

ITP※患者さんに
イノベーションを

世界初、ITPに対する
抗FcRn抗体フラグメント製剤

※ウィフガート®の適応症は慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)です。

慢性特発性血小板減少性紫斑病

ウィフガート®の 有効性と安全性

国際共同第Ⅲ相試験ADVANCE試験
国際共同第Ⅲ相継続投与試験ADVANCE+試験

抗FcRn抗体フラグメント製剤

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

薬価基準収載

ウィフガート® 点滴静注
400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ウィフガート®の特性

- 1 胎児性Fc受容体 (FcRn) を標的とするFcフラグメントであり、内因性免疫グロブリンG (IgG) のFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます。
[P.5参照](#)

- 2 持続的血小板数反応※が認められた慢性特発性血小板減少性紫斑病 (慢性ITP) 患者の割合は、プラセボ群の5.0%と比較してウィフガート®群が21.8%と統計学的に有意に高い結果でした (P=0.0316、Cochran-Mantel-Haenszel検定：両側P値) (主要評価項目、検証的な解析結果)。また、ITP前治療の数、リツキシマブ前治療、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) 前治療などの事前規定された患者背景別の部分集団解析で、患者背景にかかわらずウィフガート®群の有効性が示されました。
[P.9,11参照](#)

※：19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成

- 3 ウィフガート®群では血小板数が投与開始1週間後から増加し始め、治療期間を通じて血小板数の増加効果は持続することが示されました。
[P.12参照](#)

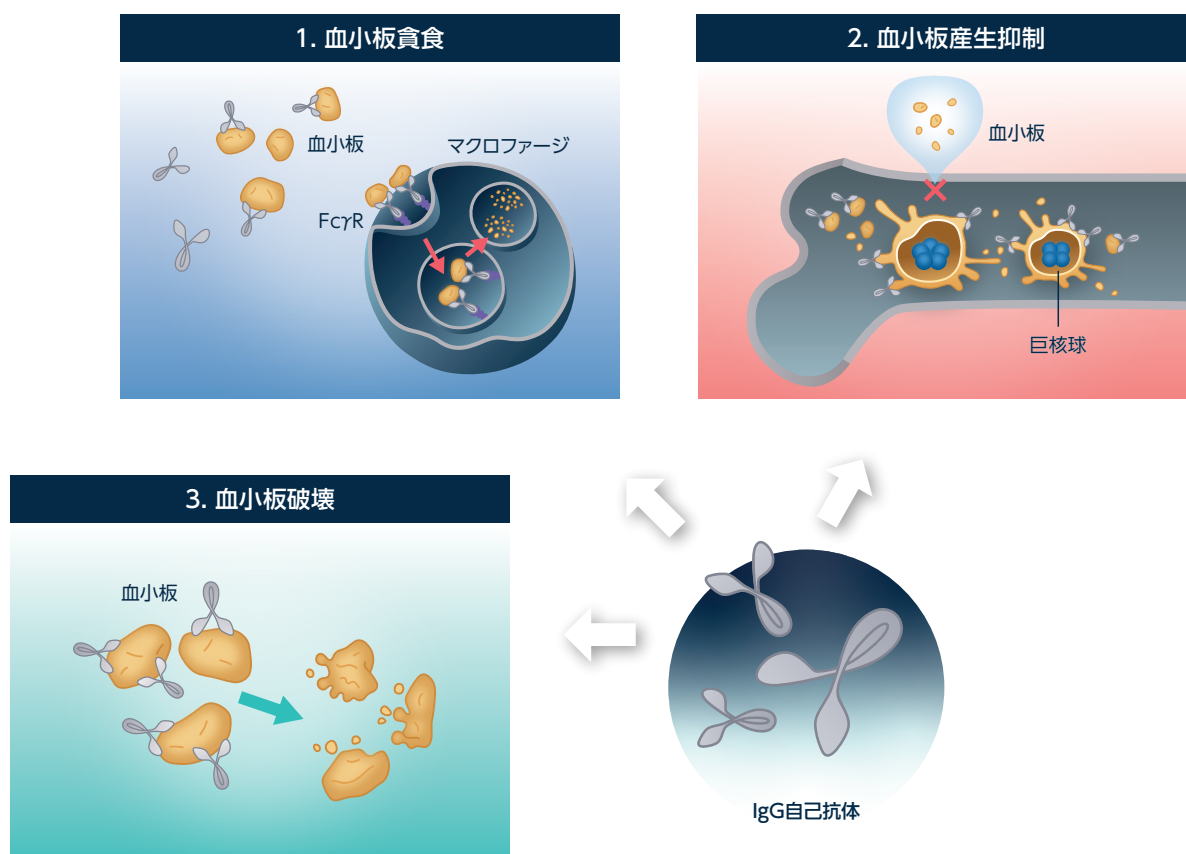
- 4 総IgG濃度は、ウィフガート®の初回投与後から低下し始め、週1回の投与頻度で、4週以降にベースラインから約60%減少し、ウィフガート®の投与期間中は約60%の減少濃度を維持しました。
[P.14参照](#)

- 5 通常、成人には1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけてウィフガート®を点滴静注します。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができます。

- 6 重大な副作用として、感染症 (慢性ITP患者で1.6%：口腔ヘルペス、尿路感染、上気道感染)、ショック、アナフィラキシー (頻度不明)、Infusion reaction (頻度不明) が起こることがあります。
主な副作用として頭痛が報告されています。
電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の病態

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、免疫寛容機構の破綻が血小板破壊亢進及び血小板産生障害を誘導することによって発症する自己免疫疾患です。血小板及びその前駆細胞である巨核球の表面に発現する糖タンパク質 (GPIIb/IIIa, GPIb/IXなど) を標的とする自己抗体 (IgG自己抗体) が、ITPの発症メカニズムの1つの病因となっています。また、ITP発症のその他のメカニズムとして免疫複合体、補体、細胞傷害性T細胞なども血小板減少に関与していることが示唆されています¹⁻⁶⁾。

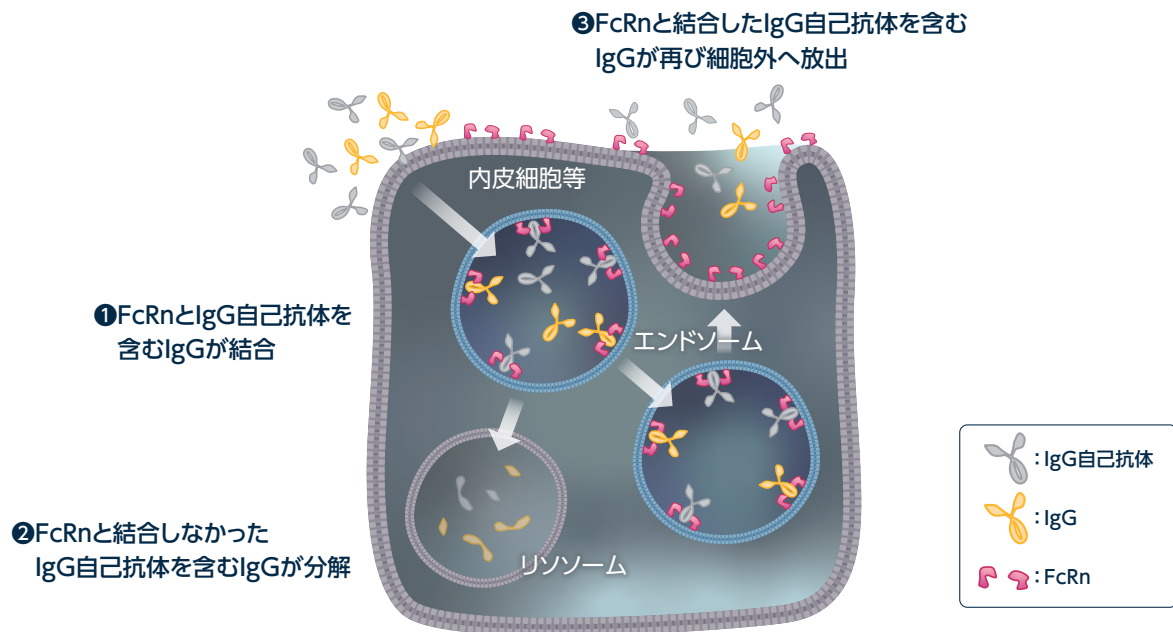


1. IgG自己抗体が血小板に結合(オプソニン化)すると、脾臓マクロファージのFcγ受容体(FcγR)を介した貪食作用により破壊される。
2. IgG自己抗体が巨核球の分化増殖を阻害し、血小板産生を抑制する⁷⁻⁹⁾。
3. IgG自己抗体が血小板アポトーシス又は補体依存性溶解を惹起し、血小板を破壊する^{10,11)}。

- 1) Cines DB, et al.: N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008. (EFG00157)
- 2) George JN, et al.: N Engl J Med. 1994; 331(18): 1207-1211. (EFG00159)
- 3) Nugent D, et al.: Br J Haematol. 2009; 146(6): 585-596. (EFG00151)
- 4) McKenzie CG, et al.: Br J Haematol. 2013; 163(1): 10-23. (EFG00148)
- 5) Kashiwagi H, et al.: Int J Hematol. 2013; 98(1): 24-33. (EFG00149)
- 6) Karpatkin S. Lancet. 1997; 349(9064): 1531-1536. (EFG00158)
- 7) Houwerzijl EJ, et al.: Blood. 2004; 103(2): 500-506. (EFG00155)
- 8) Chang M, et al.: Blood. 2003; 102(3): 887-895. (EFG00156)
- 9) McMillan R, et al.: Blood. 2004; 103(4): 1364-1369. (EFG00154)
- 10) Goette NP, et al.: PLoS One. 2016; 11(8): e0160563. (EFG00147)
- 11) Najaoui A, et al.: Eur J Haematol. 2012; 88(2): 167-174. (EFG00150)

胎児性Fc受容体 (FcRn) のIgGリサイクリング作用

FcRnは主として細胞内に局在し、細胞内に取り込まれたIgG自己抗体を含むIgGとエンドソーム内（酸性条件下）で結合して、IgG自己抗体を含むIgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、細胞外に再度放出（リサイクル）します。FcRnは、この機序によりIgG自己抗体を含むIgGの血中濃度を維持します。



FcRnは、IgGのすべてのサブタイプ (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルさせる。このため、FcRnを介してリサイクルされない他のIgと比較して、IgGの血中半減期は長く (IgM、IgE、IgA及びIgDではおよそ5～6日に対して、IgGではおよそ21日)、血中IgG濃度は高値を示す¹²⁻¹⁶⁾。

IgG自己抗体を含むIgGがFcRnに結合すると、リソソームでの分解を免れ、再び細胞外へ放出（リサイクル）される

12) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195.(EFG00005)
13) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.(EFG00008)
14) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.(EFG00021)
15) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.(EFG00022)
16) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.(EFG00023)

ウィフガート®の作用機序

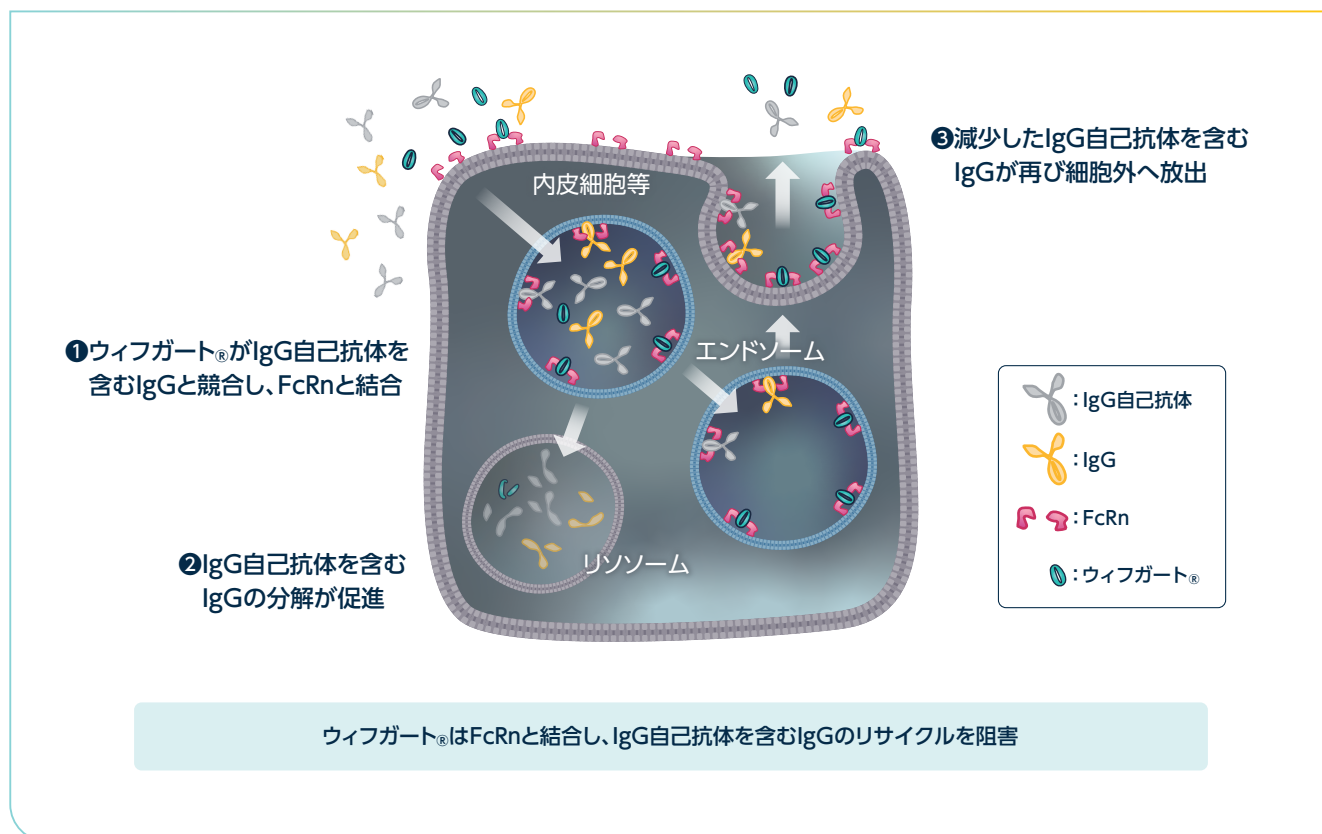
ウィフガート®は、ヒトIgGのFcフラグメント製剤

ウィフガート®は、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変して、FcRnへの親和性を高めるように設計されたヒトIgGのFcフラグメント製剤です。



ウィフガート®はFcRnに結合し、IgG自己抗体を含むIgGの分解を促進

ウィフガート®はFcRnに結合し、IgG自己抗体を含むIgGがFcRnへ結合するのを競合阻害します。FcRnと結合していないIgG自己抗体を含むIgGはリソソームで分解されます。つまりウィフガート®はIgG自己抗体を含むIgGのリサイクルを阻害して、その分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{17,18)}。



17) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386. (EFG00003)

[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

18) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288. (EFG00004)

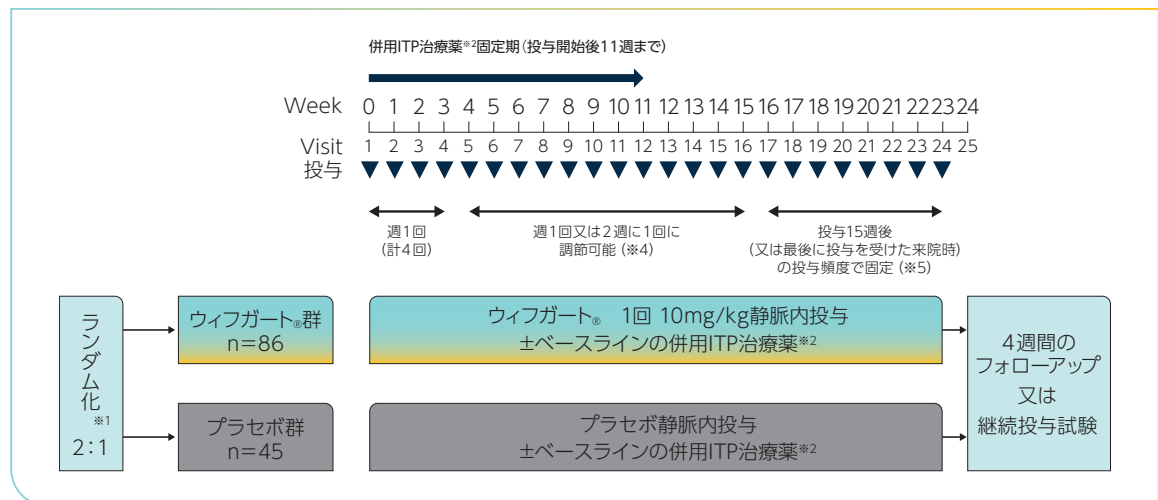
1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801)¹⁹⁻²⁴⁾

- 19) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1801試験(承認時評価資料) (CTD2.7.6.3) (EFG90103)
 20) 社内資料：1801試験(第3相)(承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90095)
 21) 社内資料：試験対象集団(承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.1) (EFG90098)
 22) 社内資料：部分集団における結果の比較(承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.3) (EFG90098)
 23) Broome CM, et al.: Lancet. 2023; 402(10413); 1648-1659. (EFG00139)
 [COI]本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサル
 タント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。
 24) 社内資料：薬力学的作用(承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90089)

試験概要

目的	成人のITP*患者にウィフガート®を静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価する。 ※：本剤の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症患者において示されたが、本剤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に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)」とする。
デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同(欧州、米国、ロシア、トルコ、ウクライナ、日本)
対象	既存のITP治療で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった成人ITP患者131例(日本人8例) ウィフガート®群：86例(日本人5例)、プラセボ群：45例(日本人3例)
主な選択基準	- ランダム化の3カ月以上前にITPの診断*を受けている。 - スクリーニング時及びベースライン時に測定した血小板数の平均値が30,000/μL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。 - 試験実施計画書で規定された併用ITP治療薬を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治療薬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。 ※：ITPの診断は以下により裏付けられた。 (1)米国血液学会(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为認められない。 (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。

投与方法



対象患者を2:1の割合でウィフガート®群又はプラセボ群に割り付けた*1。併用ITP治療薬*2及びレスキュー治療*3が許容され、試験中血小板数をモニターした。最初の3週間はウィフガート®10mg/kg又はプラセボを週1回1時間かけて静脈内投与(計4回)、4~15週は投与頻度を週1回又は2週に1回に調節可能とした*4。16~23週は、投与15週後(又は最後に投与を受けた来院時)の投与頻度で固定した*5。23週の試験薬投与後、1週間の投与終了期間を経て、4週間の観察又は第Ⅲ相継続投与と試験(ARGX-113-1803)に移行した。

※1：日本人以外の層別因子：脾臓摘出術の既往あり/なし、ベースラインの併用ITP治療薬あり/なし

※2：併用ITP治療薬(例：経口副腎皮質ステロイド†、経口免疫抑制剤†、ジアフエニルスルホン†、ダナゾール†、ホスタマチニブもしくは経口TPO-RA†、又はそれらの組合せ)は、一定の用量及び投与頻度で維持されていることを条件に使用可能とした。なお、ホスタマチニブ及び経口TPO-RAは承認用法・用量に基づく用量調整等が許容された。試験薬投与開始12週以降、効果不十分(直近4週間の来院での血小板数がいずれも30,000/ μ L未満)な場合は、事前に規定されたITP治療薬の追加又は増量が許容された。

†：ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、‡：ITP治療に対し本邦未承認

※3：血小板数が30,000/ μ L未満で、以下のいずれかに該当する患者に対しては、ベースラインから24週間の試験薬投与期中にレスキュー治療が許可された。
 ・差し迫った出血リスク又は臨床的に重大な出血又は粘膜出血
 ・緊急手術の必要性

※4：連続した4回の来院(4回目の来院が判定時の来院)のうち3回で血小板数が100,000/ μ L以上となり、かつこれら4回の最後の来院時に100,000/ μ L以上になった場合、又は血小板数が連続した3回の来院で100,000/ μ L以上になった場合に投与頻度を2週に1回にした。
 2週に1回の投与中、連続した2回の来院で血小板数が100,000/ μ L未満又は1回の来院で血小板数が30,000/ μ L未満になった場合、又はレスキュー治療を受けた患者は、投与頻度を2週に1回から週1回に増やした。
 血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合は投与を一時中断し、血小板数が150,000/ μ L未満に減少したことを確認した上で2週に1回の投与頻度で再開した。

※5：主要評価項目の判定のため、投与頻度の調節は不可とした。

評価項目**【主要評価項目】**

持続的血小板数反応^{*1}が認められた慢性ITP患者の割合(検証項目)

【主要な副次評価項目】(抜粋)

1. 慢性ITP患者における病勢コントロール期間^{*2}
2. 全体集団(慢性及び持続性ITP患者)における持続的血小板数反応^{*1}が認められた患者の割合

【その他の副次評価項目】(抜粋)

- ・全体集団における各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量
- ・全体集団におけるレスキュー治療実施率
- ・安全性(有害事象、特に注目すべき有害事象(AESI)^{*3}、重篤な有害事象、臨床検査など)、薬力学

【探索的評価項目】

- ・全体集団におけるInternational Working Group(IWG)完全奏効^{*4}が認められた患者の割合
- ・全体集団におけるIWG奏効^{*5}が認められた患者の割合
- ・全体集団におけるIWG初回奏効^{*6}が認められた患者の割合

※1: 19~24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成

※2: 規定の24週間の治療投与期のうち、血小板数50,000/ μ L以上となった累積週数

※3: 「出血性事象」と「感染症および寄生虫症に分類される有害事象」を特に注目すべき有害事象(AESI)として定義した

※4: 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100,000/ μ L以上、かつ出血性イベントがない(WHO Grade 0)

※5: 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30,000/ μ L以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加、かつ出血性イベントがない(WHO Grade 0)

※6: 4週の時点で、血小板数30,000/ μ L以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加

解析方法

臨床的有効性の解析は、最大の解析対象集団(FAS: full analysis set)、FAS-慢性ITP、治験実施計画書に適合した解析対象集団(PP: per protocol)及びPP-慢性ITPを対象として実施した。

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。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、先に実施したすべ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。

【主要評価項目】

Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

【副次評価項目】

持続的血小板数反応に関連するすべての副次評価項目は、主要評価項目と同様の解析を実施した。

血小板数のベースラインからの変化量については、mixed models for repeated measures (MMRM)を用いて投与群間の差を解析した。

【部分集団解析】

持続的血小板数反応(19~24週)が認められた患者の割合を、ランダム化の層別因子及び全体集団、ベースラインの血小板数、ITP前治療の数(種類)、診断からの期間、地域、年齢カテゴリー、リツキシマブ前治療及びTPO-RA前治療別に集計した。

【その他の副次評価項目】

全般的血小板数反応に関連する全てのその他の副次評価項目は、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。

病勢コントロール期間は、調整Mann-Whitney test法を用いて、ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースライン時の併用ITP治療)並びに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)で層別解析を行った。

患者報告アウトカム/QOL 測定値のベースラインからの変化量については、mixed models for repeated measures (MMRM)を用いて投与群間の差を解析した。

安全性、並びに免疫原性の解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。

患者背景^{21,23)}

		ウィフガート®群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
年齢(歳)、中央値(範囲)		47.0(19-85)	55.0(18-82)
体重、平均値(標準偏差)		80.2(20.2)	74.2(17.5)
性別、例数(%)	女性	47(54.7%)	24(53.3%)
	男性	39(45.3%)	21(46.7%)
人種、例数(%)	アジア人	5(5.8%)	3(6.7%)
	白人	80(93.0%)	41(91.1%)
	報告なし	0	1(2.2%)
	その他	1(1.2%)	0
ベースラインの血小板数	/ μ L、中央値(範囲)	17,000(0-51,000)	12,000(2,000-31,000)
	15,000/ μ L未満、例数(%)	37(43.0%)	25(55.6%)
ITPの分類、例数(%)	持続性ITP(診断から3~12ヵ月)	8(9.3%)	5(11.1%)
	慢性ITP(診断から12ヵ月超)	78(90.7%)	40(88.9%)
最初の診断からの期間(年)、中央値(範囲)		4.2(0.3-54.1)	6.1(0.5-53.4)
ITP前治療の数(種類) 中央値(範囲)		3.0(1-9)	3.0(1-7)
ITP前治療の数(種類)	1、例数(%)	14(16.3%)	4(8.9%)
	2、例数(%)	13(15.1%)	12(26.7%)
	3以上、例数(%)	59(68.6%)	29(64.4%)
ITP前治療の種類、 例数(%)	副腎皮質ステロイド [†]	82(95.3%)	40(88.9%)
	人免疫グロブリン静注又は 抗D人免疫グロブリン静注 [§]	42(48.8%)	29(64.4%)
	TPO-RA [†]	48(55.8%)	29(64.4%)
	脾臓摘出術	32(37.2%)	17(37.8%)
	リツキシマブ	31(36.0%)	14(31.1%)
	その他の免疫抑制剤 [†]	21(24.4%)	18(40.0%)
	ホスタマチニブ	3(3.5%)	1(2.2%)
	ダナゾール [‡]	10(11.6%)	6(13.3%)
	ジアフェニルスルホン [‡]	1(1.2%)	2(4.4%)
ベースラインの併用ITP治療薬あり、例数(%)		43(50.0%)	22(48.9%)
ベースラインの 併用ITP治療薬の種類、 例数(%)	副腎皮質ステロイド [†]	22(25.6%)	12(26.7%)
	人免疫グロブリン静注又は 抗D人免疫グロブリン静注 [§]	2(2.3%)	1(2.2%)
	TPO-RA [†]	20(23.3%)	9(20.0%)
	リツキシマブ	0	1(2.2%)
	その他の免疫抑制剤 [†]	8(9.3%)	6(13.3%)
	ダナゾール [‡]	2(2.3%)	1(2.2%)
	アスコルビン酸 [‡]	0	1(2.2%)
出血性イベント(WHOスケール)Grade 1以上、例数(%)		42(48.8%)	29(64.4%)

† : ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、‡ : ITP治療に対し本邦未承認、§ : 本邦未承認

■ 治験薬への曝露

ウィフガート®群では86例中15例(17.4%)が投与頻度を週1回から2週に1回に変更しました。投与頻度固定期間(16~23週)に2週に1回の治験薬投与を受けた患者の割合は、ウィフガート®群で67例中10例(14.9%)、プラセボ群で34例中1例(2.9%)でした。

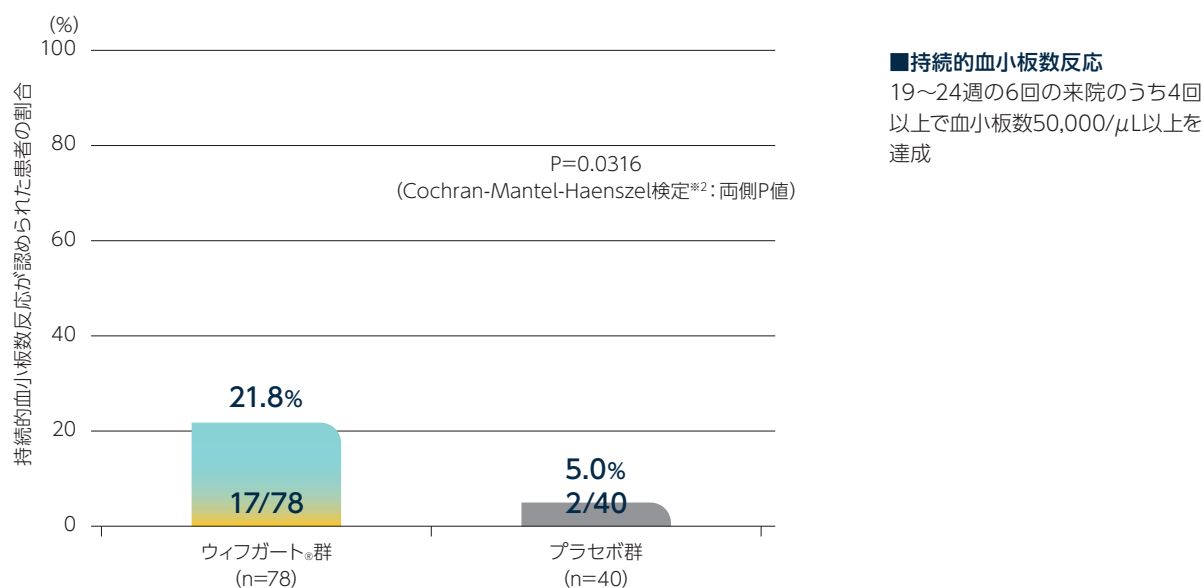
有効性評価

主要評価項目

持続的血小板数反応※¹が認められた慢性ITP患者の割合(検証項目)

ウィフガード®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガード®群が78例中17例(21.8%)、プラセボ群が40例中2例(5.0%)でした($P=0.0316$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定※²: 両側P値)(検証的な解析結果)。

■ 持続的血小板数反応が認められた患者の割合(慢性ITP患者)



※1: 中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の試験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点でも血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

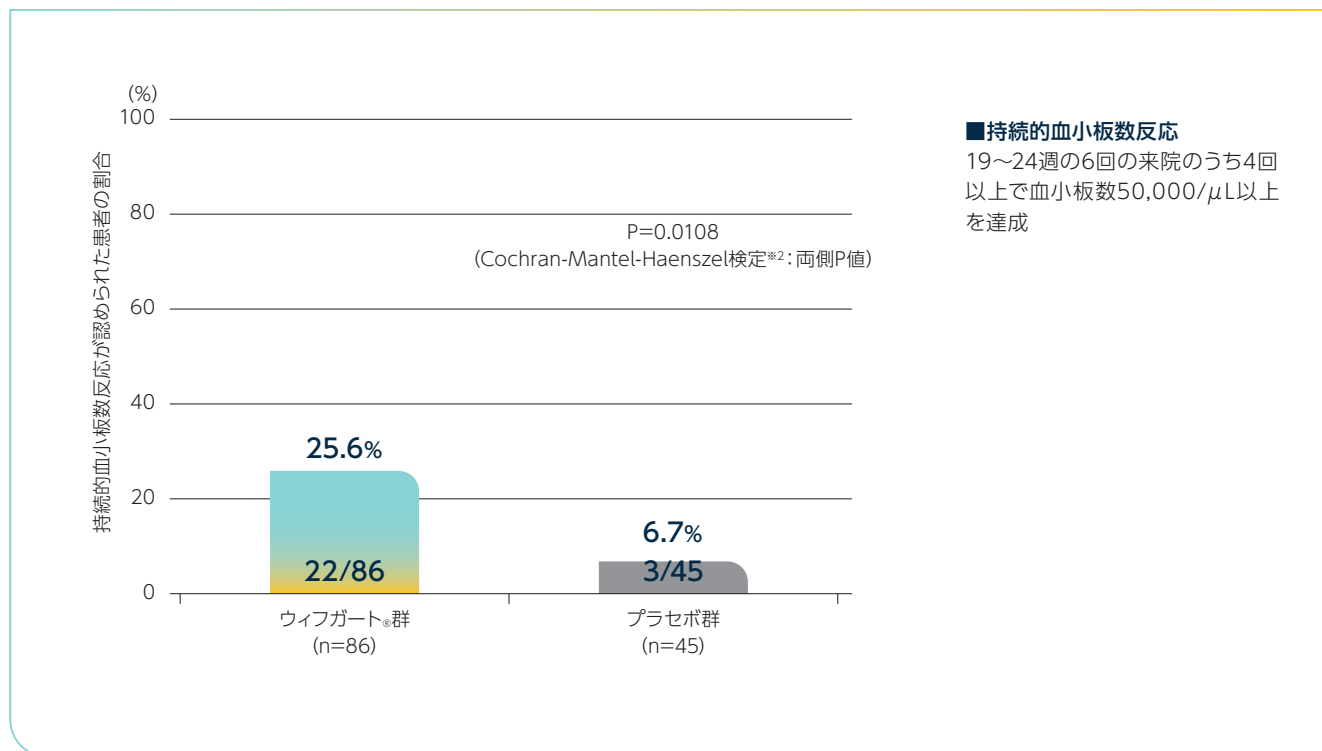
※2: ランダム化の層別因子(脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬)並びにベースラインの血小板数カテゴリー(15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上)で層別解析を行った。

主要な副次評価項目

全体集団における持続的血小板数反応※¹が認められた患者の割合

ウィフガード®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガード®群が86例中22例 (25.6%)、プラセボ群が45例中3例 (6.7%) でした (P=0.0108、Cochran-Mantel-Haenszel検定※²: 両側P値)。

■ 持続的血小板数反応が認められた患者の割合 (全体集団)



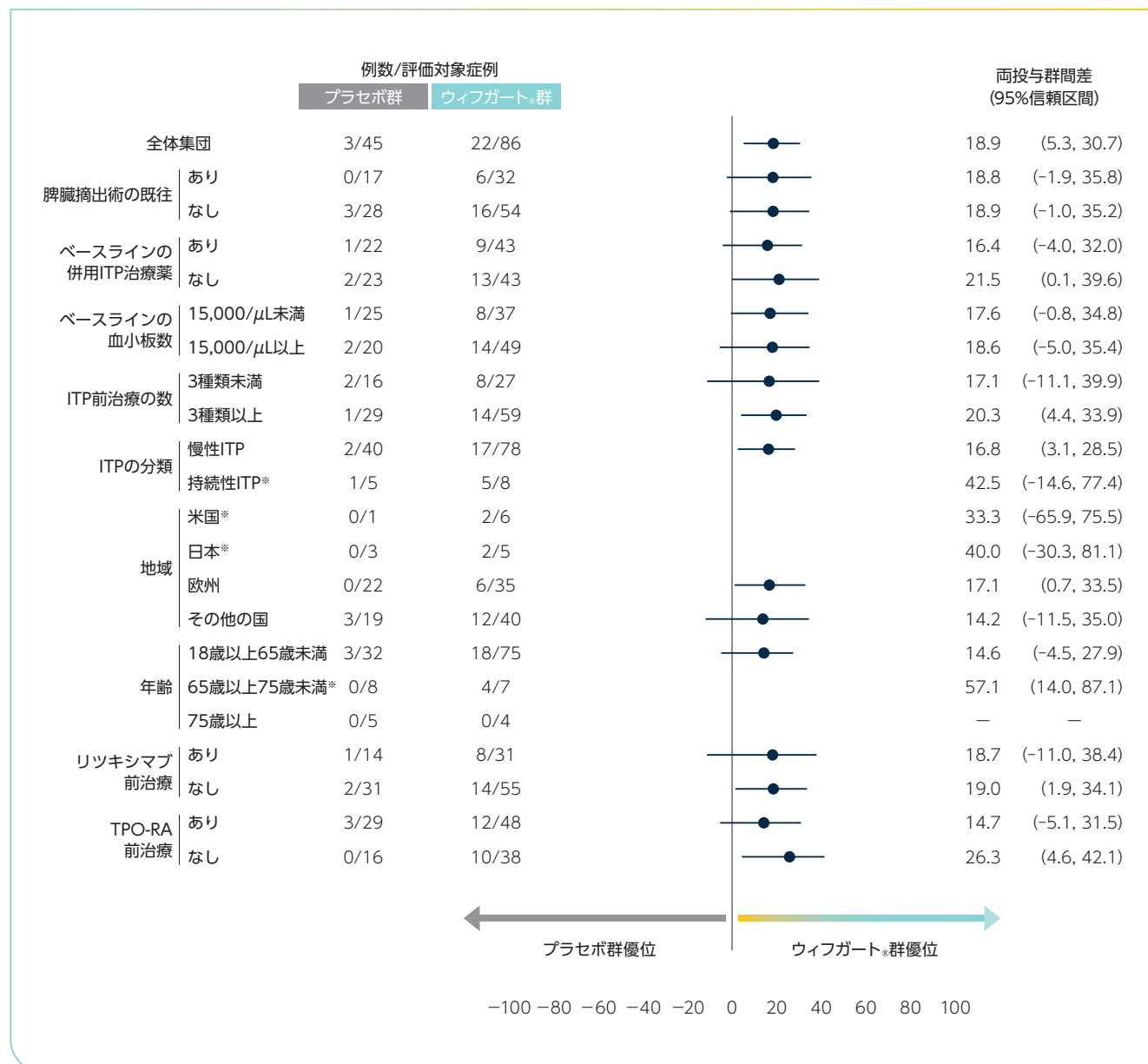
※¹: 中間事象 (有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の治験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強) が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

※²: ランダム化の層別因子 (脾臓摘出術の既往及びベースラインの併用ITP治療薬) 並びにベースラインの血小板数カテゴリー (15,000/ μ L未満 vs 15,000/ μ L以上) で層別解析を行った。

層別因子及び部分集団別の持続的血小板数反応(部分集団解析)^{22,23)}

ランダム化の層別因子及び部分集団において、19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の割合の差及び95%信頼区間は下図の通りでした。

■ 持続的血小板数反応が認められた患者割合の層別因子/部分集団別解析(ウィフガート®群-プラセボ群)(全体集団)



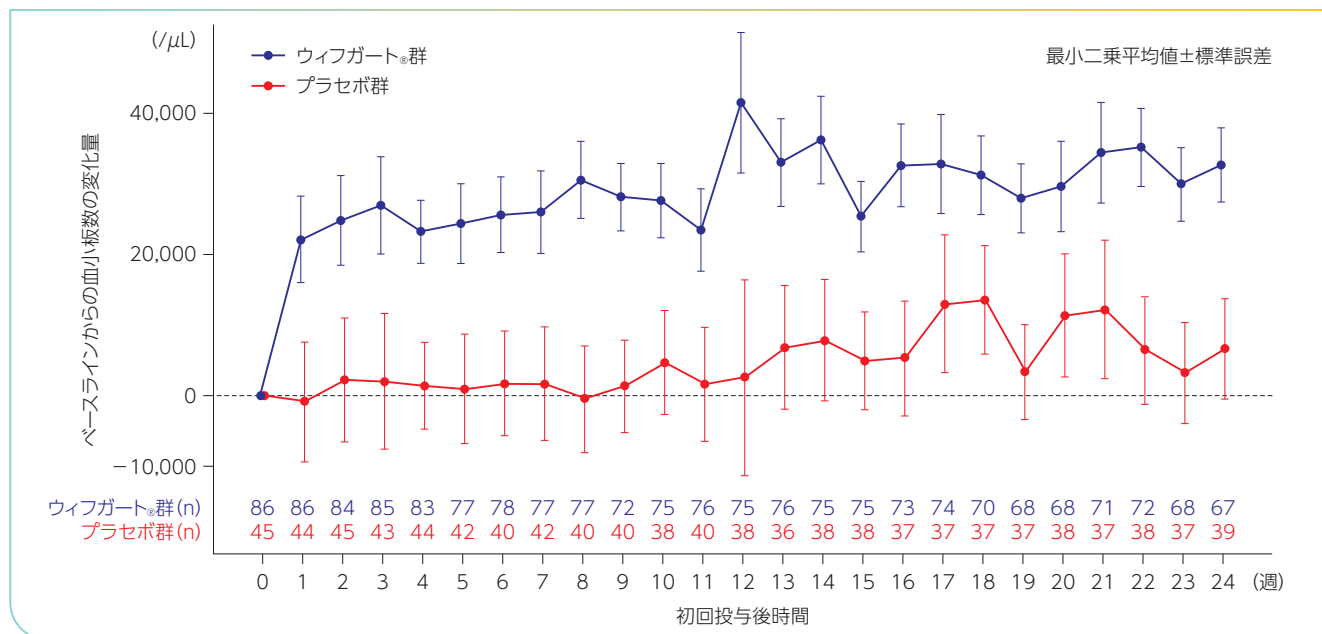
※：評価対象症例が10例未満のため、グラフ非表示

その他の副次評価項目

全体集団における各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量

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は下図の通りでした。

MMRMに基づく血小板数の1週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、ウィフガート®群が22,151(6,127)/ μL に対して、プラセボ群は-894(8,494)/ μL でした。

■ ベースラインからの血小板数の変化量(全体集団)²⁰⁾

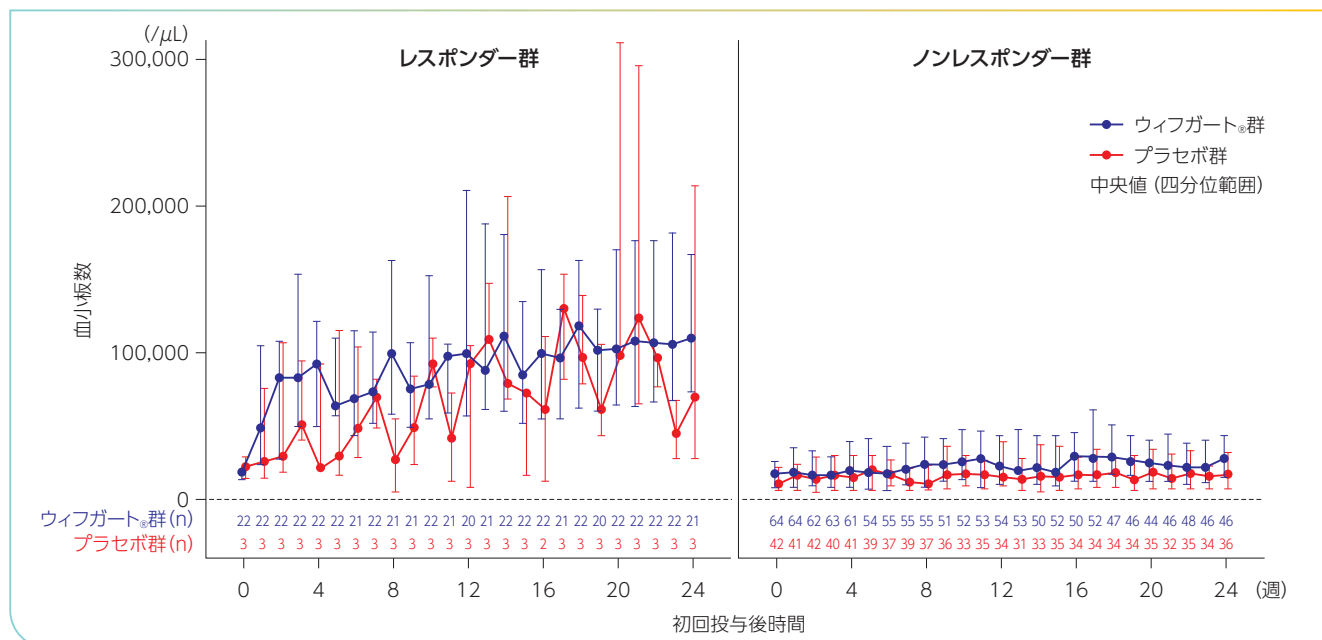
持続的血小板数反応※に関するレスポnder/ノンレスポnder別の血小板数の推移(事後解析)

本データは事後解析ではあるが、電子添文7.6に記載の本剤投与の継続可否の参考データとして必要であるため掲載する。

主要評価項目を達成したレスポnder群及び達成しなかったノンレスポnder群における血小板数中央値の推移は下図の通りでした。レスポnder群では、投与4週時点で血小板数中央値が100,000/ μL 近くまで上昇した一方、ノンレスポnder群においては投与4週時点の血小板数中央値はベースラインとほぼ変化がありませんでした。

※: 19~24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μL 以上を達成

■ 持続的血小板数反応に関するレスポnder/ノンレスポnder別の血小板数の推移



全体集団におけるレスキュー治療実施率

レスキュー治療を実施した患者の割合は、ウィフガート®群33.7% (29/86例) 及びプラセボ群48.9% (22/45例) でした。その内訳は、副腎皮質ステロイド[†]が29.1% (25/86例) 及び28.9% (13/45例)、免疫グロブリン大量療法が15.1% (13/86例) 及び40.0% (18/45例)、血小板輸血が2.3% (2/86例) 及び13.3% (6/45例) でした。

†: ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む

探索的評価項目

全体集団におけるIWGによる効果判定基準を満たした患者の割合

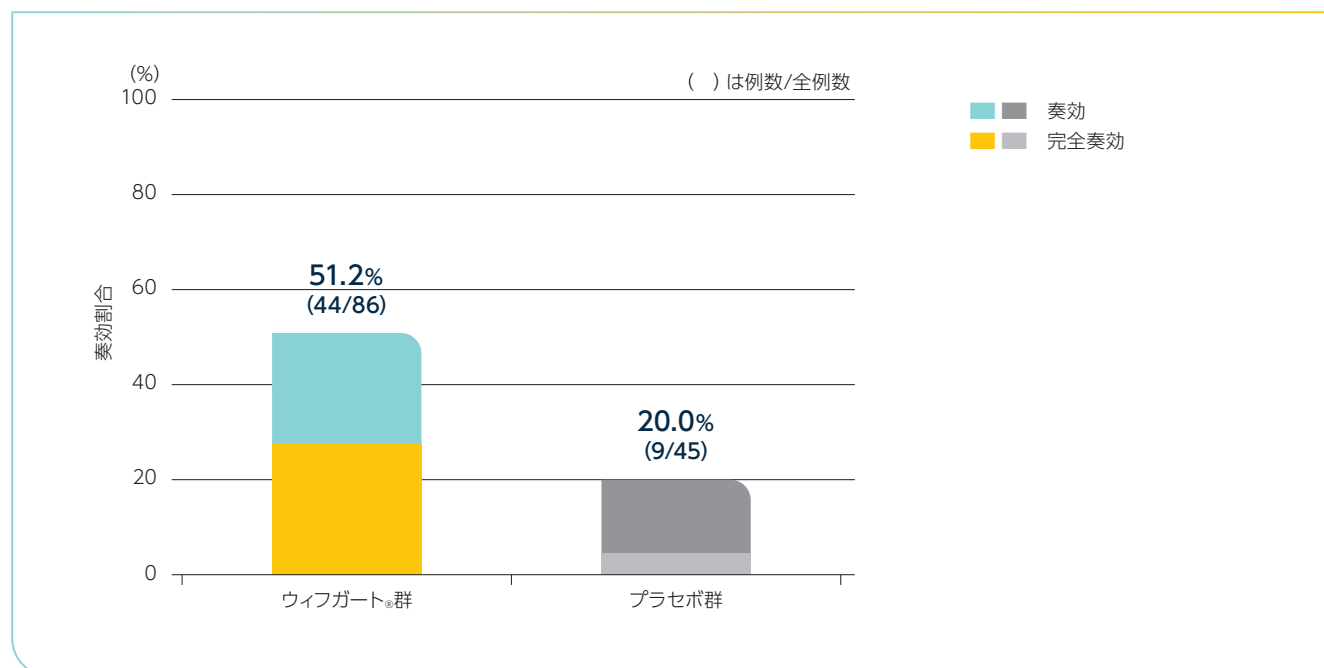
血小板数及び出血性イベントの両方を含むIWGによる効果判定基準を満たした患者の割合は下記の通りでした。

■ IWGによる効果判定基準を満たした患者の割合 (全体集団)

	ウィフガート®群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
IWG完全奏効	24 (27.9%)	2 (4.4%)
IWG奏効	44 (51.2%)	9 (20.0%)
IWG初回奏効	27 (31.4%)	3 (6.7%)

例数 (%)

■ IWG効果判定基準による奏効割合



■ IWG基準

IWG完全奏効	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100,000/ μ L以上、かつ出血性イベントがない (WHO Grade 0)
IWG奏効	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30,000/ μ L以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加、かつ出血性イベントがない (WHO Grade 0)
IWG初回奏効	4週の時点で、血小板数30,000/ μ L以上、かつ血小板数がベースラインから2倍以上に増加

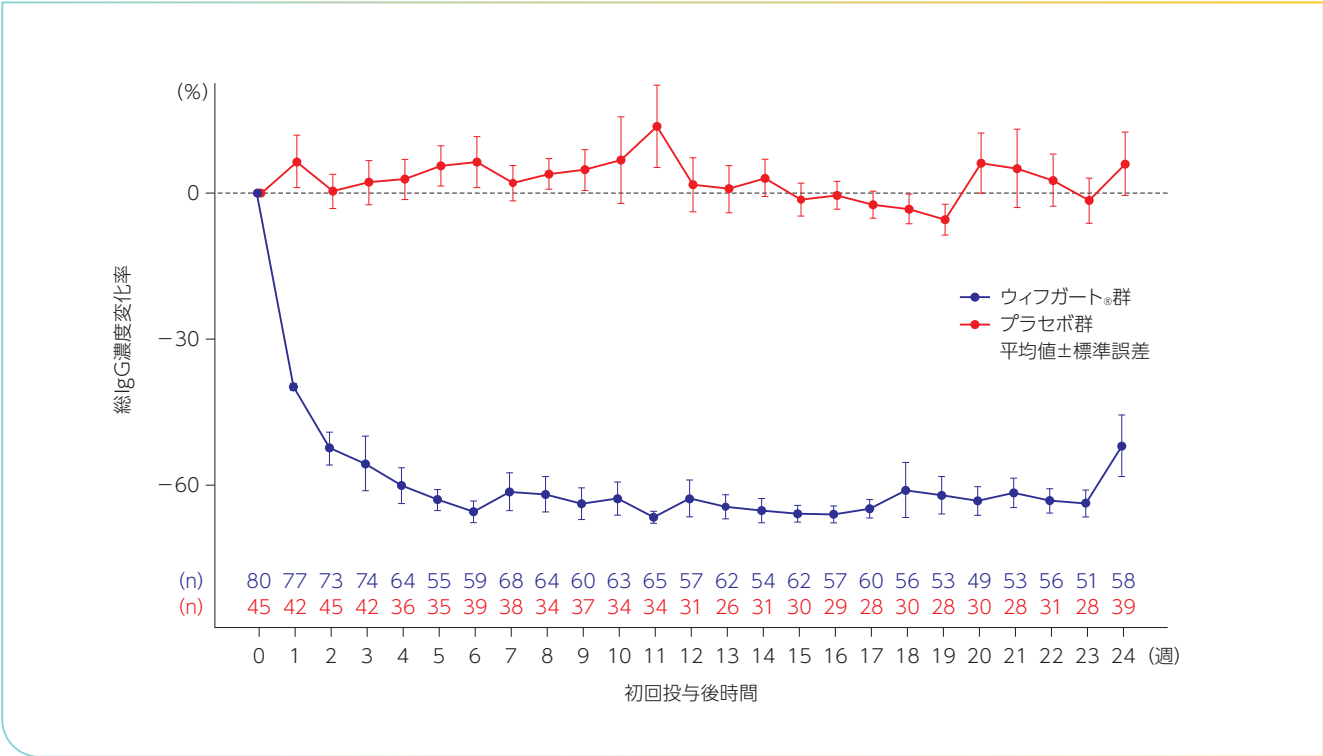
その他の副次評価項目

薬力学

総IgG濃度変化率の推移(全体集団)²⁴⁾

ベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。
総IgG濃度は、ウィフガート®の週1回投与開始後の最初の4週間を通して減少し、4週にはほぼ最大の減少に達しました。その後、総IgG濃度のベースラインからの平均減少率は、ウィフガート®の投与期間中は約60%を維持しました。
投与頻度固定期間(16~23週)の総IgG濃度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回投与ともに約60%を維持しました。

■ 総IgG濃度のベースラインからの変化率推移(全体集団)



■ ウィフガート®群における総IgG濃度及びベースラインからの変化率

		例数	総IgG濃度 (mg/dL)	総IgG濃度減少率 (%)
週1回 投与	0週目	80	1024.9 (34.1)	NA
	1週目	83	617.6 (23.7)	39.8 (0.75)
	2週目	79	488.0 (32.4)	52.5 (3.36)
	3週目	80	417.8 (32.2)	55.5 (5.61)
	16週目	55	350.1 (22.2)	66.2 (1.84)
	17週目	54	363.1 (26.0)	65.9 (1.94)
	18週目	54	382.5 (36.6)	61.0 (5.96)
	19週目	50	375.2 (27.1)	61.9 (4.12)
	20週目	47	360.9 (23.1)	63.4 (3.12)
	21週目	49	379.7 (24.9)	61.5 (3.31)
	22週目	53	375.6 (25.2)	63.7 (2.66)
	23週目	47	369.6 (28.2)	63.9 (3.05)
	24週目	40	497.9 (76.5)	51.5 (7.33)

平均値 (標準誤差)、NA: 測定不能

安全性評価

すべての有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象はウィフガート®群で86例中80例(93.0%)、プラセボ群で45例中43例(95.6%)に認められました。

主な有害事象(各投与群の10%以上)

ウィフガート®群では、尿中血陽性31例(36.0%)、挫傷17例(19.8%)、頭痛及び血尿各14例(16.3%)、点状出血13例(15.1%)でした。

プラセボ群では、尿中血陽性17例(37.8%)、点状出血12例(26.7%)、血腫11例(24.4%)、口腔内出血及び鼻出血各8例(17.8%)、血尿7例(15.6%)、歯肉出血、挫傷、頭痛及び斑状出血各6例(13.3%)、四肢痛5例(11.1%)でした。

重篤な有害事象

ウィフガート®群で7例(8.1%)12件、プラセボ群で7例(15.6%)8件に認められました。

ウィフガート®群では、血小板減少症2例3件、筋骨格系胸痛1例2件、鉄欠乏性貧血、腹痛、サイトメガロウイルス感染、丹毒、慢性骨髄単球性白血病、頭痛、腔出血各1例1件でした。

プラセボ群では、貧血、免疫性血小板減少症、口腔内出血、COVID-19、虫垂炎、交通事故、急性腎障害、血尿各1例1件でした。

投与中止に至った有害事象

ウィフガート®群で4例(4.7%)4件、プラセボ群で1例(2.2%)1件に認められました。

ウィフガート®群では、血小板減少症、気管支炎、慢性骨髄単球性白血病、蕁麻疹でした。

プラセボ群では、COVID-19でした。

死亡に至った有害事象

本試験では死亡例は認められませんでした。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義した出血性事象

ウィフガート®群で61例(70.9%)277件、プラセボ群で39例(86.7%)237件に報告されました。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義した感染症

ウィフガート®群で25例(29.1%)37件、プラセボ群で10例(22.2%)12件に報告されました。

■ 治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象 (全体集団)

事象名	ウィフガート [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
	例数 (%)	例数 (%)
発現例数 (発現率)	15 (17.4)	10 (22.2)
胃腸障害	1 (1.2)	2 (4.4)
下痢	1 (1.2)	0
悪心	0	1 (2.2)
嘔吐	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5.8)	0
無力症	1 (1.2)	0
悪寒	2 (2.3)	0
注入部位静脈炎	1 (1.2)	0
倦怠感	1 (1.2)	0
発熱	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	1 (1.2)	0
肝毒性	1 (1.2)	0
免疫系障害	1 (1.2)	0
低γグロブリン血症	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	1 (2.2)
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0
上気道感染	1 (1.2)	0
尿路感染	1 (1.2)	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	1 (2.2)
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
処置によるめまい	0	1 (2.2)
臨床検査	0	1 (2.2)
血中尿酸増加	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0
高尿酸血症	1 (1.2)	0
低カリウム血症	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	1 (2.2)
関節痛	1 (1.2)	0
側腹部痛	1 (1.2)	0
四肢痛	0	1 (2.2)
神経系障害	3 (3.5)	4 (8.9)
頭痛	3 (3.5)	3 (6.7)
錯感覚	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0
咳嗽	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.5)	2 (4.4)
そう痒症	2 (2.3)	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)
蕁麻疹	1 (1.2)	0
血管障害	0	1 (2.2)
ほてり	0	1 (2.2)

MedDRA version 24.1

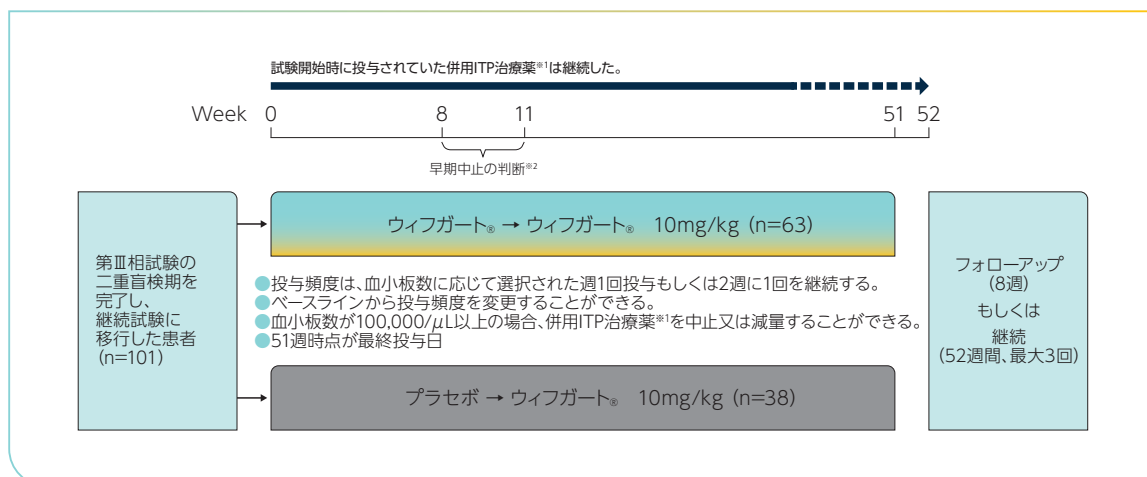
2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1803) ※ (ARGX-113-1801の継続投与試験) 25-29)

- 25) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1803試験 (承認時評価資料) (CTD2.7.6.4) (EFG90104)
26) 社内資料：1803試験 (第3相、1801試験の非盲検継続投与試験) 中間解析1 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.2) (EFG90096)
27) 社内資料：1801試験及び1803試験 (承認時評価資料) (CTD2.7.4.3.2) (EFG90100)
28) 社内資料：ベースラインからの血小板数の変化 (承認時評価資料) (CTD2.7.3.3.2.1.4) (EFG90098)
29) ウィフガート®点滴静注400mg電子添文

※本試験は実施中であり、1回目の中間解析 (中間解析1：試験の概要、安全性及び有効性は2022年9月28日、薬物動態、薬力学及び免疫原性は2022年8月10日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載。

試験概要

目的	成人のITP患者を対象にウィフガート®の長期静脈内投与時の安全性及び有効性を評価する。
デザイン	国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801) の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、ロシア、トルコ、ウクライナ、日本)
対象	ARGX-113-1801に参加し、継続投与試験に移行した成人ITP患者101例 (日本人5例) ウィフガート®群から63例 (日本人3例)、プラセボ群から38例 (日本人2例)
主な選択基準	ARGX-113-1801で24週間の治験薬投与期を完了した成人ITP患者は、本試験に移行可能とした。
投与方法	



ウィフガート®10mg/kgを週1回又は2週に1回、1時間かけて静脈内投与した。ウィフガート®10mg/kgの投与頻度は、ARGX-113-1801試験での投与頻度 (週1回又は2週に1回) を継続した。血小板数に基づく投与頻度の変更はベースラインから許容されていたため、患者は52週間の治験薬投与期中のいつでも、週1回又は2週に1回のいずれかの頻度で投与を受けることが可能であった*3。試験開始時に投与されていた併用ITP治療薬*1及びレスキュー治療*4が許容された。

最初の52週間の治験薬投与期を完了した患者は、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。

※1：併用ITP治療薬 (経口副腎皮質ステロイド†、経口免疫抑制剤†、ダナゾール‡、ジアフェニルスルホン‡、ホスタマチニブ、経口TPO-RA†) は、ホスタマチニブ及び経口TPO-RAの承認用法・用量に基づく用量調整等が許容されたことを除き、追加及び増量は禁止された。血小板数が100,000/μL以上の場合にのみ、医師の判断で減量又は中止が可能とされた。

†：ITP治療に対し本邦未承認の薬剤を含む、‡：ITP治療に対し本邦未承認

※2：8～11週の血小板数の測定で4回とも血小板数が30,000/μL未満の場合は効果不十分として早期中止した。

※3：連続した4回の来院 (4回目の来院が判定時の来院) のうち3回で血小板数が100,000/μL以上となり、かつこれら4回の最後の来院時に100,000/μL以上になった場合、又は血小板数が連続した3回の来院で100,000/μL以上になった場合に投与頻度を2週に1回にした。2週に1回の投与中、連続した2回の来院で血小板数が100,000/μL未満又は1回の来院で血小板数が30,000/μL未満になった場合、又はレスキュー治療を受けた患者は、投与頻度を2週に1回から週1回に増やした。血小板数が400,000/μLを超えた場合は投与を一時中断し、血小板数が150,000/μL未満に減少したことを確認した上で2週に1回の投与頻度で再開した。

※4：血小板数が30,000/μL未満で、以下のいずれかに該当する患者に対しては、レスキュー治療が許可された。

- ・差し迫った出血リスク又は臨床的に重大な出血又は粘膜出血
- ・緊急手術の必要性

評価項目

【主要評価項目】

有害事象、特に注目すべき有害事象 (AESI) ※1、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値などの評価

【副次評価項目】(抜粋)

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。

・ウィフガート®を初めて投与された患者における持続的血小板数反応※2※3が認められた患者の割合

・各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量

※1: 「出血性事象」と「感染症および寄生虫症に分類される有害事象」を特に注目すべき有害事象 (AESI) として定義した

※2: 19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/μL以上を達成

※3: 17～24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/μL以上を達成

解析方法

主要評価項目及び副次評価項目は、ARGX-113-1801での投与群別 (ウィフガート®群及びプラセボ群)、並びに試験全体として記述的に要約した。

すべてのカテゴリーの評価項目 (有害事象、血小板数反応) 及び追加解析である6週間間隔で様々な閾値を用いた持続的血小板数反応について、頻度表を作成した。

特に記載のない限り、有害事象及び臨床検査値異常はいずれも治験薬による治療下で発現したものとした。

中間解析のデータカットオフは1回目を2022年9月28日とした。

患者背景

本試験では、先行試験でウィフガート®を投与された患者集団をウィフガート®-ウィフガート®群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者集団をプラセボ-ウィフガート®群と表示しました。両群を合わせて、全体集団と表示しました。

2022年9月28日データカットオフ時点でARGX-113-1801での治験薬投与及び試験を完了した106例中101例が本試験に移行し、すべての患者がウィフガート®の投与を1回以上受けました。このうちウィフガート®-ウィフガート®群が63例、プラセボ-ウィフガート®群が38例でした。

	全体集団 (n=101)
年齢(歳)、中央値(範囲)	50.0(19-87)
18歳以上65歳未満、例数(%)	81(80.2%)
性別、例数(%)	
女性	49(48.5%)
男性	52(51.5%)
人種、例数(%)	
白人	96(95.0%)
ITPの分類、例数(%)	
慢性ITP(診断から12カ月超)	89(88.1%)
最初の診断からの期間(年)、中央値(範囲)	4.0(0.3-54.1)
ARGX-113-1801試験のベースラインの血小板数 /μL、中央値(範囲)	17,000(0-51,000)
ウィフガート®-ウィフガート®群(n=63)	17,000(0-51,000)
プラセボ-ウィフガート®群(n=38)	12,500(2,000-31,000)
ITP前治療の数 3種類以上、例数(%)	71(70.3%)
出血性イベント(WHOスケール) Grade 1以上、例数(%)	53(52.5%)

■治験薬への曝露(2022年9月28日データカットオフ時点)

ウィフガート®の投与回数(中央値(範囲))は23.0(3-71)回で、31例(30.7%)は2週に1回の投与頻度に1回以上変更しました。

安全性評価(2022年9月28日データカットオフ時点)

主要評価項目

有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象は101例中93例(92.1%)に認められました。

主な有害事象(全体集団の10%以上)

尿中血陽性42例(41.6%)、COVID-19 20例(19.8%)、点状出血17例(16.8%)でした。

重篤な有害事象

12例(11.9%) 21件に認められました。

嘔吐2例(2.0%) 2件、慢性腎臓病1例(1.0%) 2件、心筋梗塞、下痢、胃炎、悪心、直腸出血、全身性炎症反応症候群、COVID-19、COVID-19肺炎、大腿骨骨折、ヘモグロビン減少、血小板数減少、基底細胞癌、肺の悪性新生物、脳出血、頭痛、急性呼吸不全、肺線維症各1例(1.0%) 1件でした。

投与中止に至った有害事象

慢性腎臓病1例(1.0%) 1件でした。

死亡に至った有害事象

脳出血、肺線維症、大腿骨骨折が各1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断されました。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義した出血性事象

76例(75.2%) 293件に報告されました。5%以上報告されたAESIは、尿中血陽性、点状出血、鼻出血、挫傷、血腫、歯肉出血、斑状出血、口腔内出血、血尿、紫斑でした。CTCAE Grade 3以上のAESIは2例(2.0%) 2件に報告され、直腸出血、脳出血が各1件でした。これらのAESIはいずれも重篤であり、脳出血は死亡に至りました。

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義した感染症

34例(33.7%) 53件に報告されました。5%以上報告されたAESIは、COVID-19でした。CTCAE Grade 3以上のAESIはCOVID-19(Grade 2)及びCOVID-19肺炎を発現した1例(1.0%)であり、重篤でした。

臨床検査(全体集団)²⁷⁾

多く報告されたCTCAE Grade 3以上の異常値は高カリウム血症、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少であり、各3例(3.0%)でした。Grade 4の異常値は、高カリウム血症3例、腎クリアチニン・クリアランス減少、クレアチニン増加、リンパ球数減少、好中球数減少の各1例(1.0%)でした。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温のバイタルサインパラメータに、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ませんでした。

■ すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象(全体集団)

事象名	ウィフガート®-ウィフガート®群 (n=63)	プラセボ-ウィフガート®群 (n=38)	全体集団 (n=101)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数(発現率)	7(11.1)	4(10.5)	11(10.9)
血液およびリンパ系障害	2(3.2)	1(2.6)	3(3.0)
貧血	1(1.6)	0	1(1.0)
好酸球増加症	0	1(2.6)	1(1.0)
白血球減少症	1(1.6)	0	1(1.0)
リンパ球増加症	0	1(2.6)	1(1.0)
胃腸障害	1(1.6)	0	1(1.0)
腹痛	1(1.6)	0	1(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(2.6)	1(1.0)
注入部位異常感覚	0	1(2.6)	1(1.0)
臨床検査	1(1.6)	0	1(1.0)
血中ビリルビン増加	1(1.6)	0	1(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.6)	1(2.6)	2(2.0)
背部痛	0	1(2.6)	1(1.0)
筋痙攣	1(1.6)	0	1(1.0)
神経系障害	2(3.2)	1(2.6)	3(3.0)
頭痛	2(3.2)	1(2.6)	3(3.0)
皮膚および皮下組織障害	1(1.6)	0	1(1.0)
斑状丘疹状皮疹	1(1.6)	0	1(1.0)

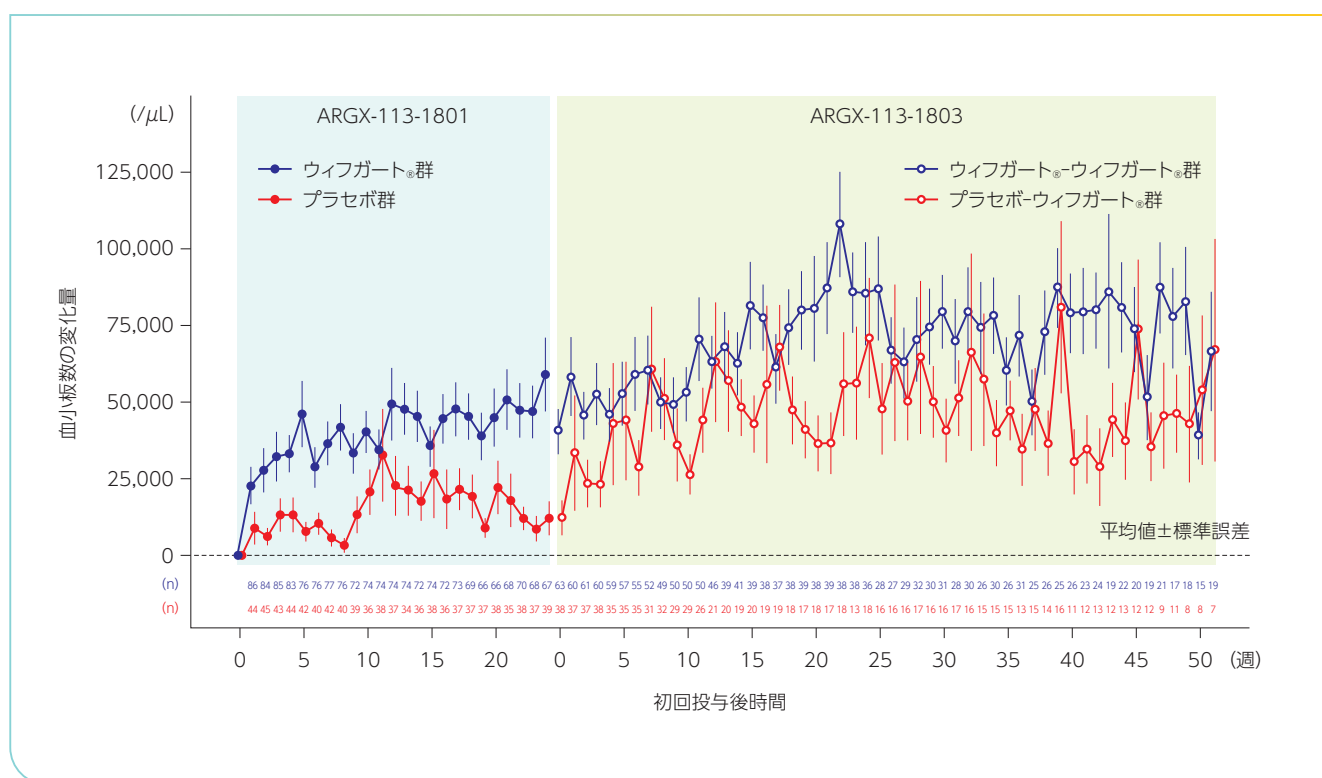
有効性評価

副次評価項目

各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量(2022年9月28日データカットオフ時点)

ウィフガート®-ウィフガート®群では、血小板数のARGX-113-1801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38,830(7,761)/ μL から107,690(17,025)/ μL の間で維持されました。

プラセボ-ウィフガート®群では、平均血小板数は1週の時点でARGX-113-1801のベースラインから増加し、平均変化量(標準誤差)は33,310(18,579)/ μL でした。2週以降、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23,060(7,301)/ μL から80,640(27,939)/ μL の間で維持されました。

■ ARGX-113-1801のベースラインからの血小板数の変化量(全患者)²⁸⁾

ウィフガート®を初めて投与された患者における持続的血小板数反応が認められた患者の割合(2022年9月28日データカットオフ時点)

プラセボ-ウィフガート®群38例において、19～24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数50,000/ μL 以上を達成した患者は10例(26.3%)、17～24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/ μL 以上を達成した患者は8例(21.1%)でした。

抗FcRn抗体フラグメント製剤

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

薬価基準収載

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品注) 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤1バイアル(20.0mL)中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8(対生理食塩液比)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
- ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
- ・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

6. 用法及び用量

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈全身型重症筋無力症〉

- 7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- *** 7.3 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用する。
- *** 7.4 投与開始後4週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週1回測定し、その後は血小板数反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。
- *** 7.5 投与頻度は、下表を参照の上、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。[8.3参照]

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

日本標準商品分類番号	876399
------------	--------

一般的名称			
エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)			
製造販売業者			
アルジェニクスジャパン株式会社			
承認番号	30400AMX00013000	承認年月	2022年1月
薬価基準収載年月	2022年4月	販売開始年月	2022年5月
貯法	2～8℃で保存	有効期間	36箇月

- *** 7.6 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床上新大出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数の増加が期待できないと考えられる場合には、遅くとも投与開始後12週までに本剤投与の中止を検討すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1参照]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- *** 8.2 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- *** 8.3 血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 感染症のある患者
感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- *** 9.1.3 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者
血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤(エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え))	本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。 抗FcRnモノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
* 生ワクチン及び弱毒生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
* 生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 感染症
帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。感染症は全身型重症筋無力症患者で6.8%、特発性血小板減少性紫斑病患者で1.6%みられた。[8.1.9.1.1参照]
- * 11.1.2 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)
- * 11.1.3 Infusion reaction(頻度不明)
異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		帯状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。
- 患者あたりの投与量(mg)=患者の体重(kg)[※]×10mg/kg(体重あたりの投与量)
 - 本剤の必要量(mL)=患者あたりの投与量(mg)/20mg/mL(本剤の濃度)
 - 必要なバイアル数=本剤の必要量(mL)/20mL(1バイアルの容量)
 - 必要な日局生理食塩液の量
<体重96kg以下の場合>
(100mL又は125mL)→本剤の必要量(mL)
<体重96kgを超える場合>
125mL→本剤の必要量(mL)

注) 体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

- (1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。
- (2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- (3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
- (4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。
- (5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mLになるようにする。
- (6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 急速静注は行わないこと。
- 14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。
- 14.2.3 孔径0.2μmのメンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液100mL又は125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。
- 14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後4時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2～8℃で、8時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。
- 14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

** 15.1 臨床使用に基づく情報

〈全身型重症筋無力症〉

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)において、本剤が投与され抗体が測定された83例のうち、本剤に対する抗体が17例(20.5%)、中和抗体が6例(7.2%)に認められた¹⁾。

1) 社内資料：免疫原性(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.4.1)

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801)において、本剤が投与され、抗体が測定された85例のうち、本剤に対する抗体が3例(3.5%)、中和抗体が1例(1.2%)に認められた²⁾。

2) 社内資料：免疫原性(2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.4.1)

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

22. 包装

ウィフガート点滴静注400mg：1バイアル

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052 東京都港区赤坂二丁目5番8号
ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0120-174-103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

*2023年12月改訂
**2024年3月改訂
(第9版、効能変更、用法変更)

詳細につきましては電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂には十分ご留意ください。

製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

【文献請求先及び問い合わせ先】
アルジェニクスジャパン株式会社
TEL：0120-174-103 (フリーダイヤル)
<https://www.vyvgart.jp/>

詳しくは製品サイトをご覧ください

ウィフガート®&ヒフデュラ®.jp
<https://www.vyvgart.jp/>



製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

【文献請求先及び問い合わせ先】
アルジェニクスジャパン株式会社
TEL : 0120-174-103 (フリーダイヤル)
<https://www.vyvgart.jp/>

JP-VJITP-25-00061
(2025年3月作成)