

適正使用ガイド

慢性特発性血小板減少性紫斑病

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

目次

はじめに	1
1. 特発性血小板減少性紫斑病について	2
2. IgGのリサイクルと本剤の作用機序	3
FcRnを介したIgGリサイクル 作用機序	
3. ウィフガード®による治療について	4
効能又は効果 用法及び用量 治療フロー	
4. ウィフガード®投与前の注意事項	6
禁忌 特定の背景を有する患者に関する注意 相互作用—併用注意(併用に注意すること) その他	
5. 本治療の実施にあたって	8
重要な基本的注意 患者向け資材	
6. ウィフガード®の投与	9
薬剤調製時の注意・調製方法 薬剤投与時の留意事項 投与頻度の調節について	
7. 薬物動態	12
8. 安全性情報	14
感染症 ショック、アナフィラキシー、Infusion reaction	
9. 臨床成績(有効性及び安全性)	18
(1)国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801試験) (2)国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1803試験) (3)国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801試験)及び 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1803試験)の統合解析	
10. 参考情報	34
11. Q&A	35
12. 参考文献	36

はじめに

本適正使用ガイドは、ウイフガート®点滴静注400mg(一般名:エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)以下、ウイフガート®)による治療の概要、患者選択の際の留意事項、本剤の調製・投与方法、本治療後の経過観察及び安全性情報(注意すべき有害事象とその対処法)等について紹介したものです。最新のウイフガート®の注意事項等情報、本適正使用ガイドをご熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

ウイフガート®は、胎児性Fc受容体(FcRn)の天然リガンドであるヒト免疫グロブリンG(IgG)1のFcフラグメントの改変体であり、FcRnとの親和性を増大させるように設計されました。内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、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^{1,2)}。

ウイフガート®は「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)」を効能又は効果として、2022年1月20日に製造販売承認を取得しています。

慢性特発性血小板減少性紫斑病(chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 慢性ITP)に対しては、日本人も参加した国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801試験)及びその継続投与試験(ARGX-113-1803試験)を実施しました。その結果、ウイフガート®の有効性及び安全性が検討され、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を追加の効能又は効果として、2024年3月26日に承認事項の一部変更承認を取得しました。

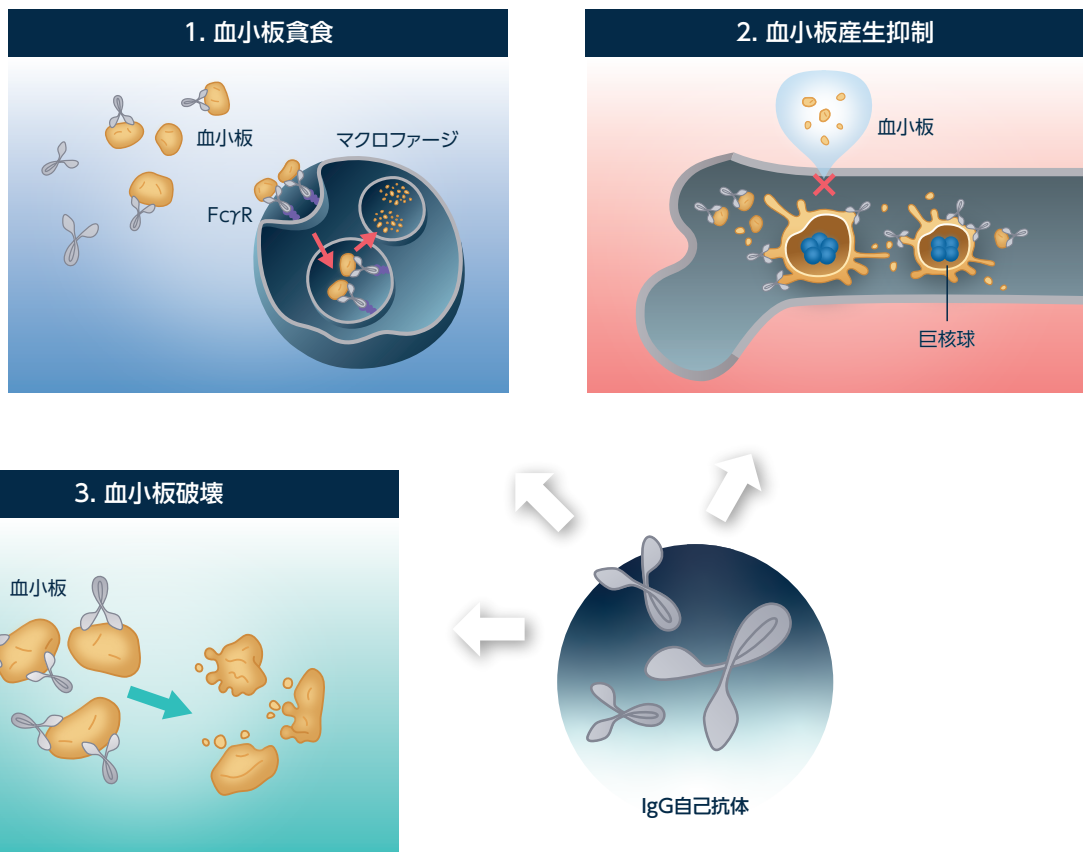
1. 特発性血小板減少性紫斑病について

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。

従来、日本では原因や基礎疾患が明らかでない後天性血小板減少症として定義されてきました。近年、病態の解析が進むにつれ、主として抗血小板抗体による自己免疫疾患であることが明らかになってきており、また紫斑などの出血症状を示さない症例も少なくないことから、海外では免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) の名称が普及しつつあります^{3,4)}。国際ワーキンググループによる定義では、罹病期間により新規診断 (診断から3カ月未満)、持続性 (診断から3~12カ月) 及び慢性 (診断から12カ月超) に分類されています⁴⁾。

ITPの発症メカニズムにおいては、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^{3,5-9)}。

■ IgG自己抗体によるITPの発症メカニズム



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¹⁰⁻¹²⁾。
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^{13,14)}。

2. IgGのリサイクルと本剤の作用機序

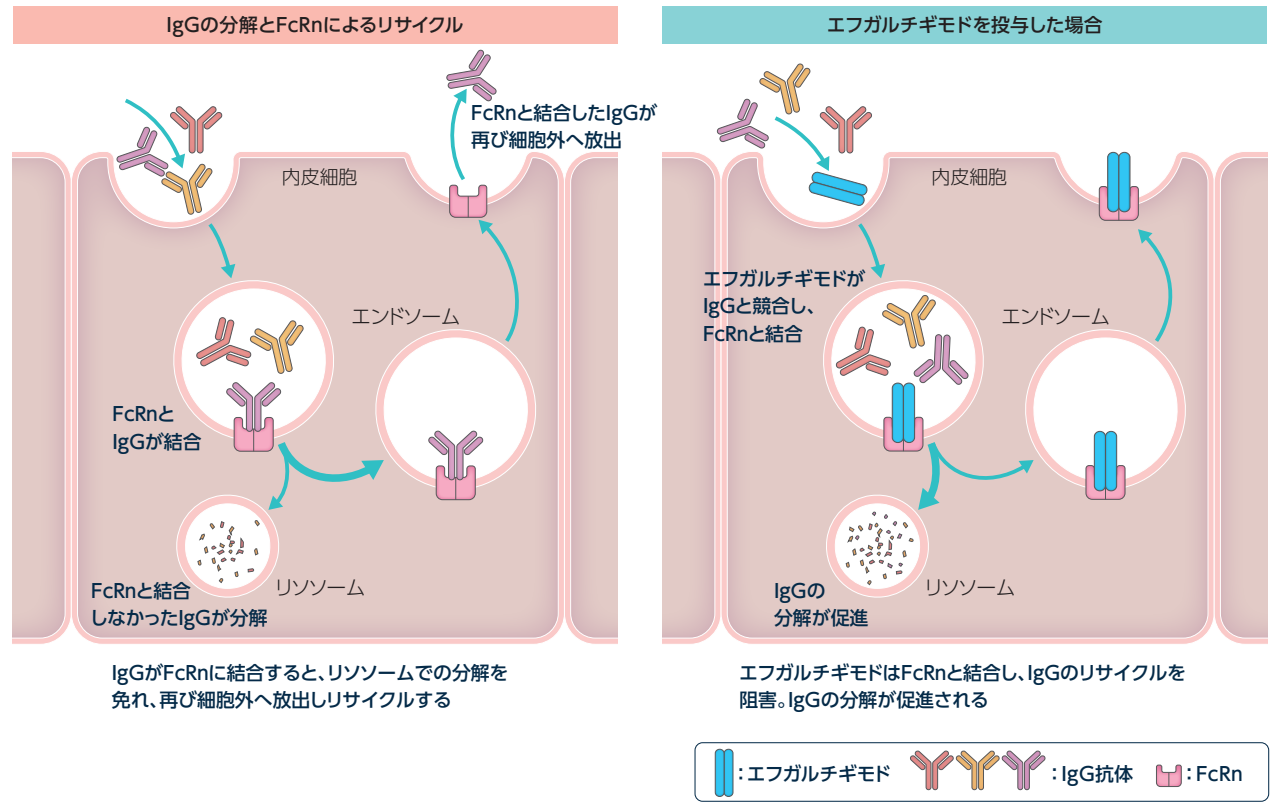
FcRnを介したIgGリサイクル

FcRnは主として細胞内に局在し、FcRnは細胞内に取り込まれたIgGとエンドソーム内(酸性条件下)で結合して、IgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、IgGを中性条件下にある細胞表層に戻して、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の血中濃度維持という、IgGの恒常性維持に特化した機能を有しています。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、リサイクルします。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の半減期($t_{1/2}$)は長く(IgGではおよそ21日に対して、IgM、IgE、IgA及びIgDではおよそ5~6日)、血中IgG濃度は高値を示します¹⁵⁻¹⁹⁾。

作用機序

FcRn阻害薬のエフガルチギモドは、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、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^{1,2)}。

■ FcRnを介したIgGのリサイクルによる細胞外への再放出(左)とエフガルチギモドの作用機序(右)



イメージ図

3. ウイフガート®による治療について

効能又は効果

慢性特発性血小板減少性紫斑病

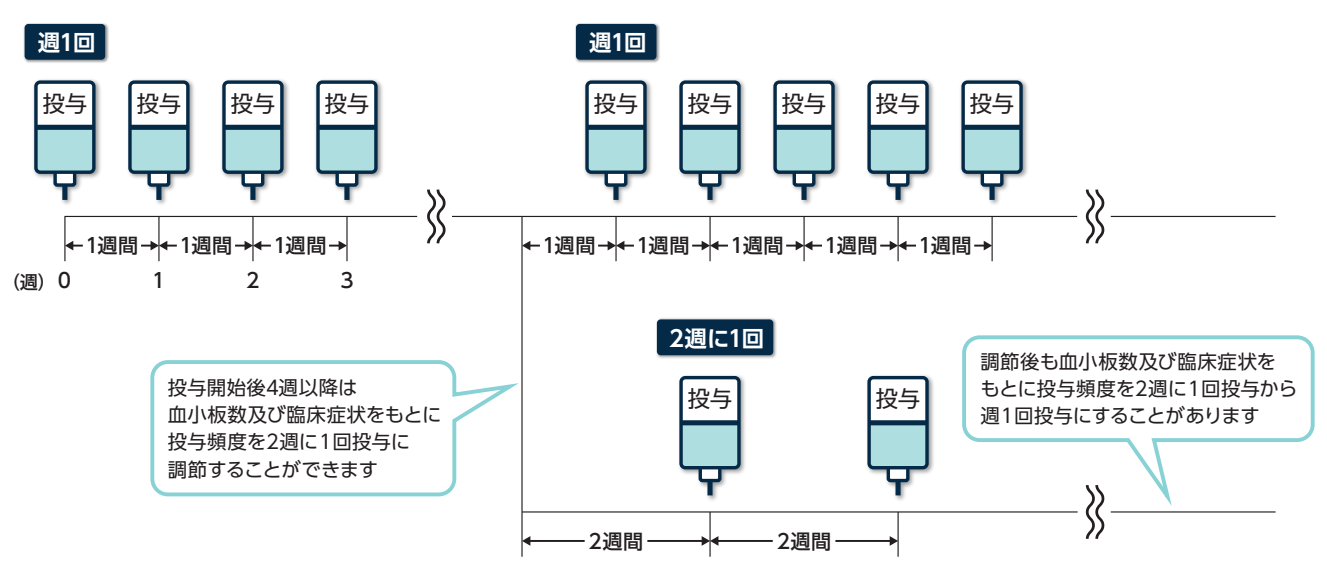
〈効能又は効果に関連する注意〉

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

用法及び用量

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。



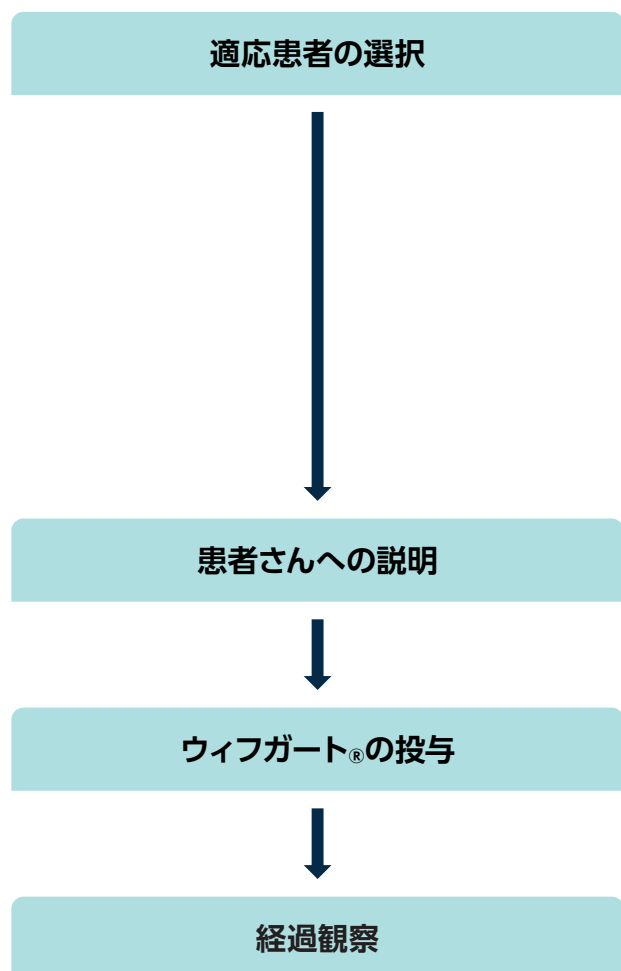
〈用法及び用量に関連する注意〉

- 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。
- 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。
- 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。

血小板数	調節方法
30,000/ μ L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/ μ L以上100,000/ μ L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/ μ L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/ μ L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/ μ L以下まで減少したら、本剤投与を2週に1回で再開する。

- 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床上重大な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。

治療フロー



適応患者の選択

- 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慢性特発性血小板減少性紫斑病患者
 - ・ 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
- 禁忌・特定の背景を有する患者に注意する

禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 特定の背景を有する患者：感染症のある患者、肝炎ウイルスキャリアの患者、血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者、腎機能障害患者、妊婦、授乳婦、小児等

患者さんへの説明

- 患者向け資材

ウイフガート®の投与

- 用法及び用量に関連する注意、併用注意
- 重要な基本的注意
- 血小板数反応及び臨床症状に基づき投与頻度を調節
- 副作用モニタリング
- 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

経過観察

4. ウィフガード®投与前の注意事項

禁忌

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

組成・性状

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。

特定の背景を有する患者に関する注意

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してください。感染症が増悪するおそれがあります。

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してください。

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ります。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ません。

腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。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ません。

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してください。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られており、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す。

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してください。本剤のヒト乳汁中への移行は不明ですが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られています。

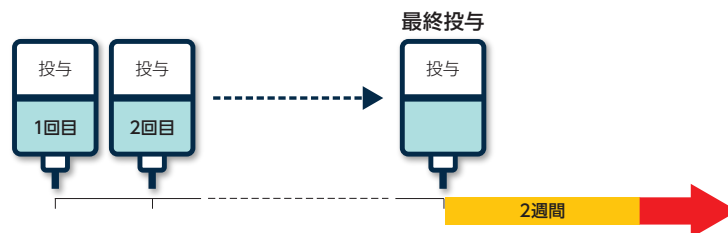
小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

相互作用—併用注意(併用に注意すること)

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)、抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤(エクリスマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え))

本剤はFcRnに結合する抗体含有医薬品の血中濃度を低下させる作用があるため、これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性があります。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤の最終投与から2週間後以降に投与することが望ましいです。



臨床試験の結果、本剤の最終投与の2週間後からIgG濃度が上昇し始めることが示されました。(p.15「臨床試験における総IgG濃度の推移」参照)

抗FcRnモノクローナル抗体製剤(ロザノリキシズマブ(遺伝子組換え))

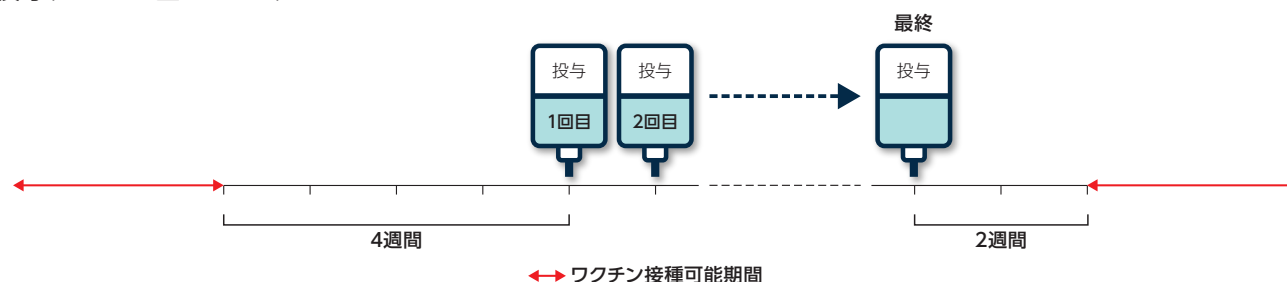
本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性があります。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤の最終投与から2週間後以降に投与することが望ましいです。

血液浄化療法

血液浄化療法には、単純血漿交換法(PE)、二重膜濾過血漿交換法(DFPP)、免疫吸着療法(IAPP)があります。ITPでは、主な病因である循環血漿中の抗血小板自己抗体を取り除く目的で使用されますが、本剤による治療中に施行することにより本剤も除去され、血中濃度が低下する可能性があります。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です。

生ワクチン及び弱毒生ワクチン

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りますので、本剤による治療中の接種を避けることが望ましいです。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、又は、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です。



生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン

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ります。ワクチンの効果が減弱する可能性があります。

その他

前投与薬、前投与ワクチン

本剤を使用するにあたり、事前に投与が必要な薬剤やワクチンはありません。

5. 本治療の実施にあたって

重要な基本的注意

- 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ります。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してください。また、感染症の自覚症状に注意し、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してください。
- 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してください。
- 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ってください。

患者向け資料

慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬ウィフガード®を投与される方へ



患者向け資料として、パンフレットをご用意しています。

本治療の実施にあたり、患者さん及びご家族に本剤の効果、予想される副作用について十分にご説明ください。

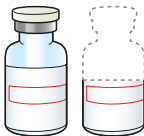
6. ウィフガート®の投与

薬剤調製時の注意・調製方法

薬剤調製時の注意

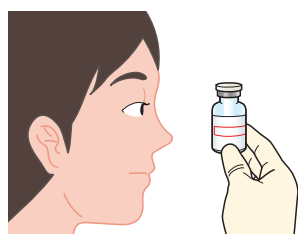
【本剤の必要量の算出】

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してください。

		1患者分	例) 体重60kgの患者の場合
Step 1	患者あたりの投与量	(mg) 体重(kg)×10mg/kg(体重あたりの投与量)	60kg×10mg/kg=600mg
Step 2	本剤の必要量	(mL) 投与量(mg)/20mg/mL(本剤の濃度)	600mg/20mg/mL=30mL
Step 3	必要なバイアル数	(本) 本剤の必要量/20mL(1バイアルの容量)	30mL/20mL=1.5本 
Step 4	必要な日局生理食塩液の量	(mL) ◆体重96kg以下の患者 100mL-本剤の必要量(mL) 又は 125mL-本剤の必要量(mL) ◆体重96kgを超える患者 125mL-本剤の必要量(mL)	100mL-30mL=70mL 又は 125mL-30mL=95mL

- ・1回の点滴での最大総投与量は1200mgです。
- ・体重が120kgを超える患者さんの場合は、体重は120kgとしてください。

調製方法

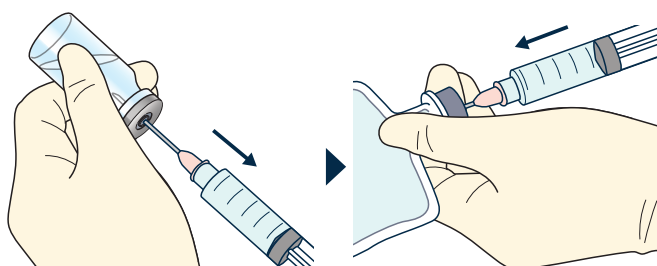


無色～微黄色の澄明又は
僅かに乳濁した液

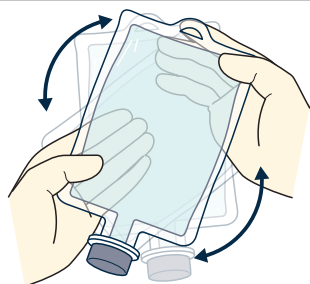


振盪させない

(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。

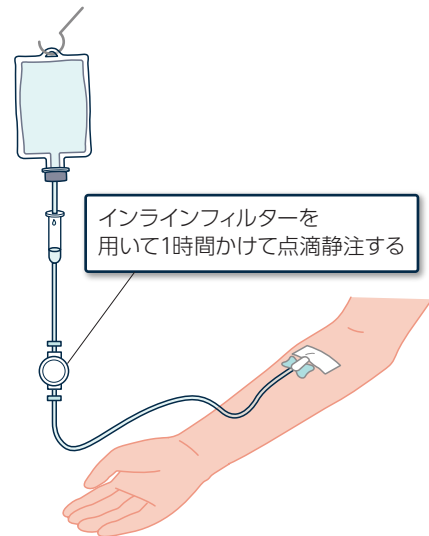


(5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mL^{注1)}になるようにする^{注2)}。
(6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

注1) 体重が96kgを超える場合、総量が125mLになるようにする。
注2) 日局生理食塩液の充填済み製剤を使用する場合には、過剰充填の可能性を考慮して調製してください。

薬剤投与時の留意事項

- 急速静注は行わないこと。
- 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。
- 孔径 $0.2\mu\text{m}$ 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。
*体重が 96kg を超える場合、溶液は 125mL とする。
- 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 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 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。
- 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。



投与頻度の調節について

本剤は週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は2週に1回投与に調節することができます。投与頻度は血小板数反応及び臨床症状に基づき調節してください (p.4「用法及び用量」の項における<用法及び用量に関連する注意>を参照)。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してください。

临床上重大な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してください。

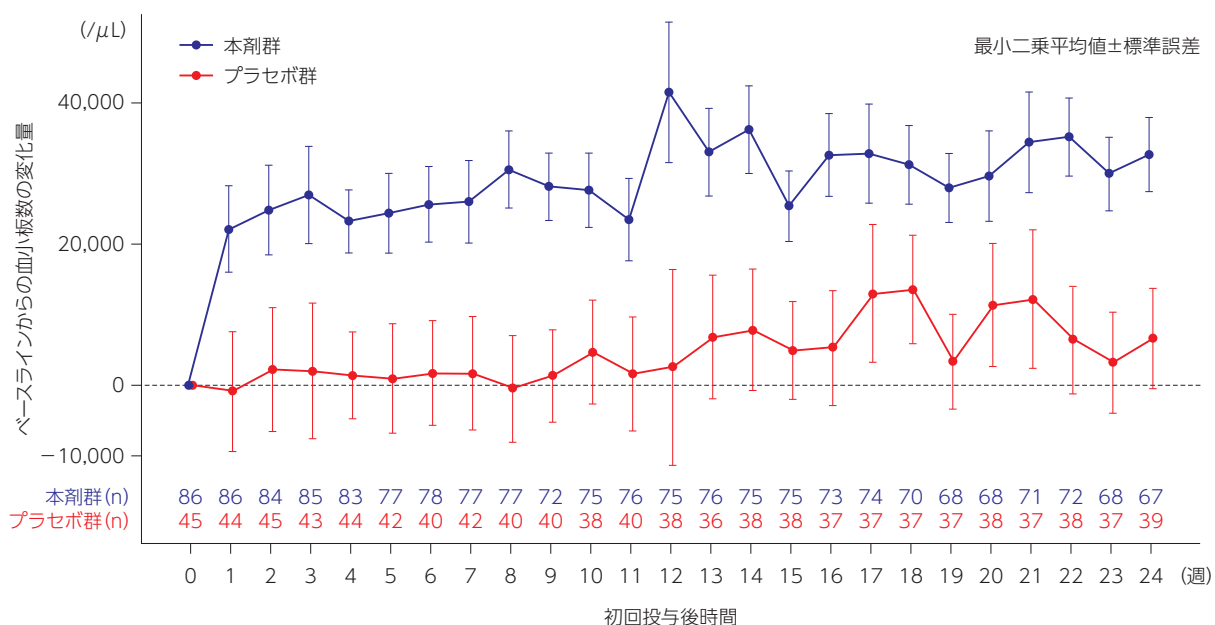
その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないでください。

【参考】

・ ARGX-113-1801試験²⁰⁾

本試験では、最初の3週間は本剤10mg/kg又はプラセボを週1回1時間かけて静脈内投与し(計4回)、4～15週は投与頻度を週1回又は2週に1回に調節可能としました。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ました。混合モデルに基づく血小板数のベースラインからの変化量の推移は下図の通りでした。投与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、本剤群が22,151(6,127)/ μL に対して、プラセボ群は-894(8,494)/ μL でした。Post-hoc解析では、通常、血小板数は投与1週間以内から増加し始め、3分の2の患者が投与開始後3週間以内に臨床的に意味のある増加を達成しました。しかし血小板数増加の開始に12週までかかる患者も存在しました。

■ ベースラインからの血小板数の変化量(全体集団)



7. 薬物動態

反復投与 (ITP患者；外国人データを含む)^{21,22)}

ITP患者79例に本剤10mg/kgを週1回1時間かけて静脈内投与したとき[最初の3週間と投与頻度固定期間(16~23週)]、各投与後のC_{max}値は同様で、C_{max}の平均値は219~252μg/mLの範囲でした。C_{trough}の平均値は、本剤週1回投与の最初の3週間と投与頻度固定期間(週1回投与)を通して一定で、10.3~17.4μg/mLの範囲でした。

10例のITP患者が、16週から23週までの投与頻度固定期間に2週に1回投与を受けました。C_{max}の平均値は164~371μg/mLの範囲でした。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ませんでした。

C_{trough}の平均値は、週1回投与を受けた患者と比較し、2週に1回投与を受けた患者で低値でした。2週に1回投与を受けた患者の16週から23週までのC_{trough}の平均値は、2.56~5.80μg/mLの範囲でした。

■ 本剤10mg/kgを反復静脈内投与したときのC_{trough}及びC_{max} (ARGX-113-1801試験；全体集団)

〈週1回投与〉

	C _{trough} (μg/mL)		C _{max} (μg/mL)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
0週目	…	NA	79	229(83.0)
1週目	68	10.3(5.75)	79	231(72.4)
2週目	66	12.3(7.14)	72	235(63.9)
3週目	63	17.4(29.5)	76	252(123)
16週目	52	11.9(7.23)	54	233(58.7)
17週目	50	12.0(7.72)	52	231(61.3)
18週目	49	12.7(7.65)	52	242(57.7)
19週目	47	12.8(8.71)	48	228(94.7)
20週目	41	16.7(29.9)	46	219(64.5)
21週目	41	12.8(7.87)	47	232(51.4)
22週目	49	12.1(7.67)	51	228(67.0)
23週目	45	12.5(8.35)	45	245(101)

C_{trough}：投与前の血清中濃度、C_{max}：最高血清中濃度

〈2週に1回投与〉

	C _{trough} (μg/mL)		C _{max} (μg/mL)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
16週目	2	5.80(4.71)	3	281(66.6)
17週目	5	2.79(0.486)	6	234(47.2)
18週目	3	2.71(1.91)	2	203(26.2)
19週目	4	2.91(0.753)	5	371(287)
20週目	3	2.56(1.71)	4	192(18.6)
21週目	4	3.19(1.34)	5	264(46.0)
22週目	4	2.57(1.46)	4	164(8.18)
23週目	5	3.03(0.922)	5	229(38.1)

C_{trough}：投与前の血清中濃度、C_{max}：最高血清中濃度

日本人及び外国人患者に本剤10mg/kgを週1回1時間かけて静脈内投与したとき[最初の3週間と投与頻度固定期間(16~23週)], 各投与後のC_{max}値は一定で、C_{max}の平均値は、外国人集団では220~254µg/mLの範囲、日本人集団では163~251µg/mLの範囲でした。C_{trough}の平均値は、本剤週1回投与の最初の3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10.6~17.9µg/mL、日本人集団では5.88~11.3µg/mLの範囲でした。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ました。

投与頻度固定期間に2週に1回投与を受けた日本人患者は1例でした。この1例の投与頻度固定期間のC_{max}の範囲は270~305µg/mL、C_{trough}の範囲は2.52~3.10µg/mLであり、2週に1回投与を受けた外国人集団9例でのC_{max}の平均値の範囲は164~395µg/mL、C_{trough}の平均値の範囲は2.56~5.80µg/mLでした。

■ 日本人及び外国人ITP患者に本剤10mg/kgを反復静脈内投与したときのC_{trough}及びC_{max}(ARGX-113-1801試験)

	日本人集団				外国人集団			
	C _{trough} (µg/mL)		C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)		C _{max} (µg/mL)	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)
0週目	...	NA	5	222(47.6)	...	NA	74	230(85.1)
1週目	5	6.53(2.40)	5	247(83.6)	63	10.6(5.84)	74	230(72.1)
2週目	4	8.03(3.22)	4	223(62.8)	62	12.6(7.24)	68	235(64.4)
3週目	4	10.7(3.22)	5	212(62.6)	59	17.9(30.4)	71	254(126)
16週目	2	7.03(1.36)	2	192(61.5)	50	12.1(7.31)	52	235(58.6)
17週目	2	9.65(6.58)	2	203(75.0)	48	12.1(7.81)	50	232(61.4)
18週目	2	8.12(2.38)	2	211(75.0)	47	12.9(7.75)	50	243(57.5)
19週目	2	7.71(1.12)	2	219(96.9)	45	13.0(8.84)	46	229(95.6)
20週目	1	7.39	1	163	40	17.0(30.2)	45	220(64.6)
21週目	1	7.70	2	251(131)	40	13.0(7.93)	45	232(48.6)
22週目	2	11.3(5.24)	2	198(14.1)	47	12.2(7.80)	49	229(68.1)
23週目	2	5.88(1.71)	2	168(8.49)	43	12.8(8.41)	43	249(102)

C_{trough}: 投与前の血清中濃度、C_{max}: 最高血清中濃度

単回投与(健康成人; 外国人データ)²³⁾

健康成人20例に本剤0.2~50mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度一時間曲線下面積(AUC_{0-inf})は2.0~50mg/kgの範囲で用量に依存せず線形でした。

8. 安全性情報

感染症のリスク増大 (p.8「重要な基本的注意」参照)、ショック、アナフィラキシー、Infusion reactionの発現の可能性がありますのでご注意ください。

【重大な副作用】

感染症

留意点

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ります。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、患者さんの状態を十分に観察してください。また、感染症の自覚症状に注意し、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さんに指導してください。

感染症の種類

帯状疱疹、インフルエンザ、上気道感染、気管支炎、尿路感染、上咽頭炎、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎など

症状

発熱、寒気、体がだるいなど

対処方法

感染症が疑われた場合には、血液検査、胸部X線、胸部CT、血中酸素濃度等の検査を実施し確定診断を行うとともに、抗菌薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬を投与するなどの適切な処置を行ってください。

本剤投与によりIgGが減少し、本剤投与中止後2週間後から上昇し始めるため、本剤投与中止後も患者さんの状態を観察してください。(p.15「臨床試験における総IgG濃度の推移」参照)

なお、感染症を合併している場合は患者さんの全身状態に応じ、感染症の治療を優先してください。

発現状況：感染症および寄生虫症²⁴⁾

■ 感染症関連の有害事象の発現状況 (ARGX-113-1801試験及びARGX-113-1803試験；安全性解析対象集団)

評価例数	ARGX-113-1801試験		ARGX-113-1803試験 ^{*1}
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	45	86	101 ^{*2}
感染症および寄生虫症	10(22.2)	25(29.1)	34(33.7)
CTCAE Grade 3以上の感染症および寄生虫症 ^{*3}	2(4.4)	2(2.3)	1(1.0)
急性副鼻腔炎	0	1(1.2)	0
虫垂炎	1(2.2)	0	0
無症候性細菌尿	0	1(1.2)	0
ダニ皮膚炎	0	0	1(1.0)
気管支炎	0	1(1.2)	1(1.0)
COVID-19	3(6.7)	7(8.1)	20(19.8)
COVID-19肺炎	0	0	1(1.0)
サイトメガロウイルス感染	0	1(1.2)	0
丹毒	0	1(1.2)	0
毛包炎	0	1(1.2)	0
歯肉膿瘍	0	1(1.2)	0
帯状疱疹	0	1(1.2)	0
膿痂疹	0	1(1.2)	0
胃腸炎	0	0	1(1.0)
インフルエンザ	0	2(2.3)	4(4.0)
喉頭炎	0	1(1.2)	0
無菌性髄膜炎	0	1(1.2)	0
上咽頭炎	1(2.2)	2(2.3)	3(3.0)
急性中耳炎	0	0	1(1.0)
肺炎	0	0	1(1.0)
急性COVID-19後症候群	0	0	1(1.0)
口腔ヘルペス	0	1(1.2)	0
歯髄炎	1(2.2)	1(1.2)	2(2.0)
気道感染	1(2.2)	1(1.2)	1(1.0)
ウイルス性気道感染	0	2(2.3)	0
唾液腺炎	1(2.2)	0	0
鼻炎	0	0	3(3.0)
扁桃炎	0	2(2.3)	0
副鼻腔炎	0	0	1(1.0)
上気道感染	1(2.2)	2(2.3)	4(4.0)
尿路感染	2(4.4)	2(2.3)	2(2.0)
腔感染	0	1(1.2)	0

発現例数(発現割合(%))、CTCAE：有害事象共通用語規準

MedDRA version 24.1

※1：ARGX-113-1803試験は2022年9月データカットオフ時点のデータを記載、※2：プラセボ本剤群及び本剤本剤群の合計

※3：(ARGX-113-1801試験)プラセボ群：虫垂炎、COVID-19各1例、本剤群：サイトメガロウイルス感染、丹毒各1例 (ARGX-113-1803試験)COVID-19肺炎1例

■ ベースラインの併用ITP治療の有無別の感染症および寄生虫症(有害事象)の発現状況(ARGX-113-1801試験;安全性解析対象集団)

	本剤群		プラセボ群	
	ベースラインの併用ITP治療あり	ベースラインの併用ITP治療なし	ベースラインの併用ITP治療あり	ベースラインの併用ITP治療なし
評価例数	43	43	22	23
感染症および寄生虫症	12(27.9)	11(25.6)	5(22.7)	5(21.7)

発現例数(発現割合(%)) MedDRA version 24.1

■ ベースライン及び/又は試験期間中の併用ITP治療の種類別の感染症および寄生虫症(有害事象)の発現状況(ARGX-113-1801試験;安全性解析対象集団)

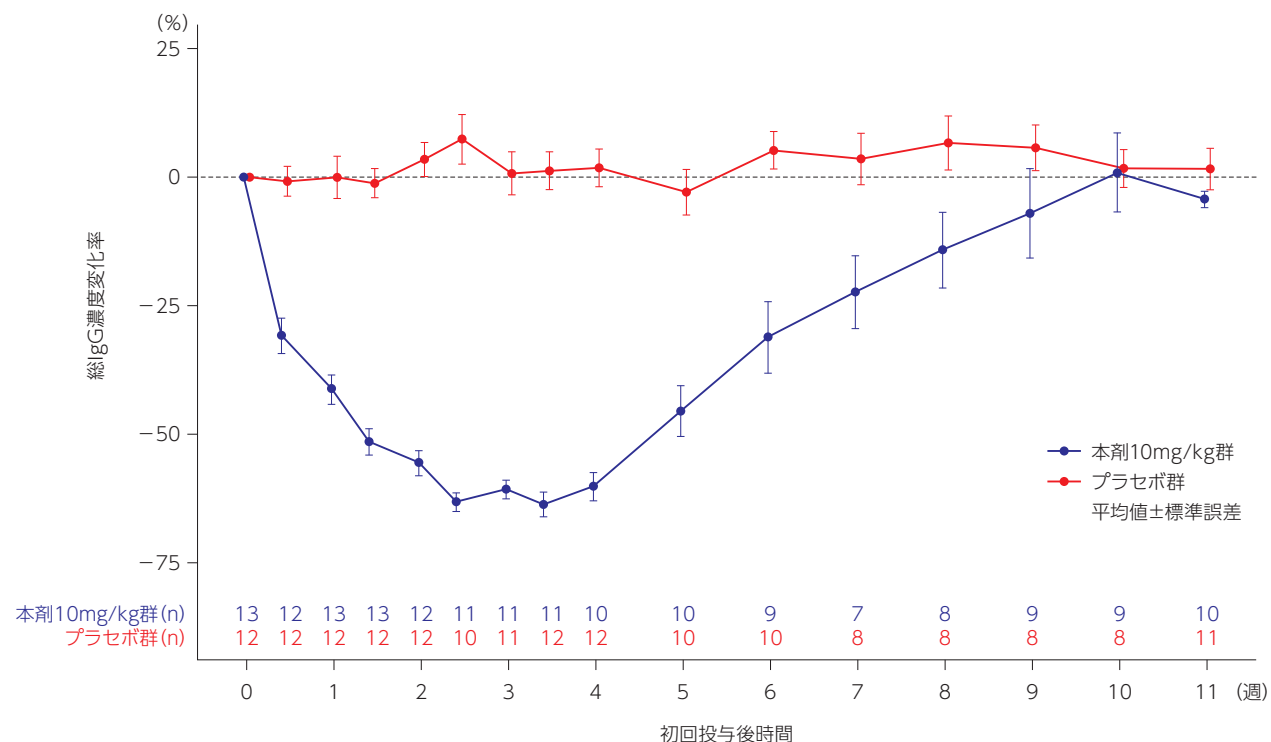
	本剤群					プラセボ群				
	副腎皮質ステロイド	TPO-RA	免疫抑制剤	その他	なし	副腎皮質ステロイド	TPO-RA	免疫抑制剤	その他	なし
評価例数	23	24	7	5	40	13	12	7	2	21
感染症および寄生虫症	2(8.7)	9(37.5)	1(14.3)	2(40.0)	10(25.0)	2(15.4)	4(33.3)	0	0	5(23.8)

発現例数(発現割合(%)) MedDRA version 24.1

■ 臨床試験における総IgG濃度の推移²⁵⁾

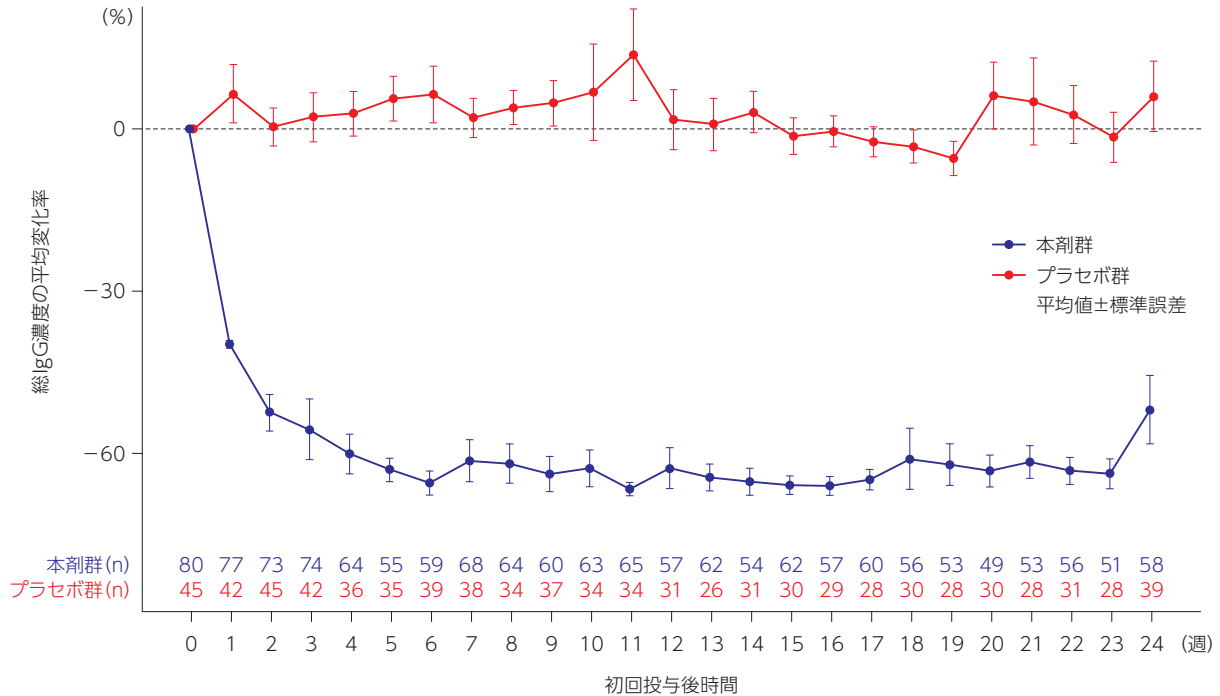
海外第II相試験(ARGX-113-1603試験)において、本剤10mg/kg又はプラセボを週1回2時間かけて静脈内投与し(計4回)、8週間フォローアップしたときの試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。

■ 二重盲検比較期のベースラインからの総IgG濃度変化率推移



国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801試験)において、最初の3週間は本剤10mg/kg又はプラセボを週1回1時間かけて静脈内投与し(計4回)、4~23週は投与頻度を週1回又は2週に1回としたときの試験開始時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濃度のベースラインからの変化率推移(全体集団)



■ IgG濃度の低下と感染症関連の有害事象の発現状況²⁴⁾

■ 総IgG濃度の最低値の四分位数別における感染症関連の有害事象の発現状況(ARGX-113-1801試験及びARGX-113-1803試験における本剤投与例)

	第1四分位 ^{※1}	第2四分位 ^{※2}	第3四分位 ^{※3}	第4四分位 ^{※4}	不明
評価例数	31	30	31	30	2
感染症および寄生虫症	10(32.3)	13(43.3)	13(41.9)	15(50.0)	0
COVID-19	4(12.9)	5(16.7)	7(22.6)	9(30.0)	0
インフルエンザ	0	3(10.0)	1(3.2)	1(3.3)	0
上咽頭炎	1(3.2)	2(6.7)	0	2(6.7)	0
上気道感染	1(3.2)	0	2(6.5)	2(6.7)	0
歯髄炎	1(3.2)	1(3.3)	2(6.5)	0	0
鼻炎	1(3.2)	1(3.3)	1(3.2)	0	0
尿路感染	0	0	1(3.2)	2(6.7)	0
気管支炎	0	1(3.3)	1(3.2)	0	0
ウイルス性気道感染	0	2(6.7)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	2(6.7)	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	1(3.3)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1(3.3)	0
無症候性細菌尿	0	0	1(3.2)	0	0
COVID-19肺炎	0	0	0	1(3.3)	0
丹毒	0	1(3.3)	0	0	0
毛包炎	1(3.2)	0	0	0	0
胃腸炎	0	1(3.3)	0	0	0
歯肉膿瘍	1(3.2)	0	0	0	0
带状疱疹	0	1(3.3)	0	0	0
膿痂疹	1(3.2)	0	0	0	0
感染性骨膜炎	0	1(3.3)	0	0	0
喉頭炎	1(3.2)	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	1(3.2)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1(3.3)	0
急性中耳炎	0	0	0	1(3.3)	0
肺炎	0	0	1(3.2)	0	0
急性COVID-19後症候群	0	0	0	1(3.3)	0
気道感染	1(3.2)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	1(3.2)	0	0
腔感染	0	0	0	1(3.3)	0

発現例数(発現割合(%))

MedDRA version 24.1

総IgG濃度の最低値の四分位数は臨床データカットオフ日の7週間前の値

※1: 総IgG濃度(第1四分位) 119-219mg/dL、※2: 総IgG濃度(第2四分位) 220-281mg/dL、※3: 総IgG濃度(第3四分位) 282-338mg/dL、

※4: 総IgG濃度(第4四分位) 339-782mg/dL

ショック、アナフィラキシー、Infusion reaction

■ 症状

全身の発疹、そう痒又は紅斑、口唇・舌・口蓋垂の腫脹、血圧低下、意識障害、頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹など

■ 対処方法

患者さんの状態を十分に観察し、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、適切な処置を行ってください。

■ 発現状況²⁶⁾

ARGX-113-1801試験及びARGX-113-1803試験の統合解析では、アナフィラキシー反応、高度な過敏症、本剤投与中止に至るinfusion reactionは報告されませんでした。

• ARGX-113-1801試験(すべての有害事象；全体集団)

本剤群で86例中10例(11.6%)

プラセボ群で45例中5例(11.1%)

• ARGX-113-1803試験(すべての有害事象；2022年9月28日データカットオフ時点)

全体集団で101例中7例(6.9%)

両試験において、重篤、CTCAE(有害事象共通用語規準) Grade3以上、投与中止、死亡に至ったinfusion reactionは認められませんでした。

休薬に至ったinfusion reaction(PT：注入に伴う反応)が1件報告されました。

本剤の市販後において、国内ではアナフィラキシーショックが1例、海外ではアナフィラキシー反応9件を含む重篤な過敏症が17件、報告されています。(2023年5月12日時点)

9. 臨床成績 (有効性及び安全性)

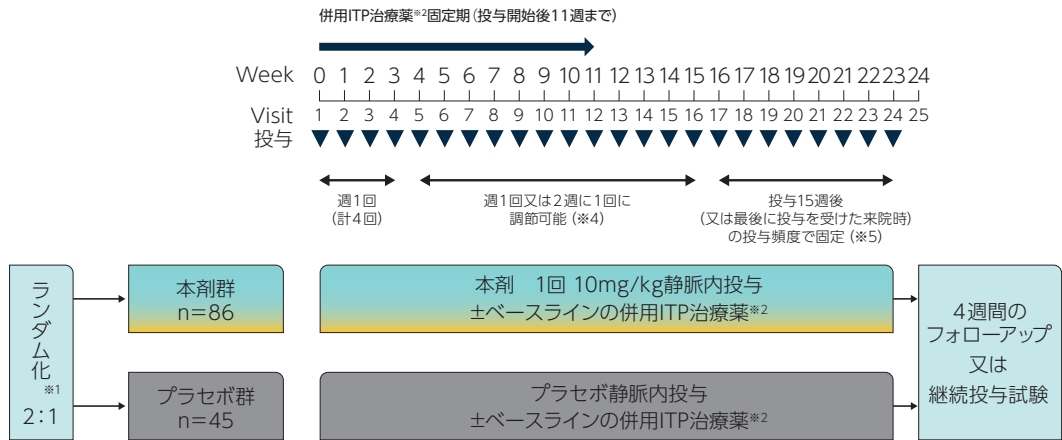
(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801試験)^{20,27,28)}

20) 社内資料: 1801試験 (第3相) (2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1) (EFG90095)
27) 社内資料: 第3相試験 ARGX-113-1801試験 (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3) (EFG90103)
28) Broome CM, et al.: Lancet. 2023; 402(10413): 1648-1659. (EFG00139)
[CO]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。

試験デザインの概要

目的	成人のITP [*] 患者に本剤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)』とした。
試験デザイン	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を示した成人ITP患者131例(日本人8例) 本剤群: 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/ μ 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が認められない。 (2) 以前にITPに対する治療[トロンボポエチン受容体作動薬(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の割合で本剤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週間は本剤10mg/kg又はプラセボを週1回1時間かけて静脈内投与し(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週の治験薬投与後、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試験)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[†]、ジアフェニルスルホン[†]、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。治験薬投与開始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週間の治験薬投与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日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

19～24週に持続的血小板数反応が得られなかった患者、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患者はノンレスポnderとした。

- ・効果不十分により24週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治療の実施)。
- ・有害事象により治験薬投与を中止した。
- ・12週以降にレスキュー治療を受けた。
- ・ベースラインと比較して併用ITP治療薬の用量及び/又は投与頻度が増加した、又は12週以降に新たな治療を開始した。

【主要な副次評価項目】

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
3. 全体集団におけるWHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度
4. 全体集団における17～24週の8回の来院のうち6回以上で血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の割合

【その他の副次評価項目】(抜粋)

- ・全体集団におけるレスキュー治療実施率
- ・12週以降でベースラインと比較して併用ITP治療薬の用量及び/又は投与頻度が増加した、又は新たな治療を開始した患者の割合
- ・安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

【探索的評価項目】

- ・全体集団におけるInternational Working Group (IWG)完全奏効^{*3}が認められた患者の割合
- ・全体集団におけるIWG奏効^{*4}が認められた患者の割合
- ・全体集団におけるIWG初回奏効^{*5}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週間の治験薬投与期のうち、血小板数50,000/ μ L以上となった累積週数

※3：7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)

※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)

※5：4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 set)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(順序は評価項目の欄に記載)。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】

病勢コントロール期間は、Wilcoxon-Mann-Whitney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。

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。

患者背景²⁹⁾

	本剤群 (n=86)		プラセボ群 (n=45)		全体集団		
	日本人 (n=5)	外国人 (n=81)	日本人 (n=3)	外国人 (n=42)	日本人 (n=8)	外国人 (n=123)	
年齢(歳)、 平均値(標準偏差)	42.4 (12.05)	47.2 (16.80)	74.0 (4.58)	50.1 (17.47)	54.3 (18.88)	48.2 (17.01)	
体重(kg)、 平均値(標準偏差)	53.86 (18.896)	81.80 (19.258)	50.20 (3.811)	75.87 (16.807)	52.49 (14.552)	79.78 (18.603)	
性別、 例数(%)	女性	3 (60.0%)	44 (54.3%)	2 (66.7%)	22 (52.4%)	5 (62.5%)	66 (53.7%)
	男性	2 (40.0%)	37 (45.7%)	1 (33.3%)	20 (47.6%)	3 (37.5%)	57 (46.3%)
ベースライン の血小板数	/ μ L、中央値(範囲)	8,000 (5,000-20,000)	19,000 (0-51,000)	22,000 (7,000-26,000)	12,000 (2,000-31,000)	9,500 (5,000-26,000)	17,000 (0-51,000)
	15,000/ μ L未満、 例数(%)	4 (80.0%)	33 (40.7%)	1 (33.3%)	24 (57.1%)	5 (62.5%)	57 (46.3%)
ITPの分類、 例数(%)	持続性ITP (診断から3~12ヵ月)	0	8 (9.9%)	0	5 (11.9%)	0	13 (10.6%)
	慢性ITP (診断から12ヵ月超)	5 (100%)	73 (90.1%)	3 (100%)	37 (88.1%)	8 (100%)	110 (89.4%)
最初の診断からの期間(年)、 平均値(標準偏差)	10.76 (8.387)	10.26 (12.274)	18.91 (29.864)	10.56 (11.637)	13.82 (17.686)	10.37 (12.013)	
脾臓摘出術の既往あり 例数(%)	0	32 (39.5%)	1 (33.3%)	16 (38.1%)	1 (12.5%)	48 (39.0%)	
ITP前治療の数 中央値(範囲)	3.0 (1-5)	3.0 (1-9)	3.0 (2-5)	3.0 (1-7)	3.0 (1-5)	3.0 (1-9)	
出血性 イベント、 例数(%)	なし	2 (40.0%)	42 (51.9%)	2 (66.7%)	14 (33.3%)	4 (50.0%)	56 (45.5%)
	Grade1	3 (60.0%)	35 (43.2%)	0	25 (59.5%)	3 (37.5%)	60 (48.8%)
	Grade2以上	0	4 (4.9%)	1 (33.3%)	3 (7.1%)	1 (12.5%)	7 (5.7%)

治験薬への曝露

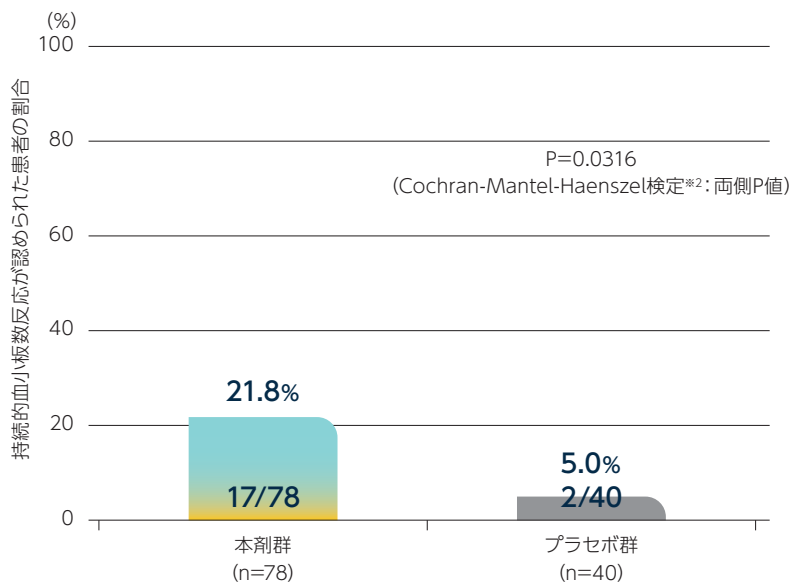
治験薬投与の遵守割合の平均値(標準偏差)は92.3(10.19)%であり、投与群間で意味のある差は認められませんでした。本剤群では86例中15例(17.4%)が投与頻度を週1回から2週に1回に変更しました。投与頻度固定期間(16~23週)に2週に1回の治験薬投与を受けた患者の割合は、本剤群で67例中10例(14.9%)、プラセボ群で34例中1例(2.9%)でした。本試験では、治験薬投与期においてレスキュー治療を4回以上実施した場合に治験薬の投与を中止することが規定されており、本剤群の86例中8例(9.3%)、プラセボ群の45例中5例(11.1%)が効果不十分を主な理由として治験薬の投与を中止しました。

有効性

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

本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、本剤群が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)



■ 持続的血小板数反応
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

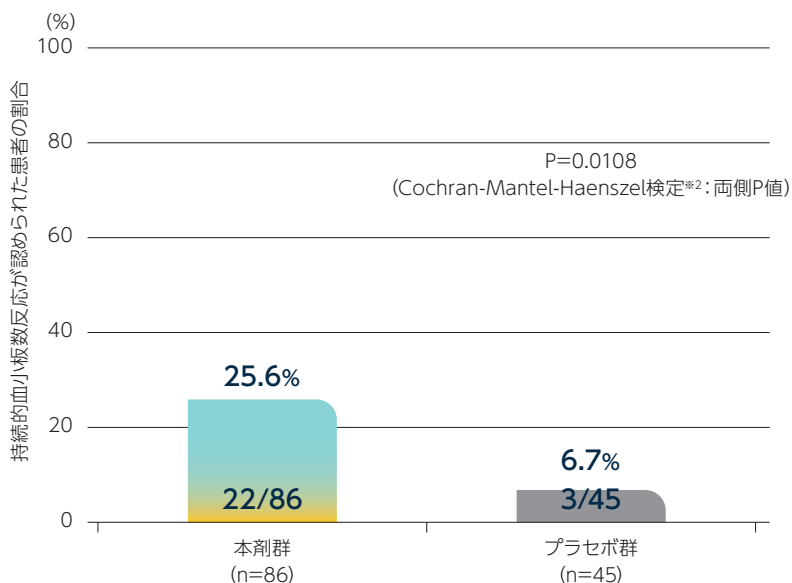
※1: 中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の試験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

※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

本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、本剤群が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)



■ 持続的血小板数反応
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

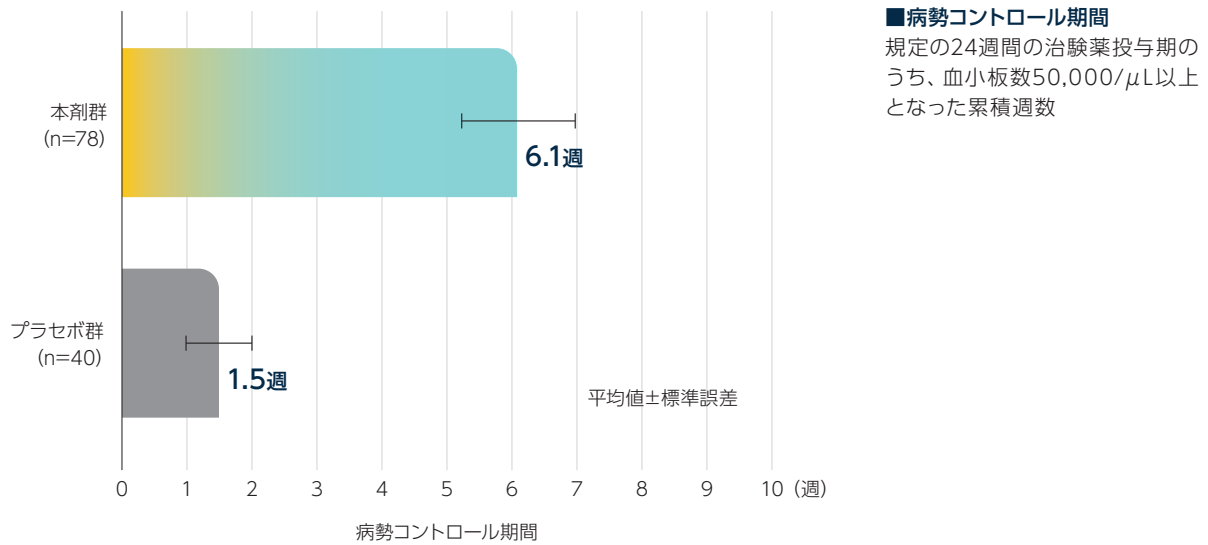
※1: 中間事象(有効性の欠如又は有害事象による24週間の治療期間中の試験薬の投与中止、及び投与12週後以降のレスキュー治療の実施もしくは併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、持続的血小板数反応の未達成例と判定された。なお、上記中間事象以外の事由による血小板数の欠測については、欠測時点の前後の評価時点がいずれも治療期間内、かつ両時点で血小板数が50,000/ μ L以上の場合は50,000/ μ L以上として補完、それ以外の場合は50,000/ μ L未満として補完した。

※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 慢性ITP患者における病勢コントロール期間*

平均週数(標準誤差)は本剤群の6.1(0.87)週に対し、プラセボ群は1.5(0.51)週でした。

■ 病勢コントロール期間(慢性ITP患者)

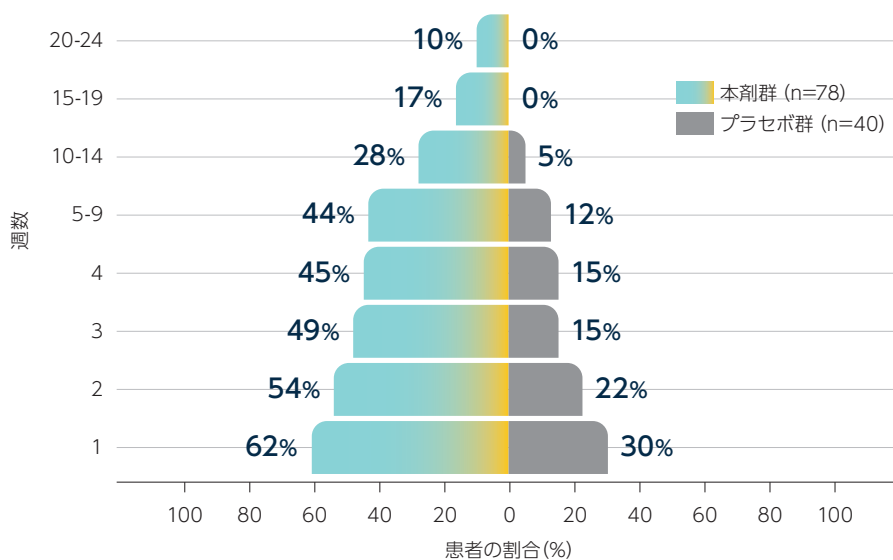


■ 病勢コントロール期間
 規定の24週間の治験薬投与期のうち、血小板数50,000/ μ L以上となった累積週数

※：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、及び併用ITP治療薬の増強)が発生した患者については、中間事象発生後の血小板数を50,000/ μ L未満として取り扱うこととした。また、中間事象(レスキュー治療の実施)が発生した患者についてはレスキュー治療実施後4週間の血小板数を50,000/ μ L未満として取り扱うこととした。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。

慢性ITP患者における病勢コントロールの累積週数の分布は下図の通りでした。

■ 累積週数別の病勢コントロール基準を達成した患者の割合(慢性ITP患者)²⁰⁾



その他の副次評価項目 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、本剤群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

その他の副次評価項目 12週以降でベースラインと比較して併用ITP治療薬の用量及び/又は投与頻度が増加した、又は新たな治療を開始した患者の割合

本剤群が86例中4例(4.7%)、プラセボ群が45例中6例(13.3%)でした。

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²⁰⁾

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)

	本剤群 (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

■ WHO出血スケール

Grade	徴候/症状
0	出血なし
1	軽度の出血(点状出血など)
2	輸血を必要としない中等度の出血(鼻出血など)
3	輸血を必要とする中等度の出血(巨大血腫など)
4	重度の出血(出血性ショック)

日本人における有効性(部分集団解析)²⁹⁾

日本人集団及び外国人集団における持続的血小板数反応^{*}が認められた慢性ITP患者の割合は下記の通りでした。

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

■ 日本人集団及び外国人集団の持続的血小板数反応が認められた慢性ITP患者の割合

	プラセボ群		本剤群	
	日本人集団 (n=3)	外国人集団 (n=37)	日本人集団 (n=5)	外国人集団 (n=73)
持続的血小板数反応が認められた慢性ITP患者の割合 例数(%)	0	2 (5.4%)	2 (40.0%)	15 (20.5%)

安全性

すべての有害事象(全体集団)²⁷⁾

全体集団における有害事象は本剤群で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)は、本剤群では尿中血陽性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%)、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。

重篤な有害事象は、本剤群で7例(8.1%)12件、プラセボ群で7例(15.6%)8件に認められ、本剤群では血小板減少症2例(2.3%)3件、筋骨格系胸痛1例(1.2%)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(1.2%)1件、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(2.2%)1件でした。

投与中止に至った有害事象は、本剤群で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。本剤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、プラセボ群ではCOVID-19でした。

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は、本剤群で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。本剤群で5%以上報告されたAESIは、尿中血陽性、挫傷、血尿、点状出血、鼻出血、血腫、口腔内出血、紫斑、重度月経出血、斑状出血でした。CTCAE Grade 3以上のAESIは腔出血1例(1.2%)1件であり、重篤でした。

AESIと定義した感染症は、本剤群で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。本剤群で5%以上報告されたAESIは、COVID-19でした。CTCAE Grade 3以上のAESIは丹毒1例(1.2%)1件であり、重篤でした。

■ 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)²⁷⁾

事象名	本剤群 (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

事象名	本剤群 (n=86)	プラセボ群 (n=45)
	例数(%)	例数(%)
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

■ 日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)³⁰⁾

	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	45	86	3	5	42	81
すべての有害事象	43(95.6)	80(93.0)	2(66.7)	4(80.0)	41(97.6)	76(93.8)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	7(15.6)	7(8.1)	1(33.3)	0	6(14.3)	7(8.6)
投与中止に至った有害事象	1(2.2)	4(4.7)	0	0	1(2.4)	4(4.9)
主な有害事象						
貧血	3(6.7)	6(7.0)	0	0	3(7.1)	6(7.4)
好中球減少症	3(6.7)	2(2.3)	0	0	3(7.1)	2(2.5)
歯肉出血	6(13.3)	4(4.7)	0	0	6(14.3)	4(4.9)
口腔内出血	8(17.8)	7(8.1)	0	0	8(19.0)	7(8.6)
下痢	4(8.9)	3(3.5)	1(33.3)	1(20.0)	3(7.1)	2(2.5)
悪心	2(4.4)	5(5.8)	0	0	2(4.8)	5(6.2)
口腔血性水疱	3(6.7)	2(2.3)	0	0	3(7.1)	2(2.5)
無力症	0	6(7.0)	0	0	0	6(7.4)
COVID-19	3(6.7)	7(8.1)	0	0	3(7.1)	7(8.6)
挫傷	6(13.3)	17(19.8)	0	1(20.0)	6(14.3)	16(19.8)
尿中血陽性	17(37.8)	31(36.0)	0	0	17(40.5)	31(38.3)
四肢痛	5(11.1)	1(1.2)	0	0	5(11.9)	1(1.2)
頭痛	6(13.3)	14(16.3)	1(33.3)	0	5(11.9)	14(17.3)
血尿	7(15.6)	14(16.3)	0	0	7(16.7)	14(17.3)
重度月経出血	3(6.7)	5(5.8)	0	0	3(7.1)	5(6.2)
鼻出血	8(17.8)	8(9.3)	0	0	8(19.0)	8(9.9)
点状出血	12(26.7)	13(15.1)	0	0	12(28.6)	13(16.0)
斑状出血	6(13.3)	5(5.8)	0	0	6(14.3)	5(6.2)
紫斑	4(8.9)	7(8.1)	1(33.3)	1(20.0)	3(7.1)	6(7.4)
血腫	11(24.4)	8(9.3)	0	0	11(26.2)	8(9.9)
高血圧	0	5(5.8)	0	0	0	5(6.2)

発現例数(発現割合(%))

MedDRA version 24.1

(2) 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1803試験) (ARGX-113-1801試験からの継続投与試験)³¹⁻³⁵⁾

- 31) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1803試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.4) (EFG90104)
- 32) 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(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.2) (EFG90096)
- 33) 社内資料：病勢コントロール期間(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.2) (EFG90098)
- 34) 社内資料：ベースラインからの血小板数の変化(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.4) (EFG90098)
- 35) 社内資料：1801試験及び1803試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.3.2) (EFG90100)

試験デザインの概要

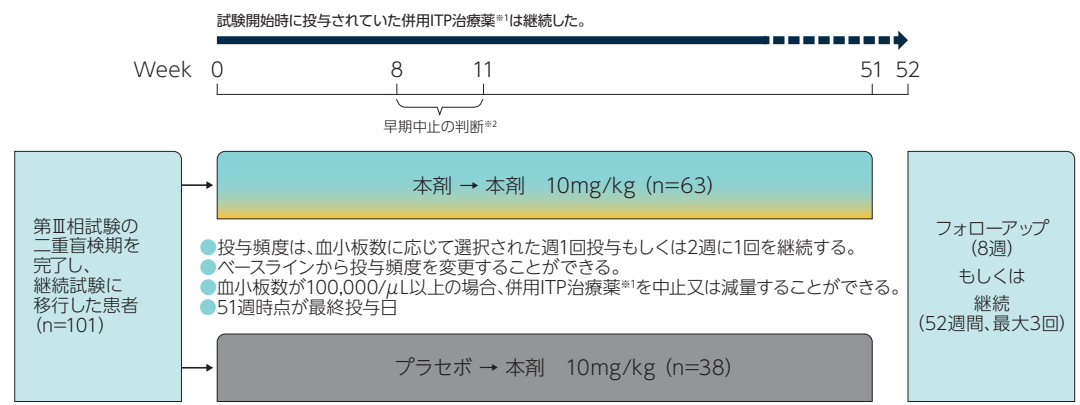
目的 成人のITP*患者を対象に本剤の長期静脈内投与時の安全性及び有効性を評価する。
 ※：本剤の有効性及び安全性は一次免疫性血小板減少症患者において示されたが、本剤の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病に従い、『慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)』とした。

試験デザイン 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1801試験) 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試験に参加し、継続投与試験に移行した成人ITP患者101例(日本人5例) 本剤群から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試験で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



本剤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。本剤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】

有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、臨床検査値の評価

【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。

- ・本剤を初めて投与された患者における持続的血小板数反応^{*1*}^{*2}が認められた患者の割合
- ・病勢コントロール期間^{*3}
- ・全般的血小板数反応^{*4}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
- ・WHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度
- ・レスキュー治療実施^{*5}率
- ・併用ITP治療薬の減少^{*6}
- ・薬物動態、薬力学、免疫原性

※1：19～24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

※2：17～24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

※3：試験期間中に血小板数50,000/μL以上となった週数の割合

※4：52週間の治験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数50,000/μL以上を4回以上達成

※5：本剤投与と同時に又は本剤投与に続いて、1種類以上のレスキュー治療を最長5日間実施

※6：51週に達した患者及び最初の52週間の治験薬投与期中に試験を中止した患者を対象とし、最初の52週間の治験薬投与期中に、本試験のベースラインから併用ITP治療薬の用量及び/又は投与頻度が1回以上減少し、かつ他の併用ITP治療薬(TPO-RA及びホスタマチニブを除く)の増加がない

解析方法 主要評価項目及び副次評価項目は、ARGX-113-1801試験での投与群別(本剤群及びプラセボ群)、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、本剤に対する抗薬物抗体、血小板数反応、併用ITP治療薬の評価項目、出血性イベント数及び発現割合、レスキュー治療の実施)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。

血小板数50,000/μL以上が認められるまでの期間及び血小板数反応が認められるまでの期間をKaplan-Meier推定値を用いて解析した。

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。

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)に基づいて記載する。

患者背景

本試験では、先行試験で本剤を投与された患者集団を本剤-本剤群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者集団をプラセボ-本剤群と表示しました。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試験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、すべての患者が本剤の投与を1回以上受けました。このうち本剤-本剤群が63例、プラセボ-本剤群が38例でした。全体集団の年齢の中央値(範囲)は50.0(19-87)歳、年齢カテゴリーが18歳以上65歳未満の患者は81例(80.2%)でした。96例(95.0%)が白人でした。男性は52例(51.5%)、女性は49例(48.5%)でした。

全体集団では、ARGX-113-1801試験のベースラインの血小板数の中央値(範囲)は17,000(0-51,000)/μLでした。本剤-本剤群の血小板数の中央値(範囲)は17,000(0-51,000)/μLであり、プラセボ-本剤群は12,500(2,000-31,000)/μLでした。慢性ITP(診断から12ヵ月超)が89例(88.1%)でした。持続性ITP(診断から3～12ヵ月)も含めた患者全体における最初の診断からの期間の中央値(範囲)は4.00(0.3-54.1)年でした。すべての患者が1種類以上のITP前治療を有し、そのうちの71例(70.3%)は過去に3種類以上のITP前治療を受けていました。ベースラインのWHO出血スケールがGrade 1以上の患者は53例(52.5%)でした。

治験薬への曝露(2022年9月28日データカットオフ時点)

本剤の投与回数(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。治験薬投与の遵守割合の平均値(標準偏差)は92.11(14.310)%でした。

本試験では、Visit12(投与78日目)までに直近の4回の来院でいずれも血小板数が30,000/μL未満の場合等に治験薬の投与を中止することが規定されており、101例中26例(25.7%)が効果不十分を主な理由として治験薬の投与を中止しました。

有効性

副次評価項目 本剤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-本剤群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/ μ L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/ μ L以上を達成した患者は8例(21.1%)でした。

〈追加評価〉(2022年9月28日データカットオフ時点)

規定した6週間間隔(1～6週、7～12週など、43～48週まで)で、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、持続的血小板数反応が認められた患者を評価しました。

- ・全体集団101例中30例(29.7%)に最初の6週間の時点での持続的血小板数反応が認められました[本剤-本剤群21例(33.3%)、プラセボ-本剤群9例(23.7%)]。
- ・全体集団で24週に達した患者55例中33例(60.0%)に19～24週での持続的血小板数反応が認められました。
- ・全体集団で48週に達した患者31例中19例(61.3%)に43～48週での持続的血小板数反応が認められました。

副次評価項目 病勢コントロール期間³³⁾ (2022年9月28日データカットオフ時点)

全体集団101例において、最初の52週間の治験薬投与期のうち、血小板数50,000/ μ L以上となった週数の割合の中央値(第1四分位数, 第3四分位数)は21.6(0.0, 80.4)%, 平均値(標準誤差)は39.2(3.86)%[本剤-本剤群45.1(4.99)%, プラセボ-本剤群29.3(5.79)%]でした。

副次評価項目 全般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)

評価対象患者77例*のうち32例(41.6%)が最初の52週間の治験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数50,000/ μ L以上を4回以上達成しました[本剤-本剤群21例(44.7%)、プラセボ-本剤群11例(36.7%)]。

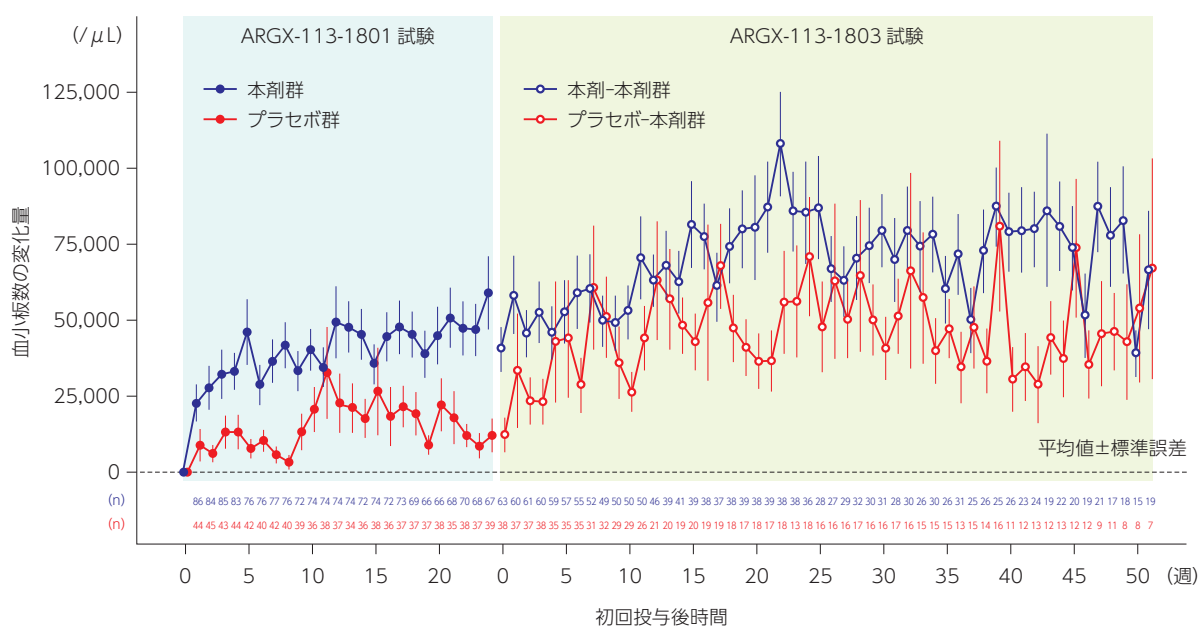
※: 52週間の治験薬投与期を完了した患者及び52週間の治験薬投与期の51週以前に試験を中止した患者

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)

本剤-本剤群では、血小板数のARGX-113-1801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38,830(7,761)/ μ Lから107,690(17,025)/ μ Lの間で維持されました。

プラセボ-本剤群では、平均血小板数は1週の時点でARGX-113-1801試験のベースラインから増加し、平均変化量(標準誤差)は33,310(18,579)/ μ L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)/ μ Lから80,640(27,939)/ μ Lの間で維持されました。

■ ARGX-113-1801試験のベースラインからの血小板数の変化量(全患者)³⁴⁾



副次評価項目 WHOスケールによる出血性イベントの発現及び重症度 (2022年9月28日データカットオフ時点)

評価対象患者77例*のうち62例(80.5%)にWHOスケールによる出血性イベントが1件以上認められました。報告された出血性イベントの重症度は、すべてGrade1又は2でした。全体集団でWHOスケールによる出血性イベントが認められなかった患者は15例(19.5%)でした。

* : 52週間の治験薬投与期を完了した患者及び52週間の治験薬投与期の51週以前に試験を中止した患者

副次評価項目 レスキュー治療実施率 (2022年9月28日データカットオフ時点)

1回以上レスキュー治療が行われた患者は、全体集団101例のうち11例(25.7%)でした[本剤-本剤群6例(22.2%)、プラセボ-本剤群5例(31.6%)]。

副次評価項目 併用ITP治療薬の減少 (2022年9月28日データカットオフ時点)

評価対象患者77例*のうち、最初の52週間の治験薬投与中に併用ITP治療薬を受けていた患者は41例(53.2%)、受けていなかった患者は36例(46.8%)でした。併用ITP治療薬を受けていた患者41例中4例(9.8%)で併用ITP治療薬の減少が認められました[本剤-本剤群1例(2.4%)、プラセボ-本剤群3例(7.3%)]。他の37例(90.2%)で併用ITP治療薬の減少は認められませんでした。

※：52週間の治験薬投与期を完了した患者及び52週間の治験薬投与期の51週以前に試験を中止した患者

日本人における有効性(部分集団解析)²⁹⁾ (2022年9月28日データカットオフ時点)

・持続的血小板数反応*

6週間隔で評価したとき、日本人5例のうち2例(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ました。この2例では、7週以降、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ました。

・血小板数のベースラインからの変化量

最初の6週間に持続的血小板数反応が認められた2例において、最初の52週間の治験薬投与期でのARGX-113-1801試験のベースラインからの血小板数の変化量は、それぞれ18,000~155,000/ μL [39週時点(データカットオフ前最終値)55,000/ μL]、16,000~181,000/ μL (51週時点112,000/ μL)でした。

・病勢コントロール期間

日本人5例において、最初の52週間の治験薬投与期のうち、血小板数が50,000/ μL 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)%でした。

※：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

安全性(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)³¹⁾

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

重篤な有害事象は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は慢性腎臓病1例(1.0%)1件でした。

死亡に至った有害事象として脳出血、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。

AESIと定義した出血性事象は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 Grade3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。

AESIと定義した感染症は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)³⁵⁾

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、腎クレアチニン・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。

■ 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)³¹⁾

事象名	本剤一本剤群 (n=63)	プラセボ一本剤群 (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)

MedDRA version 24.1

■ 日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)³⁰⁾

	全体集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	101	5	96
すべての有害事象	93(92.1)	4(80.0)	89(92.7)
死亡	3(3.0)	0	3(3.1)
重篤な有害事象	12(11.9)	0	12(12.5)
投与中止に至った有害事象	1(1.0)	0	1(1.0)
AESI: 出血*	76(75.2)	2(40.0)	74(77.1)
主な有害事象			
貧血	10(9.9)	0	10(10.4)
鉄欠乏性貧血	8(7.9)	0	8(8.3)
歯肉出血	8(7.9)	0	8(8.3)
口腔内出血	7(6.9)	0	7(7.3)
下痢	6(5.9)	1(20.0)	5(5.2)
COVID-19	20(19.8)	0	20(20.8)
挫傷	10(9.9)	0	10(10.4)
尿中血陽性	42(41.6)	0	42(43.8)
頭痛	10(9.9)	0	10(10.4)
血尿	7(6.9)	0	7(7.3)
鼻出血	10(9.9)	1(20.0)	9(9.4)
点状出血	17(16.8)	0	17(17.7)
斑状出血	8(7.9)	0	8(8.3)
紫斑	6(5.9)	2(40.0)	4(4.2)
血腫	10(9.9)	0	10(10.4)

発現例数(発現割合(%))

MedDRA version 24.1

※: AESIの出血1例は症例報告書で出血事象と記録された有害事象とされた。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801試験)及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1803試験)の統合解析³⁶⁾

ARGX-113-1801試験及びARGX-113-1803試験で本剤の静脈内投与(週1回又は2週に1回)を受けたすべてのITP患者124例を対象に安全性を評価しました。12週間隔の有害事象の発現状況は下記の通りでした。

■ 統合解析：有害事象(12週間隔)

	週1～ 12	週13～ 24	週25～ 36	週37～ 48	週49～ 60	週61～ 72	週73～ 84	週85～ 96
評価例数	124	110	92	73	57	44	22	11
有害事象	104 (83.9)	76 (69.1)	60 (65.2)	38 (52.1)	29 (50.9)	15 (34.1)	4 (18.2)	0
重篤な有害事象	4 (3.2)	5 (4.5)	6 (6.5)	3 (4.1)	3 (5.3)	1 (2.3)	0	0
CTCAE Grade 3以上の有害事象	7 (5.6)	7 (6.4)	7 (7.6)	8 (11.0)	4 (7.0)	1 (2.3)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	15 (12.1)	7 (6.4)	3 (3.3)	2 (2.7)	0	1 (2.3)	1 (4.5)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	2 (1.8)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (1.6)	2 (1.8)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
投与中断に至った有害事象	10 (8.1)	6 (5.5)	11 (12.0)	7 (9.6)	3 (5.3)	1 (2.3)	1 (4.5)	0
AESI：出血 ^{*1}	77 (62.1)	58 (52.7)	41 (44.6)	26 (35.6)	12 (21.1)	8 (18.2)	1 (4.5)	0
AESI：感染症 ^{*2}	21 (16.9)	14 (12.7)	17 (18.5)	11 (15.1)	5 (8.8)	4 (9.1)	1 (4.5)	0
Infusion-related reaction ^{*3}	10 (8.1)	4 (3.6)	3 (3.3)	1 (1.4)	0	1 (2.3)	1 (4.5)	0

発現例数(発現割合(%))、CTCAE：有害事象共通用語規準

※1：AESIの出血1例は症例報告書で出血事象と記録された有害事象とされた。

※2：AESIの感染症1例はMedDRA器官別大分類における感染症および寄生虫症に該当する有害事象とされた。

※3：Infusion-related reactionは、48時間以内もしくは2日以内(発現時間が不明な場合)に発現した、MedDRA標準検索式(広域)「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出(インプラントを除く)」に該当する有害事象とされた。

10. 参考情報

ARGX-113-2004試験は、ボルヒアルロニターゼアルファ（遺伝子組換え）を配合したエフガルチギモド皮下注投与製剤の国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で、成人慢性又は持続性の特発性血小板減少性紫斑病患者における有効性と安全性を評価しました。登録時、ITPの診断を受けており、平均血小板数は30,000/μL未満で、ITP治療薬を一定の用量及び投与頻度で受けているかつ過去に1種類以上のITP治療を受けたことがある、又はITP治療薬を投与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患者を対象としました。ITPに対する併用治療薬は、副腎皮質ステロイド、非ステロイド免疫抑制剤、ホスタマチニブ又はTPO-RAが許容されました。

207例のITP患者が合計24週間、エフガルチギモド皮下注製剤投与群又はプラセボ群に2:1でランダムに割り付けられました。主要評価項目は、持続的な血小板数反応（投与開始から19～24週目までの6回の予定来院のうち少なくとも4回で50,000/μL以上の血小板数の達成と定義）を達成した慢性ITP患者の割合でした。主要評価項目を達成した例数は、エフガルチギモド皮下注製剤投与群が124例中17例（13.7%）、プラセボ群が68例中11例（16.2%）で、エフガルチギモド皮下注製剤投与群とプラセボ群の統計学的有意差はみられませんでした（ $P=0.5081$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定*：両側P値）。

※：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/μL未満 vs 15,000/μL以上）で層別解析を行った。

11. Q&A

Q 日本人の臨床試験での安全性の結果について教えてください。

ARGX-113-1801試験では、日本人患者の本剤群5例中4例で有害事象が認められました。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3以上の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められませんでした。ARGX-113-1803試験では、2022年9月28日のデータカットオフ日までに、日本人患者の本剤一本剤群3例中3例、プラセボ一本剤群2例中1例に有害事象が認められました。日本人患者に、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3以上の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められませんでした。両試験において、日本人患者に新たな特段の安全性上の懸念は認められませんでした。

Q 国際共同治験において、日本人と外国人で差異が認められましたか。

有効性については、ARGX-113-1801試験の主要評価項目（持続的血小板数反応が認められた慢性ITP患者の割合）は日本人集団と外国人集団で一貫性が示され、主要な副次評価項目にお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ました。ARGX-113-1803試験においては、日本人集団の19～24週の持続的血小板数レスポンスの割合（ARGX-113-1801試験の主要評価項目）は、本剤群がプラセボ群よりも高く、全体集団の結果と一貫性が認められました。また、ARGX-113-1801試験の総IgG濃度の変化率は日本人集団と外国人集団で明確な差は認められませんでした。以上より、本剤の日本人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ました。

Q 投与前にワクチン接種の必要はありますか。

本剤投与にあたり、ワクチンの接種は必要ありません。

Q 本剤の投与前や投与中に生ワクチン又は弱毒生ワクチンなどの接種を行っていいですか。

生ワクチン又は弱毒生ワクチンとそれ以外のワクチンで対応が異なりますのでご注意ください。（p.7「相互作用―併用注意」参照）

Q IgG以外の内因性免疫グロブリンやアルブミンに影響はありますか。

健康成人及び重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、他の免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE及びIgM）に影響を与えないことが示されています³⁷⁾。また、ARGX-113-1801試験及びARGX-113-1803試験において、血清アルブミン濃度の臨床的に意味のある減少及び低アルブミン血症の有害事象は報告されませんでした³⁸⁾。

Q 投与頻度の調節を行う目安はありますか。

投与頻度の調節に当たっては、血小板数の定期的な測定を実施し、「血小板数が30,000/ μ L未満になった場合、2週に1回投与は週1回投与に変更する」「血小板数が30,000/ μ L以上100,000/ μ L未満で安定した場合、2週に1回投与は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」「血小板数が100,000/ μ L以上で安定した場合、週1回投与は2週に1回投与に変更する」「血小板数が400,000/ μ L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/ μ L以下まで減少したら、本剤投与を2週に1回で再開する」を参考に、患者さんの症状に応じてご検討ください。（p.4<用法及び用量に関連する注意>、p.11「投与頻度の調節について」参照）

Q 抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況を教えてください。

ARGX-113-1801試験及びARGX-113-1803試験において本剤の投与を受け、免疫原性の評価が可能であった121例のうち3例（2.5%）でベースライン時に本剤に対する抗体が検出されました。本剤投与後の抗薬物抗体陽性は5例（4.1%）であり、そのうち4例（3.3%）が治験薬投与による抗体陽性、1例（0.8%）が治験薬投与後の抗体価の上昇に伴う抗体陽性でした。中和抗体は1例（0.8%）に認められ、ベースライン陰性―ベースライン後陽性と分類されました³⁹⁾。

12. 参考文献

管理番号

1) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.	EFG00003
2) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.	EFG00004
3) Cines DB, et al.: N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008.	EFG00157
4) Rodeghiero F, et al.: Blood. 2009; 113(11): 2386-2393.	EFG00152
5) George JN, et al.: N Engl J Med. 1994; 331(18): 1207-1211.	EFG00159
6) Nugent D, et al.: Br J Haematol. 2009; 146(6): 585-596.	EFG00151
7) McKenzie CG, et al.: Br J Haematol. 2013; 163(1): 10-23.	EFG00148
8) Kashiwagi H, et al.: Int J Hematol. 2013; 98(1): 24-33.	EFG00149
9) Karpatkin S. Lancet. 1997; 349(9064): 1531-1536.	EFG00158
10) Houwerzijl EJ, et al.: Blood. 2004; 103(2): 500-506.	EFG00155
11) Chang M, et al.: Blood. 2003; 102(3): 887-895.	EFG00156
12) McMillan R, et al.: Blood. 2004; 103(4): 1364-1369.	EFG00154
13) Goette NP, et al.: PLoS One. 2016; 11(8): e0160563.	EFG00147
14) Najaoui A, et al.: Eur J Haematol. 2012; 88(2): 167-174.	EFG00150
15) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195.	EFG00005
16) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.	EFG00008
17) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	EFG00021
18) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	EFG00022
19) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	EFG00023
20) 社内資料：1801試験(第3相)(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1)	EFG90095
21) 社内資料：ARGX-113-1801試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)	EFG90088
22) 社内資料：日本人での薬物動態及び薬力学的作用(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.9)	EFG90093
23) 社内資料：用量比例性(ARGX-113-1501試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.2)	EFG90003
24) 社内資料：特に注目すべき有害事象(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.2.1.4.4)	EFG90099
25) 社内資料：薬力学的作用(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2)	EFG90089
26) 社内資料：Infusion-Related Reactions(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.2.1.5.1)	EFG90099
27) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1801試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3)	EFG90103
28) Broome CM, et al.: Lancet. 2023; 402(10413): 1648-1659.	EFG00139
29) 社内資料：日本人集団の結果(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.3.3)	EFG90098
30) 社内資料：人口統計学的特性及びその他の特性(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.5.9.2)	EFG90101
31) 社内資料：第3相試験 ARGX-113-1803試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.6.4)	EFG90104
32) 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(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.2)	EFG90096
33) 社内資料：病勢コントロール期間(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.2)	EFG90098
34) 社内資料：ベースラインからの血小板数の変化(2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2.1.4)	EFG90098
35) 社内資料：1801試験及び1803試験(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.3.2)	EFG90100
36) 社内資料：有害事象の解析(3)安全性統合データセット(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.2.1)	EFG90099
37) 社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.1.1、CTD2.7.4.3.2.1)	EFG90043
38) 社内資料：臨床検査値の評価(2024年3月26日承認、CTD2.7.4.3)	EFG90100
39) 社内資料：免疫原性(2024年3月26日承認、CTD2.7.2.4.1)	EFG90094

最新の添付文書情報は、以下のサイトにてご確認ください。

●独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医療用医薬品 情報検索」：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

添付文書閲覧アプリ「添文ナビ[®]」で以下のGS1バーコードを読み取り、電子化された添付文書の閲覧も可能です。





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-VJP-24-P0039
(2024年12月作成)