分を通して維持された。血小板数反応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。

血小板数 50×10^9/L 以上の持続的血小板数反応が認められた被験者、血小板数 30×10^9/L 以上の血小板数反応が認められた被験者の頻度、及び血小板数 30×10^9/L 以上の持続的血小板数反応が認められた被験者の要約を、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.4 及び Table 14.2.1.5 にそれぞれ示した。

Total 群で Week 24 に達した 55 名の被験者のうち 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 31 名の被験者のうち 19 名（61.3%）で Week 43～48 に持続的血小板数反応が認められた（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.3）。

病勢コントロール期間

最初の 52 週間の治験薬投与期のうち血小板数が 50×10^9/L 以上であった週数の割合として病勢コントロール期間を評価した。Total 群の評価対象被験者 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（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.2.1）。

PBO-EFG 群の病勢コントロール期間

PBO-EFG 群の被験者を対象とした病勢コントロール期間の割合は、最初の 52 週間の治験薬投与期のうち、血小板数 30×10^9/L 以上かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合として評価した。評価対象被験者 38 名について、血小板数 30×10^9/L 以上かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合の平均値（標準誤差）は 27.4（5.37）%であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.2.2）。

さらに、ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であった PBO-EFG 群の被験者を対象とした病勢コントロール期間を、最初の 52 週間の治験薬投与期のうち血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合として評価した。評価対象被験者 16 名について、血小板数 30×10^9/L 以上かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合の平均値（標準誤差）は 14.8（8.20）%であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.2.3）。

全般的血小板数反応

全般的血小板数反応は、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 回以上達成した被験者と定義した。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。内訳は、EFG-EFG 群が 21 名（44.7%）、PBO-EFG 群が 11 名（36.7%）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.7）。

血小板数のベースラインからの変化量

全体として、大多数の被験者が、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い血小板数を示した。エフガルチギモド投与後、平均血小板数は速やかに増加し、Week 1 から最初の 52 週間の治験薬投与期を通してベースラインよりも高い血小板数を維持した。

EFG-EFG 群の被験者では、血小板数の 1801 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して 38.83（7.761）×10^9/L から 107.69（17.025）×10^9/L の間で維持された。

PBO-EFG 群の被験者では、平均血小板数は Week 1 時点で 1801 試験のベースラインから増加し、平均変化量（標準誤差）は 33.31（18.579）×10^9/L であった。Week 2 以降、平均血小板数（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して 23.06（7.301）×10^9/L から 80.64（27.939）×10^9/L の間で維持された（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.1）。

血小板数反応までの期間

1801 試験から移行した被験者で、1803 試験のベースラインの血小板数が 30×10^9/L 未満であった被験者を対象として、血小板数 50×10^9/L 以上が 2 回連続して認められるまでの期間を血小板数反応までの期間と定義した。評価対象となった被験者は、EFG-EFG 群が 26 名及び PBO-EFG 群が 27 名であった。Total 群の評価対象被験者 53 名の Kaplan-Meier 解析に基づ

くと、血小板数反応までの期間の中央値（Q1, Q3）は 122.0（50.0, 213.0）日であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.8）。

1803 試験のベースラインの血小板数が 30×10^9/L 未満であった被験者を対象として、血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間の Kaplan-Meier 推定値も評価した。これらの被験者の血小板数反応までの期間の中央値（Q1, Q3）は 85.0（22.0, 204.0）日であり、被験者の約 25%が 1803 試験開始 22 日後に血小板数 50×10^9/L 以上であったことが示された（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.9）。

2.7.3.2.2.2.2　出血性イベント

WHO スケールによる出血性イベントの発現及び重症度を、最初の 52 週間の治験薬投与期中の被験者を対象に解析した（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.3.1）。

Total 群では評価対象被験者 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（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.3.1 及び Table 14.2.3.2）。

2.7.3.2.2.2.3　レスキュー療法

レスキュー療法の実施は、エフガルチギモド投与と同時に又はエフガルチギモド投与に続いて、1 種類以上のレスキュー療法を最長 5 日間実施することと定義した。レスキュー療法の実施回数で測定し、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を、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.5.1 及び Table 14.2.5.2 に要約した。

Total 群の評価対象被験者 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［EFG-EFG 群 49 名（77.8%）、PBO-EFG 群 26 名（68.4%）；5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.5.2］。

2.7.3.2.2.2.4　併用 ITP 治療の減少

併用 ITP 治療の減少は、最初の 52 週間の治験薬投与期中に、1803 試験のベースライン時から併用 ITP 治療の用量及び／又は投与頻度が 1 回以上減少し、かつ他の併用 ITP 治療（TPO-RA 及びホスタマチニブを除く）の増加がないことと定義した。併用 ITP 治療の減少は、Week 51 に達した被験者及び最初の 52 週間の治験薬投与期中に試験を中止した被験者を対象に評価した。

Total 群では、評価対象被験者 77 名のうち、最初の 52 週間の治験薬投与期中に併用 ITP 治療を受けていた被験者は 41 名（53.2%）、受けていなかった被験者は 36 名（46.8%）であった。併用 ITP 治療を受けていた被験者 41 名のうち 4 名（9.8%）で併用 ITP 治療の減少が認められた［EFG-EFG 群：1 名（2.4%）、PBO-EFG 群：3 名（7.3%）］。併用 ITP 治療を受けていた被験者 41 名のうち 37 名（90.2%）で併用 ITP 治療の減少が認められなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.6.1）。

2.7.3.2.2.3　患者報告アウトカム及び QOL の測定

最初の 52 週間の治験薬投与期でのベースラインからの FACIT-Fatigue、FACT-Th6 及び SF-36 スコアの経時的変化を、それぞれ 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.4.1、Table 14.2.4.2 及び Table 14.2.4.3 に示した。

2.7.3.2.2.3.1　FACIT-Fatigue

Total 群の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期の終了時点で 1.44（1.731）であった。

2.7.3.2.2.3.2　FACT-Th6

Total 群の FACIT-Th6 スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期の終了時点で 3.5（1.35）であった。

2.7.3.2.2.3.3　SF-36

Total 群の SF-36 身体的側面のサマリースコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期の終了時点で 2.90（1.558）であった。

Total 群の SF-36 精神的側面のサマリースコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期の終了時点で 4.42（2.277）であった。

2.7.3.2.3　1603 試験（第 2 相、補助的試験）

2.7.3.2.3.1　被験者集団

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の解析の詳細を 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 11.2.1 及び 11.2.2 に示した。

計 38 名の被験者を 1:1:1 の比で、エフガルチギモド IV 5 mg/kg 投与（エフガルチギモド 5 mg/kg 群）、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与（エフガルチギモド 10 mg/kg 群）又はプラセボ投与（プラセボ群）にランダム化した。内訳は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群が 13 名、エフガルチギモド 10 mg/kg 群が 13 名及びプラセボ群が 12 名であった。全体として、投与期間及び 2 週間以上のフォローアップ期間を完了した被験者は 35 名（92.1%）であり、main study（二重盲検比較期）から 8 週間のフォローアップ期間まで完了した被験者は 32 名（84.2%）であった。

これら 32 名のうち 12 名［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 2 名（15.4%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 6 名（46.2%）及びプラセボ群 4 名（33.3%）］が非盲検投与期の Cycle 1 に移行し、全ての被験者がエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた。3 名（7.9%）（各投与群 1 名）が非盲検投与期の Cycle 2 に移行し、1 名（2.6%）（エフガルチギモド 10 mg/kg 群）が Cycle 3 に移行した。

人口統計学的特性は投与群間で概ね均衡がとれていた。全体として、被験者の平均年齢（標準偏差）は 44.4（15.68）歳、男女ほぼ同数で男性 18 名（47.4%）及び女性 20 名（52.6%）であった。

被験者の大半は、慢性 ITP（罹患期間 12 ヵ月超；73.7%）で、過去に ITP 治療薬の投与を受けており（78.9%）、ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満（52.6%）であった。被験者の大多数（97.4%）が 1 種類以上の ITP 治療を受けていた。ベースライン時 1 種類以上の併用 ITP 治療薬を投与中であった被験者は 27 名（71.1%）であった。

2.7.3.2.3.2　有効性の結果

有効性結果の詳細は 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 11.4.1 に示した。

Main study（二重盲検比較期）では、エフガルチギモド IV（5 mg/kg 又は 10 mg/kg）を週 1 回、3 週間投与（計 4 回投与）したとき、血小板数の閾値が高いほど、プラセボ投与との差は数値的に大きくなった：

- 血小板数 50×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 7 名（53.8%）、プラセボ群 6 名（50.0%）］
- 血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超に増加［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 6 名（46.2%）、プラセボ群 5 名（41.7%）］
- 血小板数 100×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 6 名（46.2%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 5 名（38.5%）、プラセボ群 1 名（8.3%）］

出血症状の発現、部位及び重症度は、2 種類の特異的な尺度（WHO 出血スケール及び ITP-BAT）を用いて評価した。WHO 出血スケールを用いた評価は、以下のとおりであった：

- エフガルチギモド IV 5 mg/kg 群で、出血が認められなかった被験者（WHO Grade=0）は、ベースライン時が 7 名（53.8%）、3 週間の投与期間終了時が 8 名（61.5%）、8 週間のフォローアップ期間終了時が 6 名（46.2%）であった。
- エフガルチギモド IV 10 mg/kg 群で、出血が認められなかった被験者は、ベースライン時が 8 名（61.5%）、3 週間の投与期間終了時が 9 名（69.2%）、8 週間のフォローアップ期間終了時が 9 名（69.2%）であった。
- プラセボ群で、出血が認められなかった被験者は、ベースライン時が 8 名（66.7%）、3 週間の投与期間終了時が 7 名（58.3%）、8 週間のフォローアップ期間終了時が 5 名（41.7%）であった。

2.7.3.2.3.3　QOL 評価

QOL データは SF-36 及び FACT-Th6 質問表を用いて収集した。投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 11.5）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の二重盲検試験での人口統計学的及びその他のベースライン特性の比較を表 2.7.3-4 に示す。

試験対象集団の人口統計学的特性は 1801 試験と 1603 試験で類似していた。年齢の中央値（最小値, 最大値）は 1801 試験で 47.0（18, 85）歳、1603 試験で 41.0（19, 77）歳であり、体重の中央値（最小値, 最大値）は 1801 試験で 76.40（36.7, 135.9）kg、1603 試験で 82.00（47.0, 137.0）kg であった。両試験ともに女性被験者が男性被験者よりも多く、被験者の大多数は白人で非ヒスパニック系／非ラテン系であった。

1801 試験及び 1603 試験では、慢性 ITP 又は持続性 ITP 被験者を組み入れたが、1603 試験には新規診断 ITP 被験者も組み入れた。ベースラインの平均血小板数は両試験で同程度であった。被験者の大多数（1801 試験 90.1%、1603 試験 73.7%）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、1801 試験で 4.57 年、1603 試験で 4.82 年であった。

脾臓摘出術の施行歴がある被験者の割合は、1801 試験（37.4%）が 1603 試験（15.8%）よりも高かった。実施した ITP 治療の種類数の中央値（最小値, 最大値）は、1801 試験で 3.0（1, 9）、1603 試験で 2.00（0.0, 10.0）であった。ベースラインの出血性イベントの WHO スケールが Grade 1 以上であった被験者の割合は、1801 試験（54.2%）が 1603 試験（39.5%）よりも高かった。

1801 試験の被験者で適格被験者は 1803 試験に移行して、エフガルチギモド IV の投与を受けることが可能であった（表 2.7.3-1）。

表 2.7.3-4　二重盲検試験 1801 試験及び 1603 試験：人口統計学的及び他のベースライン特性の比較（SAF）

	ARGX-113-1801 (Phase 3)			**ARGX-113-1603 (Phase 2)**			
	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=86)	**Placebo (N=45)**	**All participants (N=131)**	**Efgartigimod IV 5 mg/kg (N=13)**	**Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=13)**	**Placebo (N=12)**	**All participants (N=38)**
Age, years							
n	86	45	131	13	13	12	38
Mean (SD)	46.9 (16.55)	51.7 (17.93)	48.6 (17.12)	45.7 (18.41)	45.5 (12.75)	41.8 (16.41)	44.4 (15.68)
Median (min, max)	47.0 (19, 85)	55.0 (18, 82)	47.0 (18, 85)	41.0 (22, 77)	46.0 (29,62)	38.5 (19, 69)	41.0 (19, 77)
Sex at birth, n (%)							
Female	47 (54.7)	24 (53.3)	71 (54.2)	9 (69.2)	4 (30.8)	7 (58.3)	20 (52.6)
Male	39 (45.3)	21 (46.7)	60 (45.8)	4 (30.8)	9 (69.2)	5 (41.7)	18 (47.4)
Weight, kg							
Mean (SD)	80.18 (20.226)	74.16 (17.488)	78.11 (19.474)	80.32 (15.591)	86.96 (22.280)	78.73 (18.811)	82.09 (18.925)
Median (min, max)	77.60 (36.7, 135.9)	71.00 (45.8, 119.3)	76.40 (36.7, 135.9)	80.00 (47.0), 105.9)	92.10 (51.0, 137.0)	81.00 (52.0, 109.0)	82.00 (47.0, 137.0)
Race, n (%)							
Asian	5 (5.8)	3 (6.7)	8 (6.1)	0	0	0	0
White	80 (93.0)	41 (91.1)	121 (92.4)	12 (92.3)	13 (100)	11 (91.7)	36 (94.7)
Not Reported	0	1 (2.2)	1 (0.8)	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (5.3)
Other	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)							
Japanese	5 (5.8)	3 (6.7)	8 (6.1)	0	0	0	0
Hispanic or Latino	4 (4.7)	1 (2.2)	5 (3.8)	1 (7.7)	2 (15.4)	0	3 (7.9)
Not Hispanic or Latino	77 (89.5)	40 (88.9)	117 (89.3)	11 (84.6)	11 (84.6)	11 (91.7)	33 (86.8)
Not Reported	0	1 (2.2)	1 (0.8)	1 (7.7)	0	1 (8.3)	2 (5.3)
Platelet level, 10^9/L							
Mean (min, max)	17.33 (0.0, 51.0)	14.24 (2.0, 31.0)	16.26 (0.0, 51.0)	17.3 (6, 49)	15.3 (5, 35)	18.3 (4, 40)	16.9 (4, 49)
Platelet level category, n (%)							
$<15\times10^9$/L	37 (43.0)	25 (55.6)	62 (47.3)	7 (53.8)	7 (53.8)	6 (50.0)	20 (52.6)
$\geq15\times10^9$/L	49 (57.0)	20 (44.4)	69 (52.7)	6 (46.2)	6 (46.2)	6 (50.0)	18 (47.4)

	ARGX-113-1801 (Phase 3)			ARGX-113-1603 (Phase 2)			
	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=86)	**Placebo (N=45)**	**All participants (N=131)**	**Efgartigimod IV 5 mg/kg (N=13)**	**Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=13)**	**Placebo (N=12)**	**All participants (N=38)**
Participant with chronic or persistent ITP, n (%)							
Chronic	78 (90.7)	40 (88.9)	118 (90.1)	10 (76.9)	9 (69.2)	9 (75.0)	28 (73.7)
Persistent	8 (9.3)	5 (11.1)	13 (9.9)	1 (7.7)	4 (30.8)	3 (25.0)	8 (21.1)
Time since diagnosis, years							
Mean (SD)	10.29 (12.046)	11.12 (13.083)	10.58 (12.368)	9.01 (11.650)	8.27 (9.108)	9.44 (13.962)	8.90 (11.363)
Median (min, max)	4.15 (0.3, 54.1)	6.07 (0.5, 53.4)	4.57 (0.3, 54.1)	4.46 (0.1, 34.2)	5.42 (0.7, 28.7)	3.51 (0.3, 47.8)	4.82 (0.1, 47.8)
History of splenectomy, n (%)							
Yes	32 (37.2)	17 (37.8)	49 (37.4)	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (8.3)	6 (15.8)
No	54 (62.8)	28 (62.2)	82 (62.6)	11 (84.6)	10 (76.9)	11 (91.7)	32 (84.2)
Number of types of prior ITP therapies received[a)]							
Median (min, max)	3.0 (1, 9)	3.0 (1, 7)	3.0 (1, 9)	2.00 (1.0, 8.0)	1.00 (0.0, 10.0)	2.00 (1.0, 7.0)	2.00 (0.0, 10.0)
WHO bleeding score, n (%)							
No bleeding	44 (51.2)	16 (35.6)	60 (45.8)	7 (53.8)	8 (61.5)	8 (66.7)	23 (60.5)

Sources: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Tables 14.1.2.1.1, and 14.1.2.2.1; 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Tables 14.1.4.1, 14.1.4.2, and 14.1.6.5.
max=maximum; min=minimum; N=number of participants in the treatment arm; n (for categorical data)=number of participants in a category; n (for continuous data)=number of participants with data; SAF=safety analysis set, SD=standard deviation
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm in the safety analysis set, excluding missing values.
a)　For ARGX-113-1603, prior and/or concurrent ITP therapies at baseline are reported, whereas for ARGX-113-1801 only prior ITP therapies are reported.

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　血小板数

1801 試験の主要評価項目は達成された。慢性 ITP 被験者を対象とした持続的血小板数反応が認められた被験者の割合は、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）。

2.7.3.3.2.1.1　持続的血小板数反応

1801 試験及び 1803 試験での血小板数反応の解析について、それぞれ 2.7.3.2.1.2.2 及び 2.7.3.2.2.2.1 に記載した。1801 試験の第 2 の主要な副次評価項目である、全被験者を対象とした持続的血小板数反応のレスポンダー［50×10^9/L 以上（Week 19～24）］の割合は、統計学的有意差をもって達成された（2.7.3.2.1.2.2）。さらに、全般的血小板数反応（24 週間の治験薬投与期間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）が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群［42 名（48.8%）］がプラセボ群［7 名（15.6%）］よりも高く（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.11、2.7.3.2.1.2.3）、オッズ比（95%信頼区間）は 5.183（1.879, 15.004）であった（p=0.0003；Cochran-Mantel-Haenszel 検定；両側 p 値）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.10）。

1801 試験の第 4 の主要な副次評価項目では、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（2.7.3.2.1.2.2）。

1803 試験では、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 以上が認められた被験者で持続的血小板数反応を評価し、FAS を対象とした要約を 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.2 に示した（2.7.3.2.2.2.1）。最初の 6 週間の時点での持続的血小板数反応は、Total 群の評価対象被験者 101 名のうち 30 名（29.7%）に認められた［EFG-EFG 群 21 名（33.3%）、PBO-EFG 群 9 名（23.7%）］。

この割合は、Total 群では 52 週間の治験薬投与期の大部分を通して維持された。血小板数反応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。

2.7.3.3.2.1.2　病勢コントロール期間

1801 試験及び 1803 試験での病勢コントロール期間の解析について、それぞれ 2.7.3.2.1.2.2 及び 2.7.3.2.2.2.1 に記載した。

1801 試験の第 1 の主要な副次評価項目である慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数は、統計学的有意差をもって達成された（2.7.3.2.1.2.2）。

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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.6.1、表 2.7.3-6）。FAS を対象とした病勢コントロール期間を、1801 試験では 24 週間の治験薬投与期中、1803 試験では最初の 52 週間の治験薬投与期中の週数の割合として、試験ごとに表 2.7.3-5 に示す。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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.4.3）。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）%であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.2.1）。

表 2.7.3-5　1801 試験及び 1803 試験：病勢コントロール期間（血小板数≥50×10^9/L）－週数の割合（FAS）

	ARGX-113-1801 Disease control during the 24-week treatment period		ARGX-113-1803 Disease control during the first 52-week treatment period		
	Efgartigimod (N=86)	Placebo (N=45)	EFG-EFG (N=63)	PBO-EFG (N=38)	Total (N=101)
Mean (SE)	29.1 (3.63)	7.8 (2.70)	45.1 (4.99)	29.3 (5.79)	39.2 (3.86)
Median (min, max)	16.7 (0, 100)	0.0 (0, 91.7)	35.3 (0, 100)	8.9 (0, 98)	21.6 (0, 100)
(Q1, Q3)	(0.0, 54.2)	(0.0, 4.2)	(5.9, 88.2)	(0.0, 64.7)	(0.0, 80.4)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.4.3 and 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.2.1
EFG-EFG=participants who received efgartigimod IV in ARGX-113-1801 and continued to receive efgartigimod in ARGX-113-1803; max=maximum; min=minimum; n= number of participants with data; N=number of participants within each treatment group; PBO-EFG=participants who received a placebo in ARGX-113-1801 and received efgartigimod in ARGX-113-1803; SE=standard error
Notes: The extent of disease control (%) was defined as (the total number of weeks in the 24-week treatment period (ARGX-113-1801) or the first 52-week treatment period (ARGX-113-1803) with platelet counts of ≥50×10^9/L divided by the number of expected analysis visits in that treatment period)*100. The actual number of weeks in the study for ongoing participants and participants who discontinued from the study was considered.
注：病勢コントロール期間（%）は、1801 試験では 24 週の投与期間を、1803 試験では投与期間が 52 週に至らない被験者はその時点の投与期間を、試験を中止した被験者は中止までの投与期間を分母にして計算している。試験継続中の被験者と試験を中止した被験者の実際の投与週数の両方を考慮した。

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。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%）、中央値は 95.5%であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.4.1）。

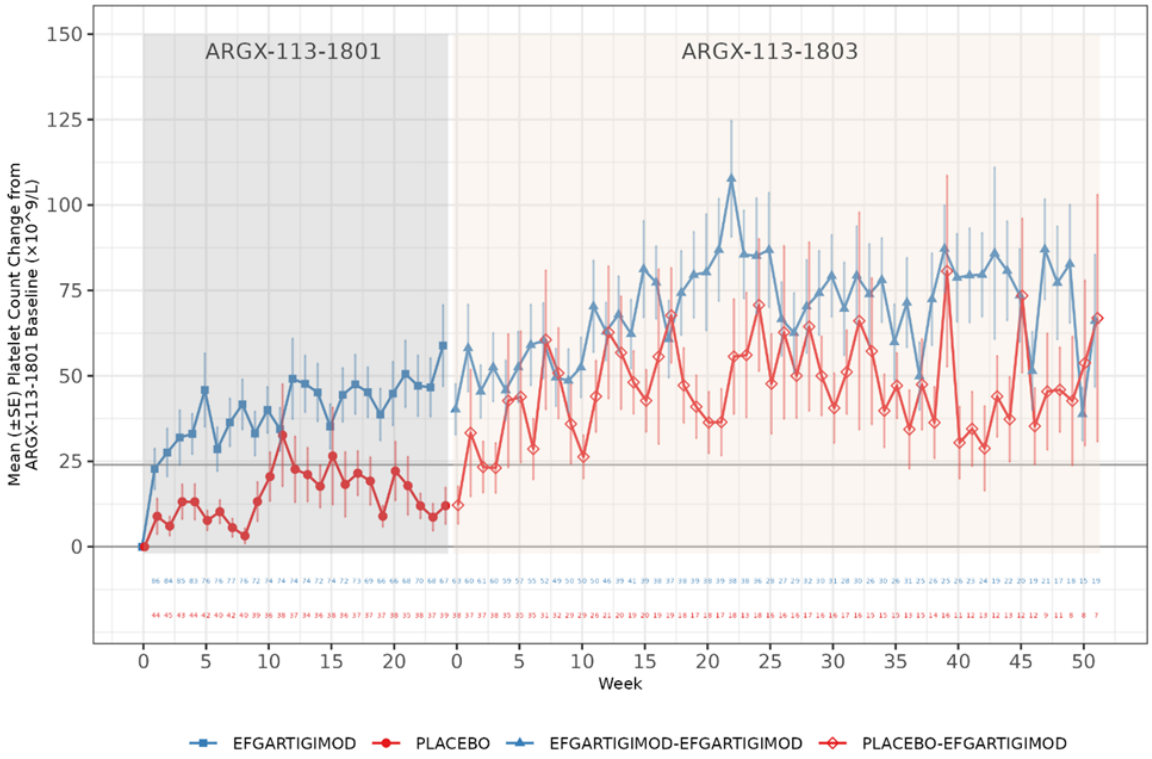
2.7.3.3.2.1.3　全般的血小板数反応

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、全般的血小板数反応は、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 回以上と定義した。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。内訳は、EFG-EFG 群が 21 名（44.7%）、PBO-EFG 群が 11 名（36.7%）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.7、2.7.3.2.2.2.1）。

2.7.3.3.2.1.4　ベースラインからの血小板数の変化

1801 試験及び 1803 試験の血小板数について、1801 試験のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-3 に示す（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.20、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.1）。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（図 2.7.3-2 参照）。1803 試験の全ての被験者について、1801 試験と比較して、血小板数のベースラインからのより大きな増加が見られた。

図 2.7.3-3　1801 試験及び 1803 試験：血小板数の 1801 試験のベースラインからの変化量の推移（全被験者）



Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.20; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.2.1.1
SE=standard error
Data after the main intercurrent events are imputed with the baseline value.

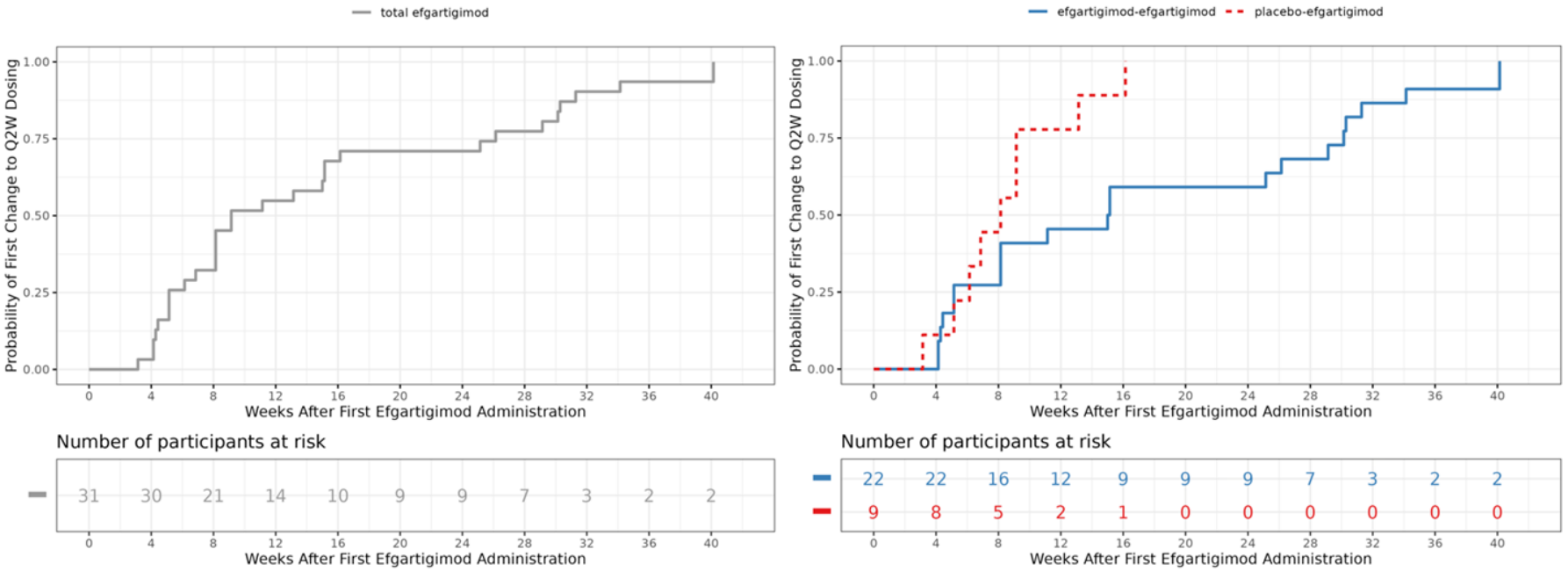
2.7.3.3.2.1.5　2 週に 1 回投与への変更

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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.5.1）。これら 15 名の被験者のうち 10 名は、投与頻度固定期間中の投与頻度が 2 週に 1 回であり（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.1.2.12.1）、このうち 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。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%）、中央値は 95.5%であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.4.1）。

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（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 12）。これらの被験者を対象に、最初に 2 週に 1 回投与へ変更するまでの期間の Kaplan-Meier 解析を実施した。最初に 2 週に 1 回投与へ変更するまでの期間は、エフガルチギモドの初回投与を起点として算出した（すなわち、EFG-EFG 群の被験者では 1801 試験での初回投与を起点とした）。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［16/31 名（51.6%）］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（図 2.7.3-4）。これら 31 名の被験者が 2 週に 1 回投与を受けていた期間について、週数の割合で示す累積期間の平均値（標準偏差）は 43.7（29.49）%であった。

図 2.7.3-4　1801 試験及び 1803 試験： エフガルチギモドの初回投与から最初に 2 週に 1 回投与へ変更するまでの期間



Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9102, Figures 14.4.1 and 14.4.2
Participants who received once-every-other-week dosing at least once up to week 24 in ARGX-113-1803 were included in the analysis. The efgartigimod administrations in ARGX-113-1801 and up to week 24 in ARGX-113-1803 were considered. The first option to change to once-every-other-week dosing was after week 4 in ARGX-113-1801.

2.7.3.3.2.2　出血性イベント

1801 試験、1803 試験及び 1603 試験での、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の発現の解析について、それぞれ 2.7.3.2.1.2.2、2.7.3.2.2.2.2 及び 2.7.3.2.3.2 に記載した。

1801 試験では、統計学的に有意ではなかったが（p=0.8287）、第 3 の主要な副次評価項目である 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。

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、Week 51 に達した被験者及び最初の 52 週間の治験薬投与期中に試験を中止した被験者 77 名のうち 62 名（80.5%）で 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。これら 77 名のうち 15 名（19.5%）は WHO スケールによる出血性イベントが認められなかった。

出血性イベント（WHO Grade 1 以上）が認められた被験者の割合は、両エフガルチギモド投与群で経時的に数値上減少した。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1801 試験及び 1603 試験では、様々な部分集団での病勢コントロール期間及び血小板数反応を評価する解析を行った。

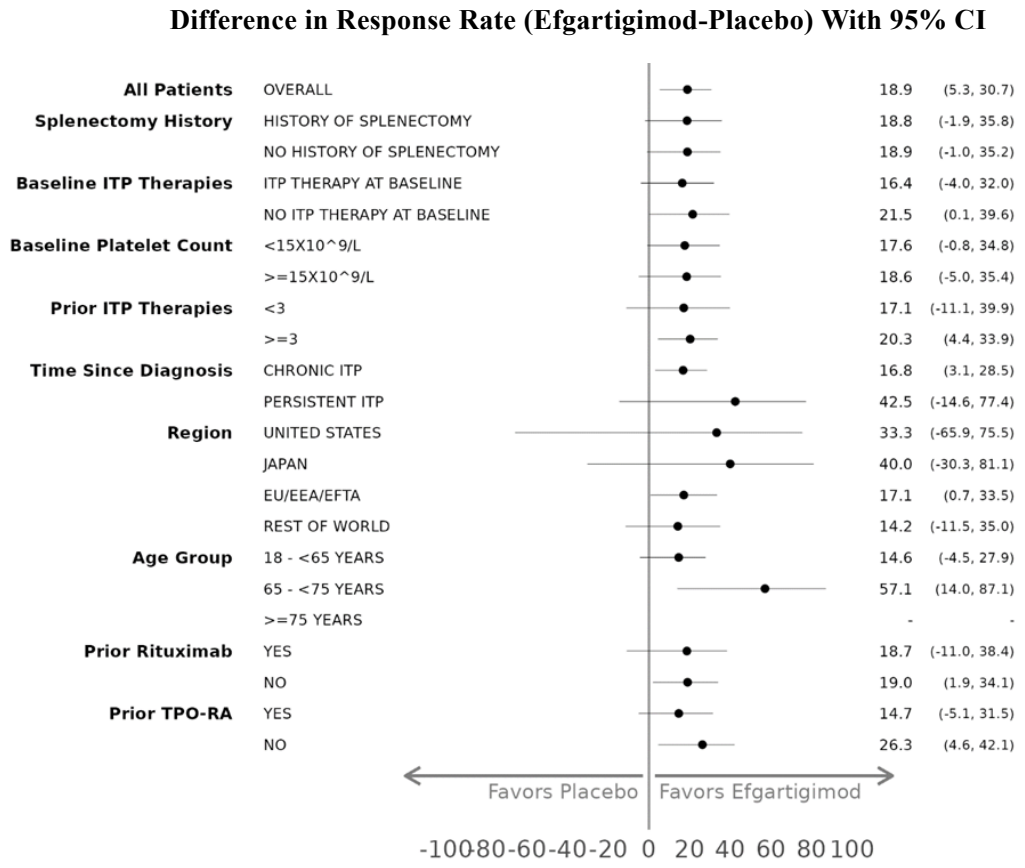
2.7.3.3.3.1　1801 試験（第 3 相）

2.7.3.3.3.1.1　持続的血小板数反応

ARGX-113-1801 CSR に、持続的血小板数反応（Week 19～24）のレスポンダーの頻度集計を、ランダム化時の層別因子及び被験者全体（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.7.1）、ベースラインの血小板数（Table 14.2.1.7.2）、ITP 前治療数（Table 14.2.1.7.4）、診断からの期間（Table 14.2.1.7.5）、出生時の性別（Table 14.2.1.7.6）、地域（Table 14.2.1.7.7）、年齢カテゴリー（Table 14.2.1.7.8）、人種（Table 14.2.1.7.9）、民族カテゴリー（Table 14.2.1.7.10）、体重カテゴリー（Table 14.2.1.7.11）、リツキシマブ使用歴（Table 14.2.1.7.13）及び TPO-RA 使用歴（Table 14.2.1.7.14）別に示した。

持続的血小板数反応のレスポンダーの割合は、様々な部分集団にわたり、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に高かった。レスポンダーの割合の両投与群間の差は、概ね一貫していた（図 2.7.3-5）。

図 2.7.3-5　1801 試験：層別因子及び部分集団別の持続的血小板数反応（≥50×10^9/L、Week 19～24）のレスポンダー（全被験者、FAS）



Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Tables 14.2.1.7.1, 14.2.1.7.2, 14.2.1.7.4, 14.2.1.7.5, 14.2.1.7.7, 14.2.1.7.8, 14.2.1.7.13, and 14.2.1.7.14
CI=confidence interval; EU/EEA/EFTA=European Union/European Economic Area/European Free Trade Association

加えて、投与頻度固定期間の投与頻度別の持続的血小板数反応のレスポンダー（Week 19～24）の頻度集計を 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.7.3 に示した。投与頻度（2 週に 1 回 vs. 週 1 回）にかかわらず、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も数値的に高かった。

エフガルチギモド群では、持続的血小板数反応のレスポンダーのうち、脾臓摘出術の施行歴がない被験者は 16 名（29.6%）であったのに対して、脾臓摘出術の施行歴がある被験者は 6 名（18.8%）であった。ベースライン時に併用 ITP 治療を受けていた被験者のうち、持続的血小板数反応のレスポンダーは、エフガルチギモド群 9 名（20.9%）及びプラセボ群 1 名（4.5%）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.1.7.1～14.2.1.7.14）。

2.7.3.3.3.1.2　病勢コントロール期間

ARGX-113-1801 CSR に、病勢コントロール（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数の記述統計量を、ランダム化時の層別因子及び被験者全体（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.6.1）、ベースラインの血小板数（Table 14.2.2.6.2）、ITP 前治療数（Table 14.2.2.6.4）、

診断からの期間（Table 14.2.2.6.5）、出生時の性別（Table 14.2.2.6.6）、地域（Table 14.2.2.6.7）、年齢カテゴリー（Table 14.2.2.6.8）、人種（Table 14.2.2.6.9）、民族カテゴリー（Table 14.2.2.6.10）、ベースラインの体重カテゴリー（Table 14.2.2.6.11）、リツキシマブ使用歴（Table 14.2.2.6.12）及び TPO-RA 使用歴（Table 14.2.2.6.13）別に示した。これらの部分集団での病勢コントロール期間は、部分集団の被験者数が少なかったことによると考えられるいくつかの外れ値（すなわち、持続性 ITP 被験者、表 2.7.3-6）を除き、全被験者での結果と一貫していた。

加えて、投与頻度固定期間の投与頻度別の病勢コントロール（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数の記述統計量を 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.2.2.6.3 に示した。血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者では、エフガルチギモドの投与頻度を 2 週に 1 回に調整可能であった。血小板数の基準がより厳格であったため、これに応じて、エフガルチギモドを 2 週に 1 回投与した被験者（10 名）の病勢コントロール期間の平均値（標準偏差）は 20.4（3.81）週と、週 1 回投与した被験者［6.4（7.12）週］よりも高かった。

表 2.7.3-6　1801 試験：層別因子及び部分集団別の病勢コントロール（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数（全被験者、FAS）

	Efgartigimod (N=86)		**Placebo (N=45)**	
Overall				
Mean (SD)	6.8 (8.07)		1.9 (4.34)	
Median (min, max)	3.0 (0, 24)		0.0 (0, 22)	
(Q1, Q3)	(0.0, 13.0)		(0.0, 1.0)	
History of splenectomy				
	Yes	No	Yes	No
n	32	54	17	28
Mean (SD)	5.5 (6.16)	7.6 (8.98)	0.0 (0.00)	3.0 (5.21)
Median (min, max)	4.0 (0, 22)	2.5 (0, 24)	0.0 (0.0, 0.0)	1.0 (0, 22)
(Q1, Q3)	(0.0, 7.5)	(0.0, 17.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 3.5)
Receiving ITP therapy at baseline				
	Yes	No	Yes	No
n	43	43	22	23
Mean (SD)	6.1 (7.83)	7.6 (8.34)	1.5 (3.07)	2.3 (5.33)
Median (min, max)	2.0 (0, 24)	5.0 (0, 24)	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 22)
(Q1, Q3)	(0.0, 12.0)	(0.0, 13.0)	(0.0, 1.0)	(0.0, 2.0)
Baseline platelet count				
	<15 × 10^9/L	≥15 × 10^9/L	<15 × 10^9/L	≥15 × 10^9/L
n	37	49	25	20
Mean (SD)	6.0 (7.62)	7.5 (8.41)	1.5 (4.64)	2.3 (4.01)
Median (min, max)	1.0 (0, 24)	4.0 (0, 24)	0.0 (0, 22)	0.5 (0, 14)
(Q1, Q3)	(0.0, 11.0)	(0.0, 14.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 2.5)
Number of prior ITP therapies				
	<3 ITP therapies	≥3 ITP therapies	<3 ITP therapies	≥3 ITP therapies
n	27	59	16	29
Mean (SD)	6.8 (8.57)	6.9 (7.91)	4.0 (6.03)	0.7 (2.47)
Median (min, max)	2.0 (0, 24)	4.0 (0, 24)	1.5 (0, 22)	0.0 (0, 12)
(Q1, Q3)	(0.0, 12.0)	(0.0, 13.0)	(0.5, 5.0)	(0.0, 0.0)
Time since diagnosis				
	Chronic ITP	Persistent ITP	Chronic ITP	Persistent ITP

	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
n	78		8		40		5	
Mean (SD)	6.1 (7.66)		14.3 (8.80)		1.5 (3.23)		5.2 (9.47)	
Median (min, max)	2.0 (0, 24)		18.5 (1, 23)		0.0 (0, 14)		1.0 (0, 22)	
(Q1, Q3)	(0.0, 11.0)		(5.5, 21.0)		(0.0, 1.0)		(0.0, 3.0)	
Sex at birth								
	Male		Female		Male		Female	
n	39		47		21		24	
Mean (SD)	8.6 (8.63)		5.4 (7.34)		1.4 (3.01)		2.3 (5.28)	
Median (min, max)	6.0 (0, 24)		2.0 (0, 24)		0.0 (0, 12)		0.0 (0, 22)	
(Q1, Q3)	(0.0, 17.0)		(0.0, 7.0)		(0.0, 1.0)		(0.0, 1.5)	
Region								
	United States	Japan	EU/EEA/ EFTA	Rest of world	United States	Japan	EU/EEA/ EFTA	Rest of world
n	6	5	35	40	1	3	22	19
Mean (SD)	6.2 (9.7)	9.4 (12.88)	4.7 (6.73)	8.5 (8.09)	0.0	1.3 (2.31)	1.0 (1.96)	3.1 (6.17)
Median (min, max)	0.5 (0, 23)	0.0 (0, 24)	1.0 (0, 22)	6.0 (0, 24)	-	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 7)	0.0 (0, 22)
(Q1, Q3)	(0.0, 13.0)	(0.0, 23.0)	(0.0, 7.0)	(1.0, 14.5)	-	(0.0, 4.0)	(0.0, 1.0)	(0.0, 2.0)
Age category								
	18- <65 years	65- <75 years	≥75 years		18- <65 years	65- <75 years	≥75 years	
n	75	7	4		32	8	5	
Mean (SD)	6.6 (8.10)	12.1 (8.07)	3.0 (3.46)		2.4 (5.03)	0.4 (0.74)	1.0 (1.73)	
Median (min, max)	3.0 (0, 24)	14.0 (0, 21)	3.0 (0, 6)		0.0 (0, 22)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 4)	
(Q1, Q3)	(0.0, 11.0)	(2.0, 18.0)	(0.0, 6.0)		(0.0, 2.0)	(0.0, 0.5)	(0.0, 1.0)	
Race								
	Asian		White		Asian		White	
n	5		80		3		41	
Mean (SD)	9.4 (12.88)		6.8 (7.80)		1.3 (2.31)		2.0 (4.51)	
Median (min, max)	0.0 (0, 24)		3.5 (0, 24)		0.0 (0, 4)		0.0 (0, 22)	
(Q1, Q3)	(0.0, 23.0)		(0.0, 12.5)		(0.0, 4.0)		(0.0, 1.0)	
Ethnicity category								
	Japanese		non-Japanese		Japanese		non-Japanese	
n	5		81		3		42	
Mean (SD)	9.4 (12.88)		6.7 (7.78)		1.3 (2.31)		1.9 (4.47)	

	Efgartigimod (N=86)			Placebo (N=45)		
Median (min, max)	0.0 (0, 24)	3.0 (0, 24)		0.0 (0, 4)	0.0 (0, 22)	
(Q1, Q3)	(0.0, 23.0)	(0.0, 12.0)		(0.0, 4.0)	(0.0, 1.0)	
Weight category at baseline						
	<50 kg	50- <75 kg	75- <120 kg	<50 kg	50- <75 kg	75- <120 kg
n	7	28	49	2	24	19
Mean (SD)	4.1 (8.43)	5.8 (7.98)	8.1 (8.08)	0.0 (0.00)	2.7 (5.58)	1.1 (2.09)
Median (min, max)	1.0 (0, 23)	1.0 (0, 24)	6.0 (0, 24)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 22)	0.0 (0, 7)
(Q1, Q3)	(0.0, 4.0)	(0.0, 11.5)	(1.0, 14.0)	(0.0, 0.0)	(0.0, 2.0)	(0.0, 1.0)
Prior rituximab therapy						
	Yes	No		Yes	No	
n	31	55		14	31	
Mean (SD)	7.1 (8.72)	6.7 (7.76)		1.4 (3.46)	2.1 (4.73)	
Median (min, max)	3.0 (0, 24)	3.0 (0, 24)		0.0 (0, 12)	0.0 (0, 22)	
(Q1, Q3)	(0.0, 14.0)	(0.0, 12.0)		(0.0, 0.0)	(0.0, 2.0)	
Prior TPO-RA therapy						
	Yes	No		Yes	No	
n	48	38		29	16	
Mean (SD)	6.6 (8.26)	7.1 (7.93)		2.1 (5.20)	1.5 (2.16)	
Median (min, max)	2.5 (0, 24)	4.5 (0, 24)		0.0 (0, 22)	1.0 (0, 7)	
(Q1, Q3)	(0.0, 13.5)	(0.0, 11.0)		(0.0, 0.0)	(0.0, 2.0)	

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Tables 14.2.2.6.1, 14.2.2.6.2, 14.2.2.6.4, 14.2.2.6.5, 14.2.2.6.6, 14.2.2.6.7, 14.2.2.6.8, 14.2.2.6.9, 14.2.2.6.10, 14.2.2.6.11, 14.2.2.6.12, and 14.2.2.6.13

EEA=European Economic Area; EFTA=European Free Trade Association; EU=European Union; max=maximum; min=minimum; N=number of participants in treatment arm; n (for categorical data)=number of participants in a category; n (for continuous data)=number of participants with data; SD=standard deviation

Notes: Extent of disease control was defined as the cumulative number of weeks over the planned 24-week treatment period with platelet counts of $\geq 50\times10^9$/L.

Platelet counts that were measured after the main intercurrent events of (1) early discontinuation of treatment (before week 24) or (2) an increase of the dose and/or frequency of concurrent ITP therapies or a start of a new concurrent ITP therapy were recorded as $<50\times10^9$/L. Platelet counts that were measured in the 4 weeks after initiation of rescue therapy were recorded as $<50\times10^9$/L.

Missing values for reasons other than the main intercurrent events were imputed as $\geq 50\times10^9$/L if the platelet count of the previous and subsequent analysis visits were $\geq 50\times10^9$/L; otherwise, the missing value was imputed as $<50\times10^9$/L.

2.7.3.3.3.2　1603 試験（第 2 相、補助的試験）

1603 試験では、副次評価項目として血小板数に基づく効果の解析を評価した（表 2.7.3-1 を参照）。さらに、部分集団別に血小板数に基づく効果の解析を評価し、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.2.1.2.1 に示した。ITP 分類［新規診断（3 ヵ月未満）、持続性（3～12 ヵ月）又は慢性（12 ヵ月超）］及び TPO-RA の使用（前治療又は併用）に基づく解析では、部分集団間に明らかな差は認められなかった。いずれの部分集団でも、エフガルチギモド投与を受けた被験者に血小板数の増加が認められた。

2.7.3.3.3.3　日本人集団の結果

日本人／外国人別の部分集団解析の結果は、1801 試験は 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis、1803 試験は 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis に示した。

2.7.3.3.3.3.1　1801 試験（第 3 相）

2.7.3.3.3.3.1.1　被験者集団

1801 試験では 8 名の日本人被験者が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与又はプラセボ投与にランダム化された。内訳はエフガルチギモド群 5 名、プラセボ群 3 名であった。ランダム化された 8 名の被験者のうち 5 名が 24 週間の治験薬投与期を完了し、試験を完了した（エフガルチギモド群 3 名、プラセボ群 2 名）。試験を中止した日本人被験者はエフガルチギモド群 2 名及びプラセボ群 1 名であり、いずれも中止理由は同意撤回であった。1801 試験を完了した計 5 名の日本人被験者は全て 1803 試験に移行した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.5、Table 14.1.1.6）。

被験者の人口統計学的特性を日本人／外国人別に表 2.7.3-7 に示す。

日本人被験者の人口統計学的特性は、年齢を除き、エフガルチギモド群とプラセボ群で均衡がとれていた。日本人被験者の年齢の中央値は、プラセボ群（75.0 歳）がエフガルチギモド群（45.0 歳）よりも高かった。

表 2.7.3-7　被験者の人口統計学的特性－日本人／外国人別（SAF）

	Efgartigimod (N=86)		**Placebo (N=45)**		**All Participants (N=131)**	
	Japanese (N=5) n (%)	**Non-Japanese (N=81) n (%)**	**Japanese (N=3) n (%)**	**Non-Japanese (N=42) n (%)**	**Japanese (N=8) n (%)**	**Non-Japanese (N=123) n (%)**
Age, years						
N	5	81	3	42	8	123
Mean (SD)	42.4 (12.05)	47.2 (16.80)	74.0 (4.58)	50.1 (17.47)	54.3 (18.88)	48.2 (17.01)
Median (min, max)	45.0 (22, 54)	47.0 (19, 85)	75.0 (69, 78)	51.0 (18, 82)	50.5 (22, 78)	47.0 (18, 85)
Age category, n (%)						
18 - <65 Years	5 (100)	70 (86.4)	0	32 (76.2)	5 (62.5)	102 (82.9)
65 - <75 Years	0	7 (8.6)	1 (33.3)	7 (16.7)	1 (12.5)	14 (11.4)
≥75 Years	0	4 (4.9)	2 (66.7)	3 (7.1)	2 (25.0)	7 (5.7)
Sex at birth, n (%)						
Female	3 (60.0)	44 (54.3)	2 (66.7)	22 (52.4)	5 (62.5)	66 (53.7)
Male	2 (40.0)	37 (45.7)	1 (33.3)	20 (47.6)	3 (37.5)	57 (46.3)

	Efgartigimod (N=86)		Placebo (N=45)		All Participants (N=131)	
	Japanese (N=5) n (%)	Non-Japanese (N=81) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=42) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=123) n (%)
Weight, kg						
N	5	81	3	42	8	123
Mean (SD)	53.86 (18.896)	81.80 (19.258)	50.20 (3.811)	75.87 (16.807)	52.49 (14.552)	79.78 (18.603)
Median (min, max)	47.30 (36.7, 82.9)	78.00 (43.4, 135.9)	52.40 (45.8, 52.4)	71.65 (48.0, 119.3)	49.85 (36.7, 82.9)	77.00 (43.4, 135.9)
Weight category, n (%)						
<50 kg	3 (60.0)	4 (4.9)	1 (33.3)	1 (2.4)	4 (50.0)	5 (4.1)
50 - <75 kg	1 (20.0)	27 (33.3)	2 (66.7)	22 (52.4)	3 (37.5)	49 (39.8)
75 - <120 kg	1 (20.0)	48 (59.3)	0	19 (45.2)	1 (12.5)	67 (54.5)
≥120 kg	0	2 (2.5)	0	0	0	2 (1.6)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.1.2.1.1
max=maximum; min=minimum; n (for categorical data)= number of patients in a category;
n (for continuous data)= number of patients with data; N=number of patients in the treatment group; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per treatment in the safety analysis set, excluding missing values.

ベースラインの疾患特性を日本人／外国人別に表 2.7.3-8 に示す。

日本人被験者では、ベースラインの血小板数の中央値は、エフガルチギモド群（8.00×10^9/L）がプラセボ群（22.00×10^9/L）よりも低かった。エフガルチギモド群では 5 名中 4 名の被験者がベースラインの血小板数 15×10^9/L 未満であった。全ての日本人被験者が慢性 ITP と診断されており、全体として一次性 ITP と診断されてからの期間の中央値は 6.93 年であった。脾臓摘出術の施行歴がある被験者はプラセボ群の 1 名のみであった。日本人被験者の多く（6/8 名）が 3 種類以上の ITP 治療を受けたことがあった。日本人被験者の半数でベースライン時に WHO スケール Grade 1 以上の出血性イベントが認められた。

表 2.7.3-8　ベースラインの疾患特性－日本人／外国人別（SAF）

	Efgartigimod (N=86)		Placebo (N=45)		All Participants (N=131)	
	Japanese (N=5) n (%)	Non-Japanese (N=81) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=42) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=123) n (%)
Platelet level, 10^9/L						
Mean (SD)	10.20 (5.891)	17.77 (10.258)	18.33 (10.017)	13.95 (9.190)	13.25 (8.137)	16.46 (10.035)
Median (min, max)	8.00 (5.0, 20.0)	19.00 (0.0, 51.0)	22.00 (7.0, 26.0)	12.00 (2.0, 31.0)	9.50 (5.0, 26.0)	17.00 (0.0, 51.0)
Platelet level category, n (%)						
<15x10^9/L	4 (80.0)	33 (40.7)	1 (33.3)	24 (57.1)	5 (62.5)	57 (46.3)
≥15x10^9/L	1 (20.0)	48 (59.3)	2 (66.7)	18 (42.9)	3 (37.5)	66 (53.7)
Patient with chronic or persistent ITP, n (%)						
Chronic	5 (100)	73 (90.1)	3 (100)	37 (88.1)	8 (100)	110 (89.4)
Persistent	0	8 (9.9)	0	5 (11.9)	0	13 (10.6)
Time since initial diagnosis, years						
Mean (SD)	10.76 (8.387)	10.26 (12.274)	18.91 (29.864)	10.56 (11.637)	13.82 (17.686)	10.37 (12.013)
Median (min, max)	10.21 (2.2, 22.5)	4.00 (0.3, 54.1)	1.71 (1.6, 53.4)	6.08 (0.5, 46.6)	6.93 (1.6, 53.4)	4.57 (0.3, 54.1)

	Efgartigimod (N=86)		Placebo (N=45)		All Participants (N=131)	
	Japanese (N=5) n (%)	Non-Japanese (N=81) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=42) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=123) n (%)
History of splenectomy, n (%)						
Yes	0	32 (39.5)	1 (33.3)	16 (38.1)	1 (12.5)	48 (39.0)
No	5 (100)	49 (60.5)	2 (66.7)	26 (61.9)	7 (87.5)	75 (61.0)
Number of prior ITP therapies received, n (%)						
<3	1 (20.0)	26 (32.1)	1 (33.3)	15 (35.7)	2 (25.0)	41 (33.3)
≥3	4 (80.0)	55 (67.9)	2 (66.7)	27 (64.3)	6 (75.0)	82 (66.7)
Number of types of prior ITP therapies received						
Mean (SD)	2.8 (1.48)	3.2 (1.91)	3.3 (1.53)	3.5 (1.88)	3.0 (1.41)	3.3 (1.90)
Median (min, max)	3.0 (1, 5)	3.0 (1, 9)	3.0 (2, 5)	3.0 (1, 7)	3.0 (1, 5)	3.0 (1, 9)
Receiving concurrent ITP therapies at baseline, n (%)						
Yes	3 (60.0)	40 (49.4)	1 (33.3)	21 (50.0)	4 (50.0)	61 (49.6)
No	2 (40.0)	41 (50.6)	2 (66.7)	21 (50.0)	4 (50.0)	62 (50.4)
WHO bleeding score, n (%)						
No Bleeding	2 (40.0)	42 (51.9)	2 (66.7)	14 (33.3)	4 (50.0)	56 (45.5)
Grade 1	3 (60.0)	35 (43.2)	0	25 (59.5)	3 (37.5)	60 (48.8)
≥ Grade 2	0	4 (4.9)	1 (33.3)	3 (7.1)	1 (12.5)	7 (5.7)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.1.2.2.1
max=maximum; min=minimum; n (for categorical data)=number of patients in a category; n (for continuous data)=number of patients with data; N=number of patients in the treatment group; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation.
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per treatment in the safety analysis set, excluding missing values.

2.7.3.3.3.3.1.2　有効性の結果

1801 試験の日本人／外国人別の有効性の解析結果は 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis に示した。

2.7.3.3.3.3.1.2.1　有効性の主要評価項目

1801 試験の主要評価項目である持続的血小板数反応のレスポンダー（定義は 2.7.3.1.4.1.1 参照）の割合は、エフガルチギモド群が 40%（2/5 名）、プラセボ群が 0%（0/3 名）であった（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9　1801 試験：慢性 ITP 被験者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 に血小板数 50×10^9/L 以上）－日本人／外国人別（FAS-Chronic）

	Efgartigimod (N=78)		Placebo (N=40)	
	Japanese (N=5)	Non-Japanese (N=73)	Japanese (N=3)	Non-Japanese (N=37)
n (%)	2 (40.0)	15 (20.5)	0	2 (5.4)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.1
n=number of responders; N=number of patients within each treatment
Notes: A patient is considered a responder, ie, has a sustained platelet count response, if he/she shows platelet counts of at least 50×10^9/L for at least 4 of the 6 analysis visits between weeks 19 and 24 of the study.
When a main intercurrent event occurs, a patient is considered a non-responder, if the patient has not achieved sustained platelet count response before the occurrence of the main intercurrent event.
Missing values for reasons other than the main intercurrent events are imputed with $\geq50\times10^9$/L if the platelet count of the previous and next analysis visit is $\geq50\times10^9$/L, otherwise with $<50\times10^9$/L.

2.7.3.3.3.3.1.2.2　有効性の主要な副次評価項目

病勢コントロール期間

日本人集団の病勢コントロール（定義は 2.7.3.1.4.1.1 参照）の累積週数の平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 9.4（5.76）週、プラセボ群が 1.3（1.33）週であった（表 2.7.3-6、5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.2.4）。

全被験者（慢性及び持続性 ITP）を対象とした持続的血小板数反応のレスポンダーの割合

持続的血小板数反応のレスポンダー（定義は 2.7.3.1.4.1.1 参照）の割合は、エフガルチギモド群が 40%（2/5 名）、プラセボ群が 0%（0/3 名）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.1.7.1）。

出血性イベント（WHO スケール）の発現及び重症度（全被験者）

WHO Grade 1 以上の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 4.0（範囲：0～8）回、プラセボ群が 1.0（範囲：0～5）回であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.3.4）。エフガルチギモド群では、持続的血小板数反応のレスポンダーに WHO Grade 1 以上の出血性イベントは認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.3.2.2）。WHO Grade 2 の出血性イベントは、エフガルチギモド群及びプラセボ群の各 1 名に認められた。WHO Grade 3 は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.3.1.1）。

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（全被験者）

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 を達成した被験者の割合は、エフガルチギモド群が 40%（2/5 名）、プラセボ群が 0%（0/3 名）であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.2.1.9）。

2.7.3.3.3.3.2　1803 試験（第 3 相、1801 試験の非盲検継続投与試験）中間解析 1

2.7.3.3.3.3.2.1　被験者集団

1801 試験から移行した日本人被験者は 5 名であり、内訳は EFG-EFG 群が 3 名、PBO-EFG 群が 2 名であった。

これら 5 名のうち、IA1 のデータカットオフ時点で、試験を中止した被験者は 2 名であり、3 名が試験継続中であった。試験の中止理由は、1 名が効果不十分、1 名が同意撤回であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.1.7）。

データカットオフ時点で、Total 群の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 55.0（22, 78）歳であり、3 名（60.0%）が 18 歳以上 65 歳未満の年齢カテゴリーに含まれた（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.1）

Total 群での 1801 試験のベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は 20.00（8.0, 26.0）$\times10^9$/L であった。全ての日本人被験者が慢性 ITP と診断されており、一次性 ITP と診

断されてからの期間の中央値（最小値, 最大値）は 3.65（1.7, 53.4）年であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.2）。

脾臓摘出術の施行歴がある被験者は 1 名（20.0%）のみであった。3 種類以上の ITP 治療を受けたことがあった被験者は 3 名（60.0%）であった。1801 試験のベースライン時に WHO Grade 1 以上の出血性イベントが認められた被験者は 1 名（20.0%）であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.2）。

2.7.3.3.3.3.2.2　有効性の結果

1803 試験の IA1 の日本人／外国人別の有効性の解析結果は 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis に示した。

1803 試験の IA1 の全体集団の有効性の結果は 2.7.3.2.2.2 に記載した。

なお、本項では特に断りのない限り、日本人集団の Total 群の結果を記載する。

2.7.3.3.3.3.2.2.1　血小板数

持続的血小板数反応

PBO-EFG 群の評価対象被験者 2 名のうち 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はいなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR PMDA analysis, Table 14.2.1.2）。

6 週間間隔で持続的血小板数反応（6 回の来院のうち 4 回以上血小板数 50×10^9/L 以上を達成）を評価したとき、評価対象被験者 5 名のうち 2 名（40.0%）に、最初の 6 週間の時点で持続的血小板数反応が認められた。これら 2 名の被験者では、Week 7 以降、最初の 52 週間の治験薬投与期のうちデータが得られている期間中のいずれの 6 週間間隔でも持続的血小板数反応が引き続き認められた。血小板数反応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（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.1.2）。

病勢コントロール期間

最初の 52 週間の治験薬投与期のうち、血小板数が 50×10^9/L 以上であった期間（週）の割合の平均値（標準誤差）は、39.9（23.11）%であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.2.1）。

全般的血小板数反応

最初の 52 週間の治験薬投与期が終了した又は途中試験を中止した評価対象被験者 3 名のうち 1 名（33.3%）で、最初の 52 週間の治験薬投与期間のいずれかの時点で血小板数 50×10^9/L 以上が 4 回以上認められた。なお、持続的血小板数反応が認められた他の 1 名の被験者は、データカットオフ時点で最初の 52 週間の治験薬投与期がまだ終了していなかったため、この全般的血小板数反応の評価に含まれなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.1.7）。

血小板数のベースラインからの変化量

本試験の最初の 6 週間に持続的血小板数反応が認められた被験者 2 名について、最初の 52 週間の治験薬投与期での 1801 試験のベースラインからの血小板数の変化量の範囲を以下に示す（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Listing 16.2.6.2）。

- 0810010205：18～155×10^9/L［Week 39 時点（データカットオフ前最終値）55×10^9/L］
- 0810022035：16～181×10^9/L（Week 51 時点 112×10^9/L）

2.7.3.3.3.3.2.2.2　出血性イベント

最初の 52 週間の治験薬投与期が終了したか途中試験を中止した評価対象被験者 3 名のうち 1 名（33.3%）で、最初の 52 週間の治験薬投与期に、1 回以上の WHO Grade 1 以上の出血性イベントが認められた（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.3.1）。

2.7.3.3.3.3.2.2.3　レスキュー療法

評価対象被験者 5 名のうちレスキュー療法が実施された被験者はいなかった。（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.5.2）。

2.7.3.3.3.3.3　結論

日本人集団の 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がプラセボ群よりも高く、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性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。

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ったと考えられた。

これらの結果を総合し、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。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床的有効性データの評価に基づき、ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の推奨用量は、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。週 1 回投与から開始し、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る。

1801 試験の有効性の結果から、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回又は 2 週に 1 回投与により、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ることが示された。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。ITP 被験者に対する推奨用法用量設定根拠のさらなる考察は 2.7.2.3.8 に記載した。

連続した 4 回の来院のうち 3 回で血小板数 100×10^9/L 以上が認められた被験者では、最初の 4 週間の投与後に、投与頻度を 2 週に 1 回に調節することを可能とした（5.3.5.1, ARGX-

113-1801 CSR, 9.4.1）。また、1803 試験では 2 週に 1 回投与でも血小板数反応の維持が観察された（2.7.3.3.2.1.2）。

ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の治療効果は、投与開始後、早期に認められた。Post-hoc 解析では、血小板数は 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。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最大 12 週間を要した。

1801 試験の ITP 被験者では、エフガルチギモド IV の投与により、投与開始後 4 週の間に、総 IgG に対する速やかな薬力学的作用が認められた。この作用は投与期間を通じて維持され、血小板数の増加と一致していた（2.7.2.2.2.1.2）。週 1 回投与から 2 週に 1 回投与に切り替えた被験者でも同様の薬力学的作用が認められた。

作用が速やかに発現する種類のレスキュー療法（例：IVIg 及び血小板輸血）の使用頻度は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも低かった。1803 試験では、エフガルチギモド IV の継続投与により血小板数の増加が持続した。

以上より、1801 試験及び 1803 試験の有効性の結果は、血小板数及び臨床的評価に基づいて選択した投与方法を支持するものである。4 回の週 1 回投与から開始し、その後の投与頻度は、柔軟に対応できるよう調節可能とする。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

1801 試験及び 1803 試験の中間データから、治療効果の持続性を裏付けるエビデンスが得られた。

2.7.3.5.1　1801 試験（第 3 相）

1801 試験により、24 週間の治験薬投与期でのエフガルチギモド IV（週 1 回又は 2 週に 1 回）の連続投与による治療効果が示された。有効性の結果の要約を 2.7.3.2.1.2 に示した。

全被験者 131 名が、試験中にエフガルチギモド IV の投与を 1 回以上受けた。エフガルチギモド群のうち、投与頻度固定期間中に 2 週に 1 回の投与頻度でエフガルチギモドの投与を受けた被験者の平均累積投与期間（標準偏差）は 1.8（4.74）週であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 10.6.1）。

本試験でのエフガルチギモド IV の免疫原性データを 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.5 及び 2.7.2.4.1 に示す。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抗薬物抗体（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（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI, 5.1.5）。

2.7.3.5.2　1803 試験（第 3 相、1801 試験の非盲検継続投与試験）中間解析 1

6 週間間隔での持続的血小板数反応及び病勢コントロール期間に基づき、1801 試験と同様の臨床効果の一貫性及び持続性が、1803 試験でのエフガルチギモド IV の連続投与で示された（2.7.3.2.2.1）。

1803 試験の IA1 のデータカットオフ時点で、Total 群のエフガルチギモドの平均投与回数（標準偏差）は 26.8（18.89）回であり、2 週に 1 回投与の平均累積投与期間（標準偏差）は 10.8（7.46）週であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.1.2.11）。

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、治療効果の一貫性と持続性が認められた（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.1.1）。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致し、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して維持された。また、その効果は、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、1803 試験の全ての被験者で認められた。

本試験のエフガルチギモド IV の免疫原性データは、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.5 及び 2.7.2.4.1 に記載した。1801 試験と同様に、エフガルチギモドの長期連続投与後のエフガルチギモドに対する ADA の発現割合は低く、薬力学的作用、有効性及び安全性への影響は認められなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI, 5.2.5）。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3-10　ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を裏付ける臨床試験の概要

1801 試験（第 3 相）	
治験実施施設数及び実施国	71 施設 オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、トルコ、ウクライナ、英国、米国
試験開始日、組入れ状況、総組入れ被験者数／目標被験者数	実施状況：完了 試験開始日：2019 年 12 月 9 日（最初の被験者の最初の来院日） 予定被験者数：慢性 ITP 被験者約 117 名及び持続性 ITP 被験者最大 39 名 解析対象被験者数：131 名がランダム化され治験薬の投与を受けた（慢性 ITP 被験者 118 名及び持続性 ITP 被験者 13 名）：エフガルチギモド群 86 名及びプラセボ群 45 名
試験デザイン及び対照の種類	ランダム化、二重盲検 プラセボ対照
被験薬及び対照薬：用量、投与経路及び投与方法	エフガルチギモド IV 10 mg/kg 対応するプラセボ Visit 1～4 は被験者に治験薬を週 1 回投与した。Visit 5～16 は、被験者の血小板数に応じて投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回で投与した。Visit 17～24 は、投与頻度を Visit 16（又は最後に治験薬の投与を受けた来院時）の投与頻度に固定して投与した。
試験の目的	慢性 ITP 被験者を対象とし、持続的血小板数反応を指標として、エフガルチギモドの有効性をプラセボと比較し評価する。持続的血小板数反応とは、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 以上を達成と定義。
各群の被験者数組入れ／完了	スクリーニング：205 名 組入れ及び投与： エフガルチギモド群：86 名 プラセボ群：45 名 試験完了： エフガルチギモド群：67 名 プラセボ群：39 名 治験薬投与期完了：

	エフガルチギモド群：64 名 プラセボ群：32 名
試験期間	スクリーニング期：2 週間 治験薬投与期：24 週間 投与終了時来院：Visit 24 の 1 週間後 フォローアップ期：4 週間
性別 年齢中央値（範囲） 体重中央値（範囲）	男性=60 名 女性=71 名 年齢［中央値（最小値, 最大値)］: エフガルチギモド群：47.0（19, 85）歳 プラセボ群：55.0（18, 82）歳 体重［中央値（最小値, 最大値)］: エフガルチギモド群：77.60（36.7, 135.9）kg プラセボ群：71.00（45.8, 119.3）kg
主な診断及び組入れ基準	・ランダム化の 3 ヵ月以上前に一次性 ITP の診断を受けた成人で、以下により確認できる - ASH の診断基準に従った診断が文書で確認され、かつ血小板減少症の他の病因が認められない - 以前に ITP に対する治療（TPO-RA を除く）に反応したことがある ・スクリーニング時とベースライン時に測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L 未満である ・過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがあり、かつ以下のいずれかに該当する - 治験実施計画書で規定された併用 ITP 治療を 1 種類以上、ランダム化の 4 週間以上前から一定の用量及び投与頻度で受けている - 併用 ITP 治療を実施中でない場合、過去に ITP 治療を 2 種類以上受けたことがある
主要評価項目	持続的血小板数反応（定義：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）が認められた慢性 ITP 被験者の割合
1803 試験（第 3 相）	
治験実施施設数及び実施国	59 施設 オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、トルコ、ウクライナ、英国、米国
試験開始日、組入れ状況、総組入れ被験者数／目標被験者数	実施状況：実施中 試験開始日：2020 年 6 月 2 日（最初の被験者の最初の来院日） 中間解析 1 のデータカットオフ日：2022 年 9 月 28 日 生物学的分析のデータカットオフ日：2022 年 8 月 10 日
試験デザイン及び対照の種類	非盲検
被験薬及び対照薬：用量、投与経路及び投与方法	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回、1 時間かけて静脈内投与
試験の目的	成人一次性 ITP 被験者でのエフガルチギモドの長期投与時の安全性を評価する
各群の被験者数組入れ／完了	中間解析 1 本試験に移行した被験者数：101 名 中間解析 1 の時点で治験薬の投与を受けた被験者数：101 名
試験期間	4 年間+8 週間

性別 年齢中央値（範囲） 体重中央値（範囲）	中間解析 1 男性=52 名 女性=49 名 年齢［中央値（最小値, 最大値)］: 50.0（19, 87）歳 体重［中央値（最小値, 最大値)］: 77.10（36.7, 135.9）kg
主な診断及び組入れ基準	1801 試験で 24 週間の治験薬投与期を完了した成人一次性 ITP 被験者は、本試験に移行可能とした。
主要評価項目	有害事象の発現割合と重症度、バイタルサイン、臨床検査値の評価。
1603 試験（第 2 相）	
治験実施施設数及び実施国	Main study（二重盲検比較期） 19 施設 ベルギー、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、ポーランド、スペイン、ウクライナ、英国 非盲検投与期 9 施設 チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド、スペイン、ウクライナ
試験開始日、組入れ状況、総組入れ被験者数／目標被験者数	実施状況：完了 試験開始日：2017 年 3 月 30 日（最初の被験者の最初の来院日） 予定被験者数：約 36 名（治験薬の投与を 3 回以上受け、最終投与後に 2 週間のフォローアップを完了した被験者として 30 名以上を確保するため） 解析対象被験者数：ランダム化及び治験薬投与を受けた 38 名
試験デザイン及び対照の種類	ランダム化、二重盲検 プラセボ対照 その後の、フォローアップ、非盲検投与期
被験薬及び対照薬：用量、投与経路及び投与方法	Main study（二重盲検比較期） エフガルチギモド IV 5 mg/kg、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回、計 4 回、2 時間かけて静脈内投与 非盲検投与期 エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回、計 4 回、2 時間かけて静脈内投与
試験の目的	ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の短期的及び長期的な安全性及び忍容性を評価する。
各群の被験者数組入れ／完了	スクリーニング：62 名 組入れ及び投与： エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 名 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：13 名 プラセボ群：12 名 試験完了： エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 名 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：11 名 プラセボ群：8 名 投与完了： エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 名 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：11 名 プラセボ群：11 名 非盲検投与期： エフガルチギモド 10 mg/kg：12 名
試験期間	Main study（二重盲検比較期）: スクリーニング期間：2 週間 投与期間：3 週間 フォローアップ期間：21 週間

	非盲検投与期： 最長 1 年間
性別 年齢中央値（範囲） 体重中央値（範囲）	男性=18 名 女性=20 名 年齢［中央値（最小値, 最大値）］: エフガルチギモド 5 mg/kg 群：41.0（22, 77）歳 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：46.0（29, 62）歳 プラセボ群：38.5（19, 69）歳 体重［中央値（最小値, 最大値）］: エフガルチギモド IV 5 mg/kg 群：80.00（47.0, 105.9）kg エフガルチギモド IV 10 mg/kg 群：92.10（51.0, 137.0）kg プラセボ群：81.00（52.0, 109.0）kg
主な診断及び組入れ基準	・ASH の診断基準に基づき ITP と診断された成人被験者 ・平均血小板数 30×10^9/L 未満かつスクリーニング前 4 週間以内に大出血がない ・ASH 及び IWG のガイドラインに基づいた ITP の標準治療を受けており、スクリーニング前少なくとも 4 週間は標準治療の用量及び投与頻度が一定している
主要評価項目	有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度、並びにバイタルサイン、心電図パラメータ、身体的所見異常及び臨床検査値のベースラインからの変化

Sources: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR; 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR

表 2.7.3-11　ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を裏付ける臨床試験の結果

1801 試験（第 3 相）	
投与群	エフガルチギモド IV 10 mg/kg（エフガルチギモド群） プラセボ（プラセボ群）
組入れ被験者数／完了被験者数	スクリーニング：205 名 組入れ及び投与： エフガルチギモド群：86 名 プラセボ群：45 名 試験完了： エフガルチギモド群：67 名 プラセボ群：39 名 治験薬投与期完了： エフガルチギモド群：64 名 プラセボ群：32 名
有効性の結論	主要評価項目 主要評価項目は、持続的血小板数反応（定義：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）が認められた慢性 ITP 被験者の割合とした。 主要評価項目は達成された。慢性 ITP 被験者集団では、持続的血小板数反応が認められた被験者の割合は、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）。 主要な副次評価項目： （1）慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール期間（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数は、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（p=0.0009；層別 Mann-Whitney 検定；両側 p 値）

	（2）全被験者（慢性 ITP 被験者及び持続性 ITP 被験者の合計）を対象とした持続的血小板数反応が認められた被験者の割合は、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出血性イベント（WHO 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（それぞれ 4.0 回 vs 5.0 回）。しかしながら、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）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、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、エフガルチギモド群（22.1%）の方がプラセボ群（6.7%）と比較して高かった（p=0.0265；Cochran-Mantel-Haenszel 検定；両側 p 値）
安全性の結論	一次性 ITP 被験者に対し、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。サイクル投与と比較して、連続投与により新たな安全性シグナルは認められなかった。 ほとんどの有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。エフガルチギモド群では 515 件中 22 件及びプラセボ群では 344 件中 13 件が CTCAE Grade 3 以上であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、エフガルチギモド群 12.8%及びプラセボ群 20.0%で報告された。 1 件以上の治験担当医師の評価による治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、エフガルチギモド群 17.4%及びプラセボ群 22.2%で報告された。 治験薬の投与中止に至った有害事象は、エフガルチギモド群 4 名（4.7%）及びプラセボ群 1 名（2.2%）で報告された。試験の中止に至った有害事象は、エフガルチギモド群 3 名（3.5%）で報告され、プラセボ群では報告されなかった。 本試験で死亡はなく、また治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も報告されなかった。 最も多く報告された（いずれかの投与群の被験者の 10%以上）PT 別の有害事象は、尿中血陽性、挫傷、斑状出血、鼻出血、歯肉出血、血腫、血尿、頭痛、口腔内出血、四肢痛及び点状出血であった。 ほとんどの重篤な有害事象は、両投与群を通じて各 1 名で認められた。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された重篤な有害事象は血小板減少症［エフガルチギモド群 2 名（2.3%）、プラセボ群 0 名］であった。 いずれかの投与群で 2 名以上に報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪寒、頭痛及びそう痒症であった。その他の全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1 投与群あたり 1 名で報告された。 Grade 3 以上の有害事象の大多数は、1 投与群あたり 1 名で報告された。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された Grade 3 以上の有害事象は、エフガルチギモド群では高血圧及び血小板減少症、プラセボ群では好中球減少症であった。 本試験では、2 種類の AESI を定義した：治験担当医師が出血事象であると判断した有害事象及び SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象。感染 AESI は、エフガルチギモド群 29.1%及びプラセボ群 22.2%で報告された。 出血 AESI は、エフガルチギモド群及びプラセボ群とも高頻度で報告された（それぞれ 70.9%及び 86.7%）。 全般的に、両投与群ともに、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査結果のベースラインからの変化に臨床的に意味のあるものは認められなかっ

	た。バイタルサインのベースラインからの変化に臨床的に意味のあるものは認められなかった。心電図異常は両投与群間で類似しており、その大多数は臨床的に重要なものではなかった。
薬物動態／薬力学的作用の結論	薬物動態の結論 静脈内投与後の C_{max} の平均値は、治験薬投与期の最初の 4 週間を通して一定であった。初回投与後及び Week 3 の C_{max} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 229（83.0） μg/mL 及び 252（123.0） μg/mL であった。投与頻度固定期間（Week 16～23）でも、週 1 回投与の被験者（57 名）で同様の C_{max} の平均値が認められた。投与頻度固定期間では、週 1 回投与の被験者と 2 週に 1 回投与の被験者（10 名）の C_{max} の平均値に差は認められなかった。 C_{trough} の平均値は治験薬投与期の最初の 4 週間を通して一定であった。初回投与後及び Week 3 の C_{trough} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 10.3（5.75） μg/mL 及び 17.4（29.5） μg/mL であった。投与頻度固定期間（Week 16～23）でも、週 1 回投与の被験者（57 名）で同様の C_{trough} の平均値が認められた。エフガルチギモドの投与前の濃度は、2 週に 1 回投与の被験者（10 名）で週 1 回投与の被験者よりも低かった。Week 16 及び Week 23 の C_{trough} の平均値（標準偏差）は、週 1 回投与の被験者でそれぞれ 11.9（7.23） μg/mL 及び 12.5（8.35） μg/mL、2 週に 1 回投与の被験者でそれぞれ 5.80（4.71） μg/mL 及び 3.03（0.92） μg/mL であった。 薬力学的作用の結論 エフガルチギモドの作用機序と一致して、エフガルチギモド投与により血清中 IgG が減少した。総 IgG の平均値は、エフガルチギモド IV の週 1 回投与開始後の最初の 4 回の投与を通して減少し、ほぼ最大の減少に達した。その後、総 IgG のベースラインからの平均減少率は、治験薬投与期を通して 60%超を維持した。 投与頻度固定期間（Week 16～23）の総 IgG のベースラインからの平均減少率は、週 1 回投与及び 2 週に 1 回投与ともにほぼ 60%超を維持した。
1803 試験（第 3 相） 中間解析 1	
投与群	エフガルチギモド IV 10 mg/kg
組入れ被験者数／完了被験者数	本試験に移行した被験者数：101 名 ·1801 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた被験者：63 名 ·1801 試験でプラセボの投与を受けた被験者：38 名 中間解析 1 の時点で治験薬の投与を受けた被験者数：101 名
有効性の結論	血小板数反応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。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。最初の 6 週間の時点での持続的血小板数反応は、Total 群の評価対象被験者 101 名のうち 30 名（29.7%）に認められた［EFG-EFG 群 21 名（33.3%）及び PBO-EFG 群 9 名（23.7%）］。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。 Total 群の評価対象被験者 101 名について、病勢コントロール期間の中央値（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。PBO-EFG 群でベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であった評価対象被験者 16 名の病勢コントロール期間（血小板数 30×10^9/L 以上かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合）の平均値（標準誤差）は 14.8（8.20）%であった。PBO-EFG 群の評価対象被験者 38 名について、血小板数 30×10^9/L 以上かつ 1803 試験のベースラインから 20×10^9/L 超増加した週数の割合の平均値（標準誤差）は 27.4（5.37）%であった。 Total 群の被験者 77 名のうち、32 名（41.6%）に血小板数反応が認められた。内訳は、EFG-EFG 群が 21 名（44.7%）、PBO-EFG 群が 11 名（36.7%）であった。 EFG-EFG 群の被験者では、血小板数の 1801 試験のベースラインからの平

	均変化量（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して 38.83（7.761）×10^9/L から 107.69（17.025）×10^9/L の間で維持された。 PBO-EFG 群の被験者では、平均血小板数は Week 1 時点で 1801 試験のベースラインから増加し、平均変化量（標準誤差）は 33.31（18.579）×10^9/L であった。Week 2 以降、平均血小板数（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して 23.06（7.301）×10^9/L から 80.64（27.939）×10^9/L の間で維持された。 血小板数反応までの期間も評価した。血小板数反応までの期間は、1801 試験から移行した被験者で 1803 試験のベースラインの血小板数が 30×10^9/L 未満であった被験者を対象として血小板数 50×10^9/L 以上が 2 回連続して認められるまでの期間と定義した。Total 群の評価対象被験者 53 名の血小板数反応までの期間の中央値（Q1, Q3）は 122.0（50.0, 213.0）日であった。 Total 群では評価対象被験者 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は全て、重症度が 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。 Total 群の評価対象被験者 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［EFG-EFG 群 49 名（77.8%）、PBO-EFG 群 26 名（68.4%）］。 Total 群では、評価対象被験者 77 名のうち、最初の 52 週間の治験薬投与期中に併用 ITP 治療を受けていた被験者は 41 名（53.2%）であった。併用 ITP 治療を受けていた被験者 41 名のうち 4 名（9.8%）で併用 ITP 治療の減少が認められた［EFG-EFG 群：1 名（2.4%）、PBO-EFG 群：3 名（7.3%）］。併用 ITP 治療を受けていた被験者 41 名のうち 37 名（90.2%）で併用 ITP 治療の減少が認められなかった。 Total 群の被験者 101 名を対象として患者報告アウトカム及び QOL の測定値を評価した。Total 群について、最初の 52 週間の治験薬投与期の終了時点で、FACIT-Fatigue スコアの 1801 試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は 1.44（1.731）、FACIT-Th6 スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は 3.5（1.35）、SF-36 身体的側面のサマリースコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は 2.90（1.558）、SF-36 精神的側面のサマリースコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は 4.42（2.277）であった。
安全性の結論	エフガルチギモド IV 10 mg/kg は、一次性 ITP 被験者に対して忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であり、有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。データカットオフ時点で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されなかった。試験中に 3 件の死亡が認められた。これらの死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。 全体として 1 件以上の有害事象が 93 名（92.1%）の被験者で報告された。有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は EFG-EFG 群の 11 名（17.5%）及び PBO-EFG 群の 5 名（13.2%）で報告された。最も多く報告された（Total 群の 10%以上）有害事象は、尿中血陽性、COVID-19 及び点状出血であった。 重篤な有害事象は Total 群の 12 名（11.9%）の被験者に報告された［EFG-EFG 群 8 名（12.7%）、PBO-EFG 群 4 名（10.5%）］。重篤な有害事象のうち、2 名以上に発現したのは嘔吐［Total 群 2 名（2.0%）：EFG-EFG 群及び PBO-EFG 群各 1 名］のみであった。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なかった。 1 名に慢性腎臓病の重篤な有害事象が発現し、エフガルチギモドの投与中止に至った。この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

	は否定された。試験中止に至った有害事象は報告されなかった。エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は21名（20.8%）の被験者に報告された。 1件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が、Total群の11名（10.9%）の被験者で報告された。最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛で、Total群の3名（3.0%）で報告された。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ1名で報告された。 1件以上の治験手順に関連する有害事象が、Total群の3名（3.0%）の被験者で報告された。治験手順に関連する有害事象のうち、貧血、処置後挫傷、表在性静脈血栓症はそれぞれ1名（1.0%）で報告され、挫傷は2名（2.0%）で報告された。 AESIの出血性事象は、Total群の76名（75.2%）の被験者で報告され、内訳はEFG-EFG群43名（68.3%）、PBO-EFG群33名（86.8%）であった。 AESIの感染はTotal群の34名（33.7%）で報告され、内訳はEFG-EFG群22名（34.9%）、PBO-EFG群12名（31.6%）であった。 Infusion-related reaction（IRR）は7名（6.9%）の被験者で報告され、いずれもEFG-EFG群であった。2名以上の被験者で報告されたIRRはなかった。IRRはいずれも非重篤で、投与中止や試験の中止に至ったものはなかった。 いずれの投与群でも、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査のベースラインからの変化量の平均値に、臨床的に意味のあるものは認められなかった。 バイタルサインパラメータ（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）に、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。 EFG-EFG群の10名（16.9%）及びPBO-EFG群の5名（14.7%）でベースラインから30 ms超60 ms以下のQTcF間隔の延長が報告された。1名（1.0%）で480 ms超500 ms以下のQTcF間隔が報告された。1名（1.1%）でベースラインから60 msを超えるQTcF間隔の延長が報告された。しかしながら、有害事象として報告された心電図パラメータの変化はなかった。
薬物動態／薬力学的作用の結論	薬物動態及び薬力学的作用の結果 総IgGの減少はWeek 4から52週間の治験薬投与期中にわたってPBO-EFG群及びEFG-EFG群で同様に維持された。 EFG-EFG群では、総IgGの1801試験のベースラインからの平均減少率は、Week 51までの期間を通して55.2%から64.4%の範囲であった。 PBO-EFG群では、総IgGの1803試験のベースラインからの平均減少率はWeek 4で67.1%であり、Week 4以降では59.4%から69.1%の範囲であった。
1603試験（第2相）	
投与群	エフガルチギモドIV 5 mg/kg（エフガルチギモド5 mg/kg群） エフガルチギモドIV 10 mg/kg（エフガルチギモド10 mg/kg群） プラセボ（プラセボ群）
組入れ被験者数／完了被験者数	スクリーニング：62名 組入れ及び投与： エフガルチギモド5 mg/kg群：13名 エフガルチギモド10 mg/kg群：13名 プラセボ群：12名 試験完了： エフガルチギモド5 mg/kg群：13名 エフガルチギモド10 mg/kg群：11名 プラセボ群：8名

	投与完了： エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 名 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：11 名 プラセボ群：11 名 非盲検投与期： エフガルチギモド 10 mg/kg 群：12 名
有効性の結論	有効性は、血小板数の変化、特異的な出血スケールである WHO 出血スケール及び ITP-BAT の SMOG index を用いた出血症状の解析とこれらのパラメータの総合評価（奏効及び完全奏効の評価など）、レスキュー療法の使用並びに QOL により評価した。エフガルチギモドの臨床効果の大きさ及び持続期間を明らかにするため、追加の post-hoc 解析を実施した。 複数の血小板数閾値について、main study（二重盲検比較期）及び延長フォローアップ期間中にこれらの閾値を超える血小板数増加を達成した被験者は、エフガルチギモド群でプラセボ群よりも数値的に多かった。以下に示すように、血小板数の閾値が高くなるにつれて、エフガルチギモド群とプラセボ群との数値的な差が大きくなった： ・血小板数 50×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 7 名（53.8%）、プラセボ群 6 名（50.0%）］ ・血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超に改善［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 6 名（46.2%）、プラセボ群 5 名（41.7%）］ ・血小板数 100×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 6 名（46.2%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 5 名（38.5%）、プラセボ群 1 名（8.3%）］ IWG 分類に基づく効果の評価（7 日以上の血小板数の閾値達成及び出血症状がないこと）を実施し、エフガルチギモド 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれでも、13 名中 5 名（38.5%）で完全奏効又は奏効が確認されたのに対し、プラセボ群では 12 名中 2 名（16.7%）であった。完全奏効の最も高い閾値（血小板数 100×10^9/L 以上を 7 日間以上かつ出血症状がないこと）は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 13 名中 2 名（15.4%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 13 名中 3 名（23.1%）で達成されたのに対し、プラセボ群では達成されなかった。 初回の完全奏効又は奏効の持続期間の中央値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群で 39.0 日（25 パーセンタイル：23.0 日；p=0.3778）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 69.0 日（25 パーセンタイル：31.0 日；p=0.7624）であった。 血小板数のベースラインからの平均変化量の増加は、エフガルチギモド投与群で Visit 2 と早期に観察された（ベースラインからの平均変化量は 5 mg/kg 群で 2.7×10^9/L、10 mg/kg 群では 2.1×10^9/L）。血小板数のベースラインからの平均変化量の最大値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群では Visit 4 で 63.7×10^9/L、エフガルチギモド 10 mg/kg 群では Visit 16/試験終了時で 55.5×10^9/L であった。 閾値を高くし、2 回以上の 50×10^9/L 以上の血小板数を要するとした場合でも、エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 6 名（46%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 6 名（46%）、プラセボ群 12 名中 3 名（25%）で達成された。 追加の post-hoc 解析で、臨床的に意味のある血小板数の増加（50×10^9/L 以上）が 2 回以上認められた被験者を対象に、血小板数 50×10^9/L 以上を維持した期間を評価した。保守的アプローチを用いて評価した結果、両エフガルチギモド投与群の被験者 12 名（5 mg/kg 群 6 名及び 10 mg/kg 群 6 名）の臨床的に意味のある血小板反応を維持した累積期間の平均値（標準偏差）は 24.6（20.64）日であり、範囲は 3～73 日であった。プラセボ群の 3 名の臨床的に意味のある血小板反応を維持した期間の平均値（標準偏差）は 7.7

	（3.21）日であり、範囲は 4～10 日であった。 保守的アプローチを用いて、臨床的に意味のある血小板反応の閾値が 10 日間以上認められた被験者を解析した。この基準を達成したプラセボ群の被験者はいなかったが［0.00%、Clopper-Pearson 95%CI（0.00, 26.46）］、エフガルチギモドの投与を受けた被験者では、累積期間が 10 日間以上であった被験者は 10 名［38.46%、Clopper-Pearson 95%CI（20.23, 59.43）］であった。正確なオッズ比（エフガルチギモド投与群の統合対プラセボ群）は 10.24（1.86, ∞）、p=0.0180 であった。最長持続期間のアプローチを用いたところ、プラセボ群で 10 日間以上の臨床的に意味のある血小板反応を達成した被験者は 1 名［8.33%、 Clopper-Pearson 95% CI（0.21, 38.48）］であった。エフガルチギモドの投与を受けた被験者では、累積期間が 10 日間以上であった被験者は 10 名［38.46%、 Clopper-Pearson 95% CI（20.23, 59.43）］であった。正確なオッズ比（エフガルチギモド投与群の統合対プラセボ群）は 6.53（0.74, 320.07）、p=0.1193 であった。 ITP の分類別（新規診断、持続性又は慢性 ITP）又は TPO-RA の使用歴若しくは併用の有無に基づく部分集団解析では、部分集団間で明確な差は見られなかった。いずれの部分集団でも、エフガルチギモドの投与を受けた被験者で血小板数の増加に基づく明らかな有効性を示した例が認められた。 WHO 出血スケール及び ITP-BAT の 2 種類の特異的スケールに基づき、出血症状の発現割合、発現部位及び重症度を記録した。一部の被験者では出血徴候／症状の報告が減少している例があり、また、時に出血徴候／症状の新規発現も見られており、これは短期投与サイクルの完了後に発症することが多かった。WHO 出血スケールでは、出血性イベントが認められた（WHO スケール>0）被験者の割合は、両エフガルチギモド投与群ではベースラインから Visit 9（治験薬の最終投与）及び Visit 16（試験終了時）で減少した。 非盲検投与期の最初のサイクルでは、被験者 12 名の全てがエフガルチギモド 10 mg/kg の投与を受け、このうち 7 名（58.3%）が血小板数 50×10^9/L 以上、2 名（16.7%）が血小板数 100×10^9/L 以上を達成し、6 名（50.0%）が血小板数 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超の増加を達成した。 非盲検投与期に移行した被験者 12 名のうち、8 名は最初の投与サイクルの後に血小板数 50×10^9/L 以上を 2 回以上達成した（post-hoc 解析）。この 8 名のうち、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 2 名及びプラセボ群の 3 名は二重盲検比較期ではこの閾値を達成していなかった。また、二重盲検比較期にこの閾値を達成していたエフガルチギモド 10 mg/kg 群の 3 名は、二重盲検比較期と非盲検投与期の両方でこの閾値を達成した。
安全性の結論	エフガルチギモド IV 10 mg/kg の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは健康被験者を対象とした第 1 相試験（1501 試験）及び gMG を対象とした第 2 相 proof-of-concept 試験（1602 試験）と一致していた。 二重盲検比較期では、有害事象及び治験薬投与開始前に発現した事象（non-TEAE）は、合計で 103 件が報告された。プラセボ群を含め、全体で 27 名（71.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の non-TEAE が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド 10 mg/kg 群（15.4%）とプラセボ群（16.7%）で同様であり、エフガルチギモド 5 mg/kg 群（7.7%）で低かった。非盲検投与期では、21 件の有害事象が報告され、全体で 7 名（58.3%）に 1 件以上の有害事象が認められた。 二重盲検比較期では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者は 3 名（7.9%）であり、その内訳はプラセボ群 2 名、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 1 名であった。非盲検投与期には治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。 二重盲検比較期では、重篤な有害事象がエフガルチギモド 10 mg/kg 群の被

	験者 1 名（7.7%）に 1 件報告された。この重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定された。血小板減少症の重篤な有害事象を発現した被験者は、治験薬の投与及び試験を中止した。この血小板減少症は、唯一の CTCAE Grade 4（生命を脅かす）の事象であった。非盲検投与期では、重篤な有害事象は 2 名（16.7%）の被験者で報告され、いずれも二重盲検比較期でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けていた（肺炎及び子宮ポリープ）。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。非盲検投与期では投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されなかった。 二重盲検比較期及び非盲検投与期中に治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。 二重盲検比較期及び非盲検投与期中に死亡は報告されなかった。 二重盲検比較期及び非盲検投与期中、血液学的検査及び血液生化学検査値について、時に外れ値が認められたものの、一定の傾向は認められなかった。二重盲検比較期中に、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の被験者 1 名で貧血及び低カリウム血症が報告された。他に、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の被験者 1 名で血小板減少症の重篤な有害事象が認められた。 非盲検投与期中に、4 名の被験者で血液生化学検査又は血液学的検査項目に関連する有害事象が認められた。1 名で Grade 2 の貧血の有害事象が 2 件及び Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が 1 件認められた。1 名は Grade 1 の鉄欠乏性貧血が認められた後、Grade 3 の免疫性血小板減少性紫斑病が発現した。1 名は Grade 1 の好中球増加症を発現し、他の 1 名は Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並びに Grade 1 の血中アルカリホスファターゼ増加が認められた。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。 試験期間中に 2 名の被験者で体温関連の有害事象が認められたが、バイタルサインの平均値及び身体的所見に、投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。これらの有害事象は治験薬との因果関係が否定された。
薬物動態／薬力学的作用の結論	<u>薬物動態及び薬力学的作用の結論</u> 投与後エフガルチギモド濃度は低下し、その推移は二相性を示した。エフガルチギモドを 5 又は 10 mg/kg で週 1 回 4 回投与した後、蓄積は見られなかった。 初回の点滴静注開始からの経過時間を用いて全投与過程にわたり時間 0 から無限時間まで外挿した血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{overall}$）の幾何平均値に基づくと、エフガルチギモド IV 5 mg/kg と比較して 10 mg/kg 投与で曝露量は 1.7 倍増加した。 両エフガルチギモド投与群で IgG の速やかで顕著な減少が認められた。エフガルチギモドの各投与後に総 IgG は減少し、ベースラインからの平均減少率の最大値は Day 25（最終投与 3 日後）に 60.4%（エフガルチギモド 5 mg/kg 群）及び 63.7%（エフガルチギモド 10 mg/kg 群）であったが、プラセボ群ではベースラインからの明らかな変化は認められなかった。全ての IgG サブタイプについて同様の減少が観察された。いずれの群でも、IgM、IgA、IgD 及び IgE のベースラインからの大きな変化は認められなかった。 血小板関連自己抗体は、ランダム化された全ての被験者で検出され、エフガルチギモド投与被験者の多くで、投与によりベースラインからの自己抗体シグナルの減少が観察された。 全ての来院を通じて、エフガルチギモド 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の被験者の各 5 名（38.5%）、プラセボ群の被験者の 2 名（16.7%）で ADA 陽性が認められた。投与後の ADA 陽性によるエフガルチギモドの薬物動態又は薬力学的作用への明らかな影響は認められなかった。

	全体として、非盲検投与期には、エフガルチギモド 10 mg/kg の投与後に総 IgG の顕著な減少が認められ、ベースラインからの平均減少率の最大値は Visit 23 に 63.7%（二重盲検比較期にエフガルチギモド群であった被験者では 65.9%、プラセボ群であった被験者では 58.6%）であった。

Sources: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR; 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR
AESI=特に注目すべき有害事象; $AUC_{overall}$=overall area under the concentration-time curve; CI=信頼区間; C_{max}=最高血清中濃度; C_{trough}=トラフ濃度; IgA=免疫グロブリン A; IgD=免疫グロブリン D; IgE=免疫グロブリン E; IgM=免疫グロブリン M; IRR=infusion-related reactions; PT=基本語 QTcF= Fridericia 式により補正した QT 間隔; SOC=器官別大分類; SMOG=skin, visible mucosae, and organs, with gradation of severity; TEAE=treatment-emergent adverse event

2.7.3.7　参考文献

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 Jan;28(1):79-87.

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.

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

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.

Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res. 2011;20(10):1737-1744.

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.