2024 年 12 月改訂（第 3 版）

市販直後調査
2024年12月～2025年6月
対象：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

日本標準商品分類番号
876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗FcRn抗体フラグメント・ヒアルロン酸分解酵素配合製剤
エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）皮下注製剤

ヒフデュラ®配合皮下注

VYVDURA® Combination Subcutaneous Injection
Efgartigimod Alfa（Genetical Recombination）
Vorhyaluronidase Alfa（Genetical Recombination）

剤形	皮下注製剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（5.6mL）中 エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）1,008mg ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）11,200単位
一般名	**和名**：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（JAN） **洋名**：Efgartigimod Alfa（Genetical Recombination）(JAN) efgartigimod alfa (INN) **和名**：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（JAN） **洋名**：Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN) vorhyaluronidase alfa（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2024年1月18日 **薬価基準収載年月日**：2024年4月17日 **販売開始年月日**：2024年4月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	**製造販売元**：アルジェニクスジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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） 受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.argenx.jp/hcp

本ＩＦは2024年12月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添付ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)04987962102019

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 3
３．製品の製剤学的特性 5
４．適正使用に関して周知すべき特性 5
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 5
(1) 承認条件 5
(2) 流通・使用上の制限事項 5
６．ＲＭＰの概要 6

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 7
(1) 和名 7
(2) 洋名 7
(3) 名称の由来 7
２．一般名 7
(1) 和名（命名法） 7
(2) 洋名（命名法） 7
(3) ステム 7
３．構造式又は示性式 7
４．分子式及び分子量 9
５．化学名（命名法）又は本質 10
６．慣用名、別名、略号、記号番号 10

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 11
(1) 外観・性状 11
(2) 溶解性 11
(3) 吸湿性 11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 11
(5) 酸塩基解離定数 11
(6) 分配係数 11
(7) その他の主な示性値 11
２．有効成分の各種条件下における安定性 11
３．有効成分の確認試験法、定量法 11

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 13
(1) 剤形の区別 13
(2) 製剤の外観及び性状 13
(3) 識別コード 13
(4) 製剤の物性 13
(5) その他 13
２．製剤の組成 13
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 13
(2) 電解質等の濃度 13
(3) 熱量 13
３．添付溶解液の組成及び容量 13
４．力価 13
５．混入する可能性のある夾雑物 14
６．製剤の各種条件下における安定性 14
７．調製法及び溶解後の安定性 14
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 14
９．溶出性 14
10．容器・包装 14
(1) 注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 .. 14
(2) 包装 14
(3) 予備容量 14
(4) 容器の材質 14
11．別途提供される資材類 15
12．その他 15

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 16
２．効能又は効果に関連する注意 16
３．用法及び用量 16
(1) 用法及び用量の解説 16
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 16
４．用法及び用量に関連する注意 17
５．臨床成績 18
(1) 臨床データパッケージ 18
(2) 臨床薬理試験 22
1) 海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901） 22
2) 海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1907） 23
(3) 用量反応探索試験 23
(4) 検証的試験 24
1) 有効性検証試験 24
2) 安全性試験 51
(5) 患者・病態別試験 66
(6) 治療的使用 67
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 67
2) 承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 67
(7) その他 67

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .. 68
２．薬理作用 68
(1) 作用部位・作用機序 68
1) 全身型重症筋無力症の病態 68
2) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の病態 .. 68
3) FcRnのIgGのリサイクリング作用 69
4) エフガルチギモドの作用機序 69
5) ボルヒアルロニダーゼの作用機序 70
(2) 薬効を裏付ける試験成績 71
1) *in vitro* 薬理試験 71
2) *in vivo* 薬理試験 72
3) 臨床における薬力学試験 79
(3) 作用発現時間・持続時間 89

目　次

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 90
(1) 治療上有効な血中濃度 90
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 90
1) 単回投与時の薬物動態
［健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）］ 90
2) 反復投与時の薬物動態 93
3) 日本人と外国人の比較 99
(3) 中毒域 101
(4) 食事・併用薬の影響 102
1) 免疫グロブリン大量静注療法（マウス） 102
2) ヒトFcRnに結合する薬剤併用の影響 104
3) アルブミンを含む医薬品、アルブミン誘導体医薬品及びIgG以外の免疫グロブリン（（参考）「ウィフガート®点滴静注400mg」外国人データ） 104
4) コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤併用の影響 105
2．薬物速度論的パラメータ 105
(1) 解析方法 105
(2) 吸収速度定数 105
(3) 消失速度定数 105
(4) クリアランス 105
(5) 分布容積 105
(6) その他 105
3．母集団（ポピュレーション）解析 106
(1) 解析方法 106
(2) パラメータ変動要因 106
4．吸収 107
5．分布 107
(1) 血液－脳関門通過性 107
(2) 血液－胎盤関門通過性 107
(3) 乳汁への移行性 108
(4) 髄液への移行性 108
(5) その他の組織への移行性 108
(6) 血漿蛋白結合率 108
6．代謝 108
(1) 代謝部位及び代謝経路 108
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 108
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 109
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 109
7．排泄 109
8．トランスポーターに関する情報 109
9．透析等による除去率 109
10. 特定の背景を有する患者 109
(1) 腎機能障害 109
(2) 肝機能障害 110
11. その他 110

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由 111
2．禁忌内容とその理由 111
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 . 111
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 . 111
5．重要な基本的注意とその理由 111
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ... 112
(1) 合併症・既往歴等のある患者 112
(2) 腎機能障害患者 112
(3) 肝機能障害患者 112
(4) 生殖能を有する者 112
(5) 妊婦 113
(6) 授乳婦 113
(7) 小児等 113
(8) 高齢者 113
7．相互作用 113
(1) 併用禁忌とその理由 113
(2) 併用注意とその理由 114
8．副作用 115
(1) 重大な副作用と初期症状 115
(2) その他の副作用 116
9．臨床検査結果に及ぼす影響 116
10. 過量投与 116
11. 適用上の注意 116
12. その他の注意 117
(1) 臨床使用に基づく情報 117
(2) 非臨床試験に基づく情報 117

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 118
(1) 薬効薬理試験 118
(2) 安全性薬理試験 118
(3) その他の薬理試験 119
1) ADCC活性及びCDC活性（*in vitro* FcγRs又はC1qとの相互作用）（*in vitro*） .. 119
2) NK細胞の活性化（*in vitro*） 120
3) エフガルチギモドの特異性 120
2．毒性試験 121
(1) 単回投与毒性試験 121
(2) 反復投与毒性試験 121
(3) 遺伝毒性試験 122
(4) がん原性試験 122
(5) 生殖発生毒性試験 122
［エフガルチギモド　アルファ］ 122
1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット） 122
2) 胚・胎児発生試験 123
3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット） ... 123
［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］ 124
1) 胚・胎児発生試験 124
2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（マウス） ... 124

目　次

(6) 局所刺激性試験 124
(7) その他の特殊毒性 125

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 126
2．有効期間 126
3．包装状態での貯法 126
4．取扱い上の注意 126
5．患者向け資材 126
6．同一成分・同効薬 126
7．国際誕生年月日 127
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 127
9．効能又は効果追加、用法及び
用量変更追加等の年月日及びその内容 ... 127
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 127
11．再審査期間 127
12．投薬期間制限に関する情報 127
13．各種コード 128
14．保険給付上の注意 128

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 129
2．その他の参考文献 132

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況 133
(1) 外国における承認状況 133
(2) 外国における効能又は
効果及び用法及び用量 133
2．海外における臨床支援情報 135
(1) 妊婦に関する海外情報 135
(2) 小児等に関する記載 138

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 139
(1) 粉砕 139
(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブの通過性 139
2．その他の関連資料 139

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義／説明	
Ab	antibody	抗体
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
AChR-MG	acetylcholine receptor antibody positive myasthenia gravis	アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}xh}$	AUC from time zero to x hours postdose	投与後0時間からx時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態での血清中濃度-時間曲線下面積
AUEC	area under the effect curve	効果－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
C1q	complement protein 1q	補体タンパク1q
CDAS	CIDP Disease Activity Status	－
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CMI	clinically meaningful improvement	臨床的に意味のある改善
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	concentration observed prior to dosing	投与前の血中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP450	Cytochrome P450	チトクロームP450
EC_{50}	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ECI	evidence of clinical improvement	臨床的改善のエビデンス
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
efgartigimod IV	efgartigimod formulation for IV infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
efgartigimod PH20 SC	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
EFNS	European Federation of Neurological Societies	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	－
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ受容体
GD	Gestation day	妊娠日齢
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

略語表

略語又は用語	定義／説明	
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリンG
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
I-RODS	Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale	－
ISR	Injection site reactions	注射部位反応
ITT	Intent to Treat	無作為化された全ての対象集団
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
K_d	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
mAb35	rat anti-AChR antibody	ラット抗AChR抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QoL15r	15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis （revised version）	－
mITT	modified ITT	ITTから治験薬を一度も服用していない対象を除いた対象集団
MRC	Medical Research Council	－
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
MuSK-MG	muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学、薬力学的作用
PNS	Peripheral Nerve Society	－
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	経皮的免疫グロブリン療法
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	half-life	半減期
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
TUG	Timed Up and Go	－
VAS	visual analog scale	－

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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）は、ベルギーのargenx BVが開発したヒト免疫グロブリンG（IgG）1のFcフラグメント改変体であり、胎児性Fc受容体（FcRn）との親和性を増大させることを目的として開発を行った。エフガルチギモドは、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、IgG分解を促進し[1-4]、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させる[5,6]。

エフガルチギモドの点滴静注製剤（以下、点滴静注製剤）については、2018年8月より日本人を含む全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）及び2019年3月からその継続投与試験（ARGX-113-1705）を実施した。これらの臨床試験において、点滴静注製剤の有効性及び安全性が評価され、国内では「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た。

エフガルチギモドに浸透促進剤のボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）を配合した皮下投与用注射製剤（以下、本剤）は、点滴静注製剤に続いて開発された。本剤に関しては、全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）及びその継続投与試験（ARGX-113-2002）を実施し、点滴静注製剤に対する本剤の非劣性が示された。argenx BVは世界的に本剤を開発しており、これらの結果に基づき2023年6月には米国で、2023年11月には欧州で承認を取得した。国内では「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、2024年1月18日に製造販売承認を取得した。

さらに、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）及びその継続投与試験（ARGX-113-1902）を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が検討され、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」を追加の効能又は効果として、2024年12月27日に承認事項の一部変更承認を取得した。また、本剤は2024年3月21日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対する希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R5薬）第600号）を受けている。

（参考）

〈全身型重症筋無力症〉

重症筋無力症は、希少な自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性のIgGが介在することが知られている[7-10]。IgG自己抗体の標的となる神経筋接合部の構成要素には、主に、AChR、MuSK、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質4（LRP4）などがある。わが国の重症筋無力症全体の約80～85%が抗AChR抗体陽性で、数%が抗MuSK抗体陽性である[11]。残りの数%から十数%は、いわゆる、double seronegative MGと分類され、眼筋型のように検出感度以下の抗AChR抗体が推定されるもの[12]、あるいは、未知の自己抗体により発症するものが含まれている。2018年の全国疫学調査によると、日本国内の重症筋無力症患者数は29,210人、有病率は人口10万人あたり23.1人と推定されている[13]。令和3年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は25,568人であった[14]。さらに、重症筋無力症は障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されるが、眼筋のみに筋力低下がみられる眼筋型重症筋無力症が全体の約20%と報告されており[15,16]、国内の全身型重症筋無力症の患者数は全体の80%程度、18,000～24,000人程度と推定されている。

Ⅰ．概要に関する項目

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、 末梢神経の脱髄による筋力低下と感覚障害を特徴とする、重度な消耗性進行性の末梢神経系の自己免疫疾患である[17]。CIDPの主な病態のひとつとして、IgG自己抗体の髄鞘への結合がトリガーとなり、マクロファージの動員、補体経路の活性化によって膜侵襲複合体の形成や、より多くのマクロファージの動員が生じ、髄鞘の傷害に繋がると考えられている[18-20]。

CIDPは多様な臨床像を示す疾患であり、多くは左右対称性多発ニューロパチーで近位筋が遠位筋と同様におかされる特徴を持つ典型的CIDPに分類され、その他にはCIDPバリアントとして、遠位型CIDP、多巣性CIDP、局所性CIDP、運動型CIDP、感覚型CIDPなどが知られている[17]。

2020年度に実施された国内の全国疫学調査の結果から、 CIDPの有病率は人口10万人あたり3.3人と推定され、主な分類の内訳は典型的CIDPが52.1%、遠位型CIDPが16.7%、多巣性・局所性CIDPが16.6%であったと報告されている[21]。また、令和4年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は5,291人※であった[22]。

※ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの合計

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

〈全身型重症筋無力症〉

１．FcRnを標的とする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濃度を減少させる。（「Ⅵ．２．(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

２．総IgG濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率の最小二乗平均は本剤群で−66.4%（95%信頼区間：−68.91, −63.86）、点滴静注製剤群で−62.2%（95%信頼区間：−64.67, −59.72）であった。投与群間（本剤群と点滴静注製剤群）でのベースラインからの総IgG濃度の変化率の最小二乗平均差は−4.2%（95%信頼区間：−7.73, −0.66）で、信頼区間の上限値（−0.66%）は事前規定した非劣性マージンである10%より低かった。（「Ⅴ．５．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

３．全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）におけるMG-ADLレスポンダー※1の割合は、本剤群で69.1%、点滴静注製剤群で69.1%、QMGレスポンダー※2の割合は、本剤群で58.2%、点滴静注製剤群で55.6%であった。（「Ⅴ．５．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

※1：治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアがベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

※2：治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

４．総IgG濃度は、本剤群及び点滴静注製剤群ともに臨床反応としてMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量と関連して減少した。（「Ⅵ．2.(2) 3) 臨床における薬力学試験」の項参照）

５．通常、成人には1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。（「Ⅴ．３．用法及び用量」の項参照）

６．重大な副作用として、感染症（4.8%）やショック、アナフィラキシー（頻度不明）が起こることがある。主な副作用として注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、頭痛が報告されている。（「Ⅷ．8. 副作用」の項参照）

Ⅰ．概要に関する項目

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

1．FcRnを標的とする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濃度を減少させる。（「Ⅵ．２．(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

2．本剤投与を受けたCIDP患者322例中214例（66.5%、95%信頼区間：61.0, 71.6）で臨床的改善のエビデンス（ECI）※1が確認された。（「Ⅴ．５．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

※1：国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）のステージAベースラインと比べて調整INCATスコアの1点以上の減少が確認された場合。導入期間に調整INCATスコアの変化がなかった未治療ではない患者では、導入期間に臨床的悪化を確認した有効性パラメータに基づき、I-RODSスコアの4点以上の増加、平均握力の8kPa以上の増加又はその両方が確認された場合とした。なお、確認とは、本剤が4回以上投与されており、連続する2回の来院で同じ有効性パラメータについて基準を満たすことと定義した。

3．本剤投与によりECIが確認された後、臨床的悪化（再発）※2のイベントが初めて認められた90例のうち、31例（27.9%）が本剤群、59例（53.6%）がプラセボ群であった。本剤群ではプラセボ群と比べ、再発率は有意に低く、ハザード比は0.394［95%信頼区間：0.253, 0.614；p＜0.0001（検証的な解析によるp値）、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル］であった。（「Ⅴ．５．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

※2：国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）のステージBベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上増加した場合と定義した。 なお、連続する2回の来院で、ステージBベースラインに比べて調整INCATスコア1点の増加が確認される必要があった。2点以上の増加が認められた場合は、確認は不要とした。

4．通常、成人には1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。（「Ⅴ．３．用法及び用量」の項参照）

5．重大な副作用として、感染症（4.8%）やショック、アナフィラキシー（頻度不明）が起こることがある。主な副作用として注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹、頭痛が報告されている。（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

Ⅰ．概要に関する項目

３．製品の製剤学的特性

1. 本剤は、一過性かつ局所的に拡散促進作用を示すボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を配合することで、皮下組織にエフガルチギモドを注入する際の抵抗を減少させ、浸透及び拡散を促進し、これにより有効用量のエフガルチギモドの皮下投与を可能とした製剤である。

2. 皮下注射であり、静脈の確保が困難な患者への投与、患者の自己投与及び在宅投与が可能である。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ．６．RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド - 全身型重症筋無力症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（「ⅩⅢ.備考」の項参照） ・患者向け情報提供資材：ヒフデュラ®を投与される方へ - 全身型重症筋無力症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（「ⅩⅢ.備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「Ⅹ．管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

＜希少疾病用医薬品の指定について＞

本剤は「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」を予定効能・効果として2024年3月21日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（R5薬）第600号）を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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）

2. 国内での投与経験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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
感染症 ショック、アナフィラキシー	該当なし	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全確保措置の検討及び実施
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 （全身型重症筋無力症） （慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・特定使用成績調査（長期使用） （全身型重症筋無力症）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 （全身型重症筋無力症） （慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 （全身型重症筋無力症） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 （慢性炎症性脱髄性多発根神経炎） ・患者向け情報提供資材の作成、提供 （全身型重症筋無力症） ・患者向け情報提供資材の作成、提供 （慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

ヒフデュラ®配合皮下注

（2）洋名

VYVDURA® Combination Subcutaneous Injection

（3）名称の由来

該当資料なし

２．一般名

（1）和名（命名法）

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（JAN）
ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Efgartigimod Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
efgartigimod alfa（INN）

Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)（JAN）
vorhyaluronidase alfa（INN）

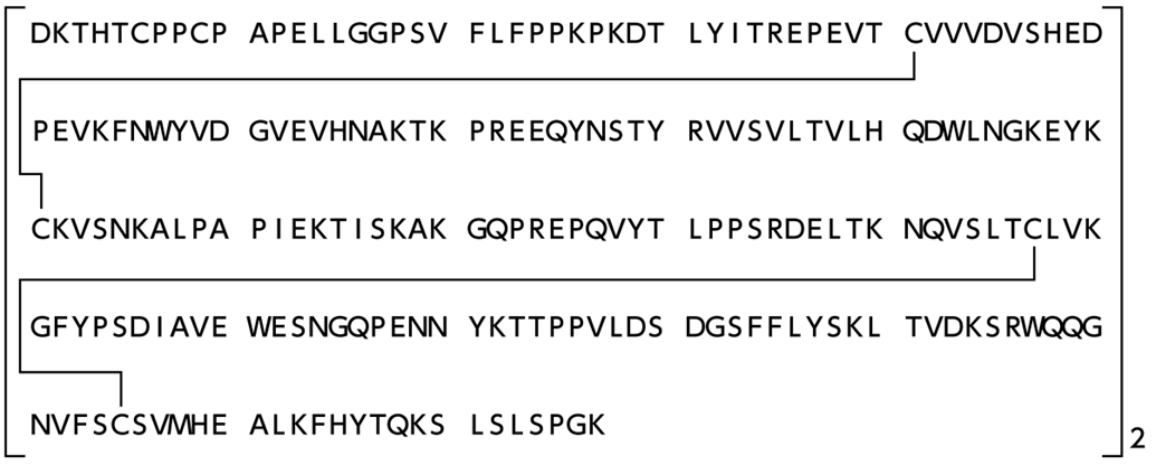
（3）ステム

［エフガルチギモド　アルファ］免疫調節剤（免疫調節/免疫賦活）：-imod
［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］酵素：-ase

３．構造式又は示性式

［エフガルチギモド　アルファ］

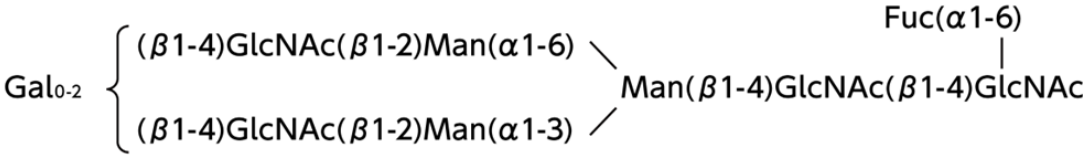
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



糖鎖結合：N77
部分的プロセシング：K227

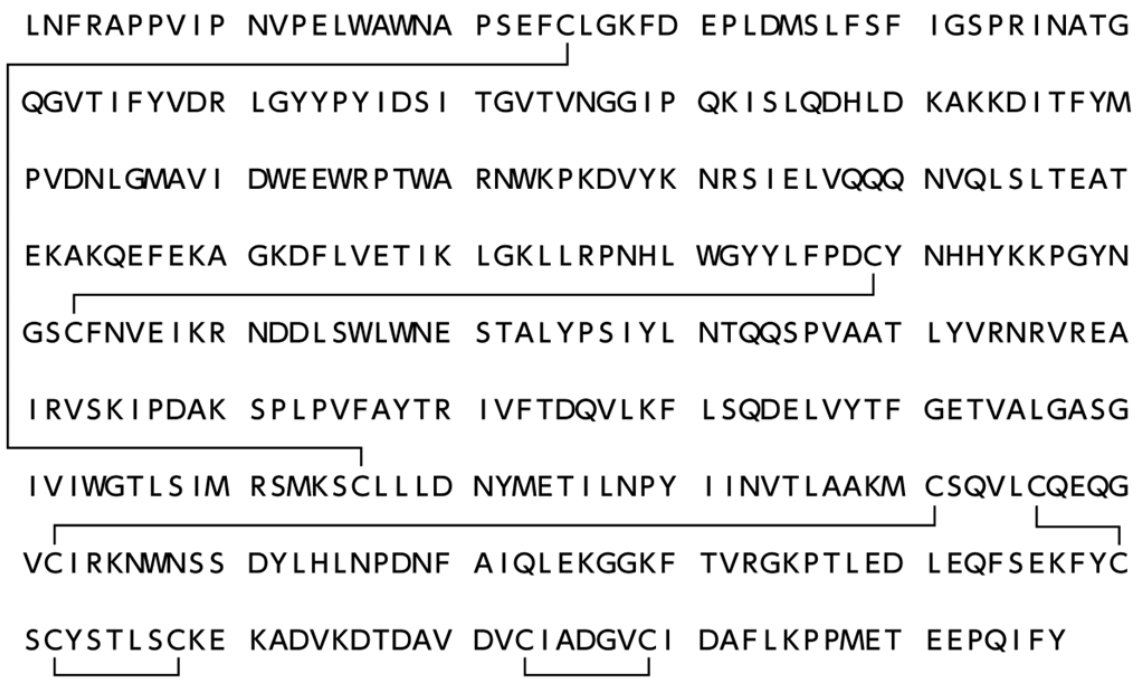
Ⅱ．名称に関する項目

サブユニット間ジスルフィド結合：C6－C6、C9－C9
主な糖鎖の推定構造：



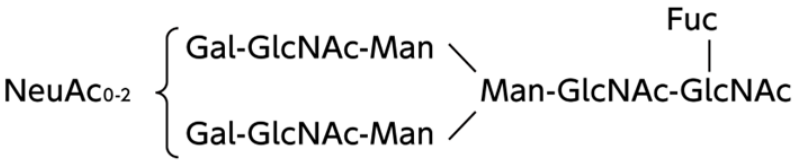
［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

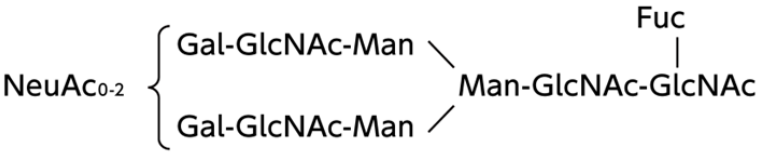


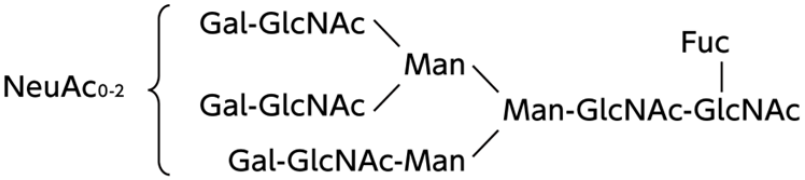
糖鎖結合：N47、N131、N200、N219、N333、N358、T440
部分的プロセシング：Q444～Y447、I445～Y447、F446～Y447、又はY447

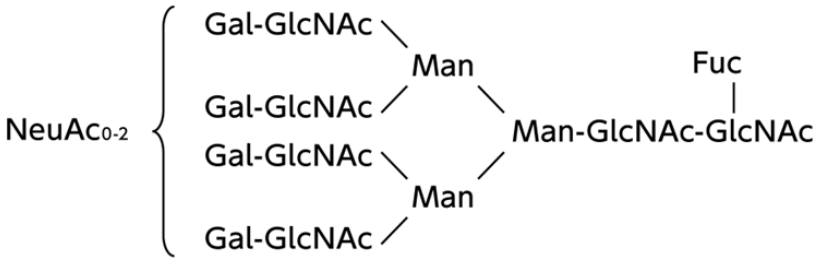
主な糖鎖の推定構造：
N47、N219



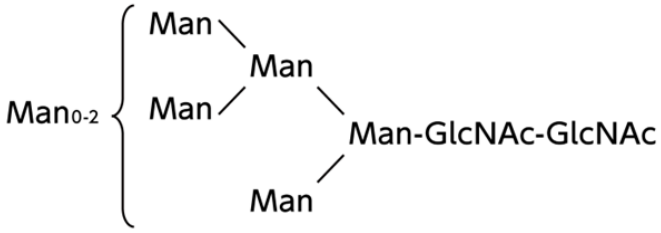
N131



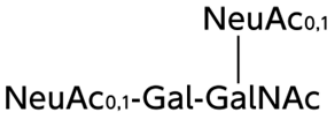




N200、N333、N358



T440



４．分子式及び分子量

［エフガルチギモド　アルファ］

分子式：$C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$

分子量：約54,000

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

分子式：$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$

分子量：60,000～65,000

Ⅱ．名称に関する項目

５．化学名（命名法）又は本質

［エフガルチギモド　アルファ］

本質：エフガルチギモド　アルファは、遺伝子組換えヒトIgG1 Fcドメイン類縁体であり、ヒトIgG1の221～447番目（Eu番号）のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド　アルファの32、34、36、213及び214番目のアミノ酸残基はそれぞれTyr、Thr、Glu、Lys及びPheに置換されている。エフガルチギモド　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド　アルファは、227個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約54,000）である。

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

本質：ボルヒアルロニダーゼ　アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ　アルファは、447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。

６．慣用名、別名、略号、記号番号

企業コード：ARGX-113 PH20 SC

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

２．有効成分の各種条件下における安定性

[エフガルチモギド　アルファ]

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	−70℃ −40℃	24ヵ月	ポリプロピレン製スクリューキャップ及び高密度ポリエチレン製ボトル	規格内（試験継続中）
加速試験	5℃	24ヵ月		規格内
苛酷試験	25℃ /60%RH	12ヵ月		分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加を認めた。
	40℃ /25%RH	3ヵ月		分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加を認めた。

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

[エフガルチギモド　アルファ]

確認試験法：ペプチドマップ、力価試験（ELISA法）

定量法：紫外可視吸光度測定試験

Ⅲ．有効成分に関する項目

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］
確認試験：ペプチドマップ、糖鎖プロファイル、等電点電気泳動
定量法：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

保存剤を含有しない皮下注射用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH： 5.7～6.3

浸透圧比： 0.9～1.3（対生理食塩液比）

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤1バイアル（5.6mL）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)	1,008mg
	ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	11,200単位
添加剤	L-ヒスチジン	8mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12mg
	L-メチオニン	8mg
	塩化ナトリウム	32mg
	精製白糖	115mg
	ポリソルベート20	3mg

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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

断片体、凝集体、宿主細胞由来不純物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	18ヵ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	25℃/60%RH	12ヵ月	ガラスバイアル	分解物の増加、純度の低下傾向、凝集体の増加傾向、力価の低下傾向、不溶性微粒子の増加傾向を認めた。
苛酷試験	40℃/25%RH	1ヵ月	ガラスバイアル	分解物の増加、純度の低下傾向、凝集体の増加傾向、力価の低下を認めた。
光安定性試験	総照度120万lux･h以上及び総近紫外放射エネルギー200 W･h/m²以上、20℃		ガラスバイアル	曝光により複数の試験項目が規格外となった。

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ヒフデュラ配合皮下注：1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス製

ゴム栓：ブロモブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

Ⅳ. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

ヒフデュラ®専用自己注射補助器具

インジェクションセット（注射針、注射筒、バイアルアダプタ、絆創膏、アルコール綿）

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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）

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈全身型重症筋無力症〉

通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。

希釈、溶解方法、施用速度及び投与ルート

「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈全身型重症筋無力症〉

本剤の用法・用量は、健康成人を対象とした、第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学アプローチに基づき設定した。

有効性及び安全性が確認されている点滴静注製剤10mg/kgと同程度の薬力学的作用を示す固定皮下投与用量を目標とした。薬物動態/薬力学モデルに基づいて、体重70kgの成人を想定して25mg間隔で750～1,750mgの固定皮下用量範囲でシミュレーションを行った。基準となる点滴静注製剤10mg/kgの用量については、体重は70kgと仮定した。本剤の用量1,008mgは、4回投与後のDay 22～Day 29でのAUEC及び総IgG濃度の最大減少並びにDay 29での総IgG濃度の減少に基づいて選択した。なお、体重がエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす影響は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。

本剤は、エフガルチギモドを浸透促進剤であるrHuPH20 2,000単位/mLと配合した製剤である。なお、この濃度は他の有効成分と配合した皮下投与用製剤としても承認されている。

健康成人を対象に皮下注製剤（エフガルチギモド1,006.5mg、rHuPH20 12,200単位）と点滴静注製剤10mg/kgの薬物動態及び薬力学を比較した第Ⅰ相試験（ARGX-113-1907）を実施したところ、総 IgG濃度のベースラインから 4週目（治験薬最終投与 1週間後）までの変化率及び最大変化率は両製剤で同程度であることが確認された。

この用法・用量を用いた国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001及びARGX-113-2002）において、本剤1,008mgは点滴静注製剤10mg/kgと同程度の有効性を示し、安全であると考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量は、「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」とした。

Ⅴ．治療に関する項目

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

本剤の用量の設定は、健康成人及びgMG患者を対象とした過去の臨床試験に基づくものである。国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）の用量及び投与レジメンは、最大に近い薬力学的作用を達成し、維持することを目標に選択された。国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）の結果、CIDP患者に対する本剤（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位）の週1回連続投与は、健康成人及びgMG患者と同様な総 IgG減少をもたらすことが示され、目標とする最大に近い薬力学的作用を達成することが確認された。

この用法・用量を用いた国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）及び国際共同第Ⅱ相継続投与試験（ARGX-113-1902）において、本剤（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）は有効性を示し、安全であると考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量は、「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」とした。

4．用法及び用量に関連する注意

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。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

7.3 本剤を一定期間投与後、臨床症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を検討すること。［17.1.3 参照］

【解説】

7.1 点滴静注製剤と同一の設定とした。サイクル投与の必要性の判断根拠は、臨床症状等に基づくと考えられるため設定した。全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2002）の結果より、1週間間隔で計4回投与した以降の再治療サイクルは臨床評価等に基づいて実施されることが全身型重症筋無力症に対する最適な用法・用量と考えられた。（「Ⅴ．５．（4）2）安全性試験」の項参照）

7.2 点滴静注製剤と同一の設定とした。

7.3 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）のステージAにおいて本剤の投与開始後に臨床的改善を認めた患者が、プラセボ対照による評価期間であるステージBに組み入れられた。その際にステージAで臨床的改善が確認された患者の割合は66.5%（214例）であった。また、CIDPは長期に亘って効果的な治療を行わない場合、長期的及び不可逆的な症状に繋がる可能性がある疾患であることを踏まえ、ARGX-113-1802試験とその結果を参考として、臨床症状の改善が認められない場合は本剤での治療を見直すこととした。

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈全身型重症筋無力症〉

臨床データパッケージ（評価資料）

相 (地域)	試験番号	試験デザイン	対象・例数	投与方法・投与期間	主要目的
健康成人					
第Ⅰ相 (海外)	ARGX-113-1901	ランダム化、非盲検、並行群間比較	健康成人33例 治療A：8例 治療B：9例 治療C：8例 治療D：8例	治療A：750mg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 治療B：1,250mg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 治療C：1,750mg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 治療D：10mg/kg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 （投与直前にrHuPH20を混合）	薬力学的作用
第Ⅰ相 (海外)	ARGX-113-1907	ランダム化、非盲検、並行群間比較	健康成人54例	皮下注製剤（1,006.5 mg EFG+12,200単位 rHuPH20）群：週1回計4回皮下投与 点滴静注製剤群：週1回計4回静脈内投与	薬力学的作用
全身型重症筋無力症患者					
第Ⅲ相 (国際共同)	ARGX-113-2001	ランダム化、非盲検、並行群間比較	gMG患者110例 本剤群：55例（日本人4例） 点滴静注製剤群：55例（日本人4例）	本剤群：週1回計4回皮下投与と7週間の観察の1サイクル 点滴静注製剤群：週1回計4回静脈内投与と7週間の観察の1サイクル	薬力学的作用 ：4週目（最終投与1週間後）での総IgG濃度減少
第Ⅲ相 継続投与 (国際共同)	ARGX-113-2002実施中（中間解析1：安全性データカットオフ：2022年3月2日）	非盲検、長期投与、ARGX-113-1705/ARGX-113-2001の継続投与	gMG患者179例（日本人16例）	本剤、週1回計4回投与サイクルを繰り返す。 再治療は、28日以上の間隔をあけ、臨床評価に基づき開始する。	安全性

Ⅴ．治療に関する項目

臨床データパッケージ（参考資料：ウィフガート点滴静注400mg）

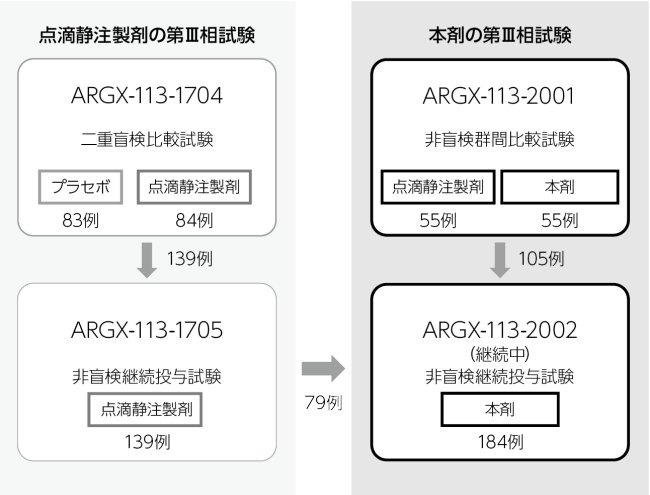
相 （地域）	試験番号	試験デザイン	対象・例数	投与方法・投与期間	主要目的
健康成人					
第Ⅰ相 （海外）	ARGX-113-1702	ランダム化、 非盲検、 並行群間比較 （静脈内投与と皮下投与で比較）	健康成人40例 治療群A：8例 治療群B：8例 治療群C：16例 治療群D：8例	治療群A：点滴静注製剤10mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与 治療群B：点滴静注製剤10mg/kgを単回皮下投与 治療群C：点滴静注製剤20mg/kgを2時間かけて静脈内投与（Day 1、4）。その後、EFG 300mgを週1 回計8回皮下投与（Day 8～） 治療群D：点滴静注製剤10mg/kgを1時間かけて週1回計4回静脈内投与 （rHuPH20を含まない皮下投与製剤）	薬物動態薬力学的作用
全身型重症筋無力症患者					
第Ⅱ相 （海外）	ARGX-113-1602	ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照	gMG患者24例 プラセボ群：12例 点滴静注製剤群：12例	点滴静注製剤10mg/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	安全性
第Ⅲ相 （国際共同）	ARGX-113-1704	ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照	gMG患者167例（解析時） プラセボ群：83例 （日本人7例） 点滴静注製剤群：84例 （日本人8例）	点滴静注製剤10mg/kg又はプラセボを週1回計4回1時間かけて静脈内投与。その後の治験薬投与は臨床効果に基づいて決定（最長28週間）。	Cycle 1での抗AChR抗体陽性患者のMG-ADLレスポンダー
第Ⅲ相 継続投与 （国際共同）	ARGX-113-1705 （中間解析4：安全性データカットオフ：2022年1月31日）	非盲検、 ARGX-113-1704からの継続投与	gMG患者151例 （日本人10例）	点滴静注製剤10mg/kg週1回計4回1時間かけて静脈内投与のサイクルを繰り返す。再治療は、1年目は臨床基準に基づき、2年目以降は28日以上の間隔をあけ、臨床評価に基づき開始する。	安全性

本剤：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位

本剤の開発プログラムは、エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤と同様の薬力学的作用を達成することにより、点滴静注製剤から本剤へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。点滴静注製剤の第Ⅲ相プラセボ対照ARGX-113-1704試験の結果を本剤にブリッジングするため、全身型重症筋無力症患者を対象に、4週目（最終投与1週間後）での総IgG濃度の変化率を主要評価項目とする国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）を実施した。薬力学的なブリッジング戦略をさらに裏付けるため、薬物動態／薬力学／臨床反応（MG-ADL総スコア）モデルに基づく臨床試験シミュレーションを実施した。さらに、非盲検継続投与試験であるARGX-113-2002試験では、本剤の長期有効性に関するデータを得た。

Ⅴ．治療に関する項目

全身型重症筋無力症患者を対象とした本剤及び点滴静注製剤の第Ⅲ相試験



（注）本剤の「全身型重症筋無力症」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）」

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

臨床データパッケージ（評価資料）

相 （地域）	試験番号	試験デザイン	対象・例数	投与方法・投与期間	主要目的
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者					
第Ⅱ相 （国際共同）	ARGX-113-1802	ステージA 非盲検 ステージB ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照	ステージA CIDP患者322例（日本人24例） ステージB CIDP患者221例 本剤群：111例（日本人10例） プラセボ群：110例（日本人8例）	ステージA 本剤を週1回、最長12週間皮下投与 ステージB 本剤又はプラセボを週1回、最長48週間皮下投与	有効性（ステージA：臨床的改善が認められた患者の割合、ステージB：臨床的悪化が認められるまでの期間）
第Ⅱ相 継続投与 （国際共同）	ARGX-113-1902実施中（中間解析1：データカットオフ：2023年6月15日）	非盲検、単群、ARGX-113-1802からの継続投与	CIDP患者228例（日本人16例）	本剤を週1回、48週間皮下投与。その後は任意で継続可能（2週又は3週に1回皮下投与）。	安全性

Ⅴ．治療に関する項目

臨床データパッケージ（参考資料）

相 （地域）	試験番号	試験デザイン	対象・例数	投与方法・投与期間	主要目的
健康成人					
第Ⅰ相 （海外）	ARGX-113-1901	ランダム化、 非盲検、 並行群間比較	健康成人33例 治療A：8例 治療B：9例 治療C：8例 治療D：8例	治療A：750mg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 治療B：1,250mg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 治療C：1,750mg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 治療D：10mg/kg EFG+ 2,000単位/mL rHuPH20 単回皮下投与 （投与直前にrHuPH20を混合）	薬力学的作用
第Ⅰ相 （海外）	ARGX-113-1907	ランダム化、 非盲検、 並行群間比較	健康成人54例	皮下注製剤（1,006.5mg EFG+12,200単位 rHuPH20）群：週1回計4回皮下投与 点滴静注製剤群：週1回計4回静脈内投与	薬力学的作用
全身型重症筋無力症患者					
第Ⅲ相 （国際共同）	ARGX-113-2001	ランダム化、 非盲検、 並行群間比較	gMG患者110例 本剤群：55例 （日本人4例） 点滴静注製剤群：55例 （日本人4例）	本剤群：週1回計4回皮下投与と7週間の観察の1サイクル 点滴静注製剤群：週1回計4回静脈内投与と7週間の観察の1サイクル	薬力学的作用：4週目（最終投与1週間後）での総IgG濃度減少
第Ⅲ相 継続投与 （国際共同）	ARGX-113-2002実施中 （中間解析1：安全性データカットオフ：2022年3月2日）	非盲検、 長期投与、 ARGX-113-1705/ARGX-113-2001の継続投与	gMG患者179例 （日本人16例）	本剤、週1回計4回投与サイクルを繰り返す。 再治療は、28日以上の間隔をあけ、臨床評価に基づき開始する。	安全性

本剤：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位

（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

Ⅴ. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相試験[23] (ARGX-113-1901)

■単回投与（エフガルチギモドSC750mg、1,250mg、1,750mg、10mg/kg、単回皮下投与）

健康成人33例に、2,000単位/mLのrHuPH20（投与量としてそれぞれ 9,091単位、15,152単位、21,212単位、又は 121単位/kg）と混合したエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg、10mg/kgを単回皮下投与したときの薬力学的作用、薬物動態、安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。（「Ⅴ．5.（1）臨床データパッケージ」の項参照）

- **安全性：**有害事象は33例中22例（66.7%）に認められ、主な有害事象は注射部位紅斑が14例（42.4%｜750mg群2例、1,250mg群6例、1,750mg群4例、10mg/kg群2例）、注射部位内出血が4例（12.1%｜750mg群1例、1,750mg群2例、10mg/kg群1例）、上咽頭炎が4例（12.1%｜1,250mg群2例、10mg/kg群2例）であった。本試験では死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- **薬物動態：**「Ⅶ．1.（2）1）単回投与時の薬物動態［健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）］」の項参照
- **薬力学：**「Ⅵ．2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照
- **免疫原性：**計8例（24.2%）の患者において、本剤投与後にADAが認められた。ADAの発現割合は投与群間で11.1～37.5%の範囲であり、エフガルチギモドの用量との明確な関係は認められなかった。2例（6.1%）の患者はベースラインでADA陽性で、ベースライン後のサンプルで陰性であり、投与によらないADAであった。ADAの存在は、安全性、薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」

用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

2）海外第Ⅰ相試験[24]（ARGX-113-1907）

■反復投与（皮下注製剤（エフガルチギモド1,006.5mg、rHuPH20 12,200単位）を患者に1週間間隔で計4回皮下投与又は点滴静注製剤を1時間点滴にて1週間間隔で計4回投与）

健康成人54例において皮下注製剤の反復皮下投与と点滴静注製剤の反復静脈内投与の薬力学的作用、薬物動態、安全性、忍容性及び免疫原性を比較検討した。（「Ⅴ．5.（1）臨床データパッケージ」の項参照）

・**安全性：**有害事象は両投与群で27例中18例（66.7%）に認められ、本試験では死亡は認められなかった。両投与群を通じて、5例以上に認められた有害事象は注射部位紅斑6例（11.1%）及び頭痛5例（9.3%）であった。

重篤な有害事象は皮下注製剤群では認められず、点滴静注製剤群で2例（ミラー・フィッシャー症候群1例、貧血1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は皮下注製剤群で3例（5.6%）、点滴静注製剤群では2例認められたが、いずれも因果関係は否定された。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、皮下注製剤群では 33.3%の患者に認められたのに対し点滴静注製剤群では 3.7%であった。皮下注製剤群で発現割合が高かったのは、局所的な注射部位反応の発現割合が高かったためであった。最もよくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感を含む局所的な注射部位反応であり、これらは全て一過性で重症度は軽度であった。

・**薬物動態：**「Ⅶ．1.（2）2）反復投与時の薬物動態」の項参照

・**薬力学：**「Ⅵ．2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照

・**免疫原性：**エフガルチギモドに対するADAの発現割合（治験薬投与によるADA陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴うADA陽性者の割合）は、皮下注製剤群で40.7%、点滴静注製剤群で18.5%であった。エフガルチギモドに対するADAの保有割合（ベースラインを含む評価時点のいずれかでADA陽性者の割合）は皮下注製剤群で74.1%、点滴静注製剤群で33.3%であった。皮下注製剤群でのrHuPH20に対する抗体の発現割合（治験薬投与による抗体陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う抗体陽性者の割合）は7.4%、保有割合（ベースラインを含む評価時点のいずれかで抗体陽性者の割合）は14.8%であった。エフガルチギモドに対するADA及びrHuPH20に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び安全性に影響を与えなかった。

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」

用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

（3）用量反応探索試験

「Ⅴ．5.（2）1）海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）」の項参照
「Ⅵ．5.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照

Ⅴ. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国際共同第Ⅲ相試験[25,26] (ARGX-113-2001)

目的	全身型重症筋無力症患者を対象に、本剤の1週間間隔で計4回皮下投与による薬力学的作用の点滴静注製剤10mg/kgの1週間間隔で計4回投与に対する非劣性を確認する。
試験デザイン	ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験 （欧州、米国、日本など計43施設）
対象	全身型重症筋無力症患者111※例（日本人8例） 本剤群：55例（日本人4例）、点滴静注製剤群：56例（日本人4例） ※：計111例の患者を組み入れ、本剤群に55例、点滴静注製剤群に56例がランダム化された。安全性解析対象集団（SAF）、ITT集団、及びmITT集団はいずれも110例（各群55例）であった。
主な選択基準	・全身型重症筋無力症（MGFA分類ClassⅡ、Ⅲ又はⅣ）と診断され、以下のいずれかに該当する患者 - 単線維筋電図検査又は反復神経刺激試験により、神経筋伝達異常が過去に確認された - エドロホニウム試験陽性が過去に確認された - 経口コリンエステラーゼ阻害薬投与後のMG徴候の改善が、主治医の評価で認められた ・スクリーニング及びベースラインでのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 ・gMG治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で使用している患者
試験方法	対象患者を本剤又は点滴静注製剤10mg/kgに1:1の比でランダムに割り付け※、患者が一定の用量で使用しているgMG治療薬投与下で、1週間間隔で計4回投与した。 本剤は、治験実施施設でスタッフ、患者（又はその介護者）により投与された。 本試験では、スクリーニング時にMGFA分類ClassⅡ、Ⅲ又はⅣとされた患者に対し、治験薬投与期の3週間後に7週間の観察を行う10週間（1サイクル）で実施した。 ※：層別因子：日本人／外国人、外国人ではさらに抗AChR抗体陽性／陰性で層別化
主要評価項目	総IgG濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率
副次評価項目	臨床的有効性 ・MG-ADLレスポンダー※1の人数及び割合 ・QMGレスポンダー※2の人数及び割合 ・MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移 ・QMG総スコアのベースラインからの変化量の推移 ※1：MG-ADL総スコアがベースラインから2点以上減少し、その減少が4週間以上持続した患者 ※2：QMG総スコア（肺活量がグレードFの場合、最悪値3点で補完した値）がベースラインから3点以上減少し、その減少が4週間以上持続した患者
探索的評価項目	本剤群で自己投与／介護者支援投与のトレーニングを完了した患者／介護者数及び割合など
その他	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、免疫原性
解析方法	【主要評価項目】 投与群を因子、ベースラインの総IgG濃度を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。非劣性は、総IgG濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率に基づき、10%の非劣性マージンを用いて評価した。 【副次評価項目、探索的評価項目】 投与群別及び全患者について記述統計量により要約した。 臨床的有効性の解析は、ITT集団を対象に行った。薬力学的作用の解析は、mITT集団を対象に行った。 【その他】 全般的な患者特性、安全性及び免疫原性の解析は、SAFを対象に行った。薬物動態の解析は、薬物動態解析集団を対象に行った。有害事象及び臨床検査値異常は、治験薬による治療下で発現したもののみを集計した。

本剤：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位

Ⅴ．治療に関する項目

結果

■患者背景及びベースライン時の疾患特性

		本剤群（N=55）		点滴静注製剤群（N=55）		全体集団（N=110）	
		日本人（N=4）	外国人（N=51）	日本人（N=4）	外国人（N=51）	日本人（N=8）	外国人（N=102）
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	48.3（19.69）	51.1（15.66）	54.8（19.03）	55.9（15.25）	51.5（18.26）	53.5（15.57）
性別、n（%）	女性	3（75.0）	28（54.9）	4（100）	30（58.8）	7（87.5）	58（56.9）
	男性	1（25.0）	23（45.1）	0	21（41.2）	1（12.5）	44（43.1）
体重（kg）	平均値（標準偏差）	57.7（12.67）	81.5（20.73）	59.7（12.49）	83.2（21.92）	58.7（11.70）	82.3（21.25）
診断からの期間（年）	平均値（標準偏差）	5.44（4.235）	6.39（6.578）	10.09（5.702）	7.55（8.671）	7.76（5.273）	6.97（7.680）
胸腺摘除術からの期間（年）	例数	2	14	0	13	2	27
	平均値（標準偏差）	8.4（3.01）	5.5（4.14）	-	6.6（6.21）	8.4（3.01）	6.0（5.17）
スクリーニング時のMGFA分類、n（%）	Ⅱa	0	13（25.5）	2（50.0）	9（17.6）	2（25.0）	22（21.6）
	Ⅱb	1（25.0）	15（29.4）	1（25.0）	10（19.6）	2（25.0）	25（24.5）
	Ⅲa	1（25.0）	14（27.5）	1（25.0）	17（33.3）	2（25.0）	31（30.4）
	Ⅲb	2（50.0）	7（13.7）	0	12（23.5）	2（25.0）	19（18.6）
	Ⅳa	0	0	0	2（3.9）	0	2（2.0）
	Ⅳb	0	2（3.9）	0	1（2.0）	0	3（2.9）
スクリーニング時のMG-ADL総スコア	平均値（標準偏差）	10.3（2.50）	8.5（2.44）	9.3（2.87）	8.7（2.63）	9.8（2.55）	8.6（2.52）
ベースラインのMG-ADL総スコア	平均値（標準偏差）	11.8（3.10）	8.6（2.43）	8.8（3.30）	8.5（2.62）	10.3（3.37）	8.6（2.51）
ベースラインのMG-ADL総スコア分類、n（%）	5-7	0	20（39.2）	1（25.0）	23（45.1）	1（12.5）	43（42.2）
	8-9	1（25.0）	15（29.4）	2（50.0）	10（19.6）	3（37.5）	25（24.5）
	10以上	3（75.0）	16（31.4）	1（25.0）	18（35.3）	4（50.0）	34（33.3）
ベースラインのQMG総スコア	平均値（標準偏差）	17.3（3.95）	14.7（4.41）	15.0（6.38）	15.5（4.38）	16.1（5.06）	15.1（4.40）
抗アセチルコリン受容体抗体、n（%）	陽性	3（75.0）	42（82.4）	3（75.0）	43（84.3）	6（75.0）	85（83.3）
	陰性	1（25.0）	9（17.6）	1（25.0）	8（15.7）	2（25.0）	17（16.7）

Ⅴ. 治療に関する項目

■有効性の結果

[主要評価項目]（mITT集団）

・総IgG濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率

総IgG濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率（95%信頼区間）は、下表の通りであった。投与群間での最小二乗平均差（95%信頼区間）は−4.2%（−7.73, −0.66）であり、95%信頼区間の上限値（−0.66%）は、予め設定した非劣性マージン10%より低く、本剤の点滴静注製剤群に対する非劣性が確認された（p＜0.0001、投与群を因子、ベースラインの総IgG濃度を共変量としたANCOVA）。

総IgG濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率

	総 IgG 濃度 (μg/mL)		変化率 (%) a) b)	群間差 [95%信頼区間]b)	p 値 c)
	ベースライン	4 週目			
本剤群	8747±495 (55)	2947±202 (53)	−66.4 ±1.27 (50)d)	−4.2 [−7.73, −0.66]	＜0.0001
点滴静注製剤群	8995±472 (55)	3349±187 (52)	−62.2 ±1.25 (52)d)		

a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) 投与群を要因、ベースラインの総IgG濃度を共変量とした ANCOVAによる解析
c) 非劣性の仮説検定に対するp値（非劣性マージン10%、有意水準片側2.5%）
d) 4週目時点の総IgG濃度が得られなかった患者（本剤群2例、点滴静注製剤群3例）及び試験期間中に治験薬の投与が中止され、最終投与時点から7日後の総IgG濃度が得られなかった患者（本剤群3例）は除外された。

[副次評価項目]

・MG-ADLレスポンダーの人数及び割合（ITT集団）

全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）のMG-ADLレスポンダーの割合は、本剤群、点滴静注製剤群とも69.1%（38例）であった。抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLレスポンダーの割合は本剤群で71.1%（32例）、点滴静注製剤群で71.7%（33例）であった。抗AChR抗体陽性集団及び陰性集団においても、MG-ADLレスポンダーの割合は、本剤群と点滴静注製剤群とで同様であった。

全体集団及び抗AChR抗体陽性及び陰性患者におけるMG-ADLレスポンダー※の割合

MG-ADLレスポンダー※	本剤群 n/N（%）	点滴静注製剤群 n/N（%）	群間差（95%信頼区間）
全体集団	38/55（69.1）	38/55（69.1）	0.0（−17.3, 17.3）
抗AChR抗体陽性集団	32/45（71.1）	33/46（71.7）	−0.6（−19.2, 17.9）
抗AChR抗体陰性集団	6/10	5/9	4.4（−40.0, 48.9）

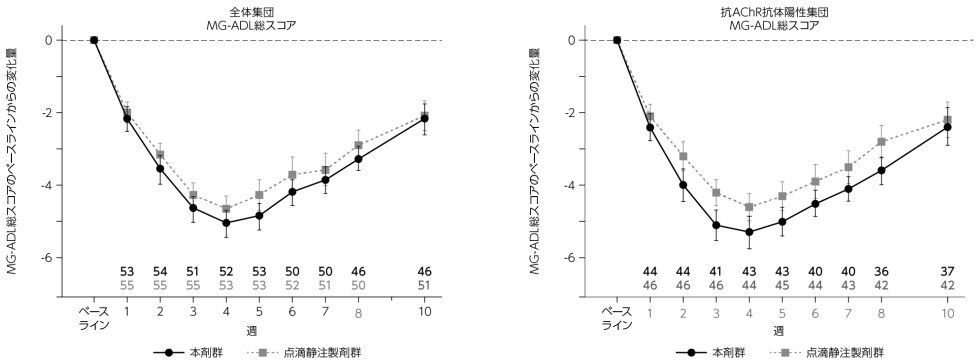
※MG-ADL総スコアがベースラインから2点以上減少し、その減少が4週間以上持続した患者

Ⅴ．治療に関する項目

・MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移（ITT集団）

MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、本剤群と点滴静注製剤群とで同様であった。MG-ADL総スコアが最も減少した時点は４週目（最終投与1週間後）であり、４週目でのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、本剤群と点滴静注製剤群でそれぞれ−5.1点（0.38）及び−4.7点（0.37）であった。抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様であった。同様の結果は、抗AChR抗体陰性集団でもみられた。

全体集団及び抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADL総スコアの
ベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移



平均値±標準誤差

・QMGレスポンダーの人数及び割合（ITT集団）

全体集団のQMGレスポンダーの割合は、本剤群と点滴静注製剤群でそれぞれ58.2%（32例）及び55.6%（30例）であった。抗AChR抗体陽性集団のQMGレスポンダーの割合は、全体集団と同様であった。同様の結果は、抗AChR抗体陰性集団でもみられた。

全体集団及び抗AChR抗体陽性及び陰性患者におけるQMGレスポンダー※の割合

QMGレスポンダー※	本剤群 n/N（%）	点滴静注製剤群 n/N（%）	群間差（95%信頼区間）
全体集団	32/55（58.2）	30/54（55.6）	2.6（−16.0, 21.2）
抗AChR抗体陽性集団	28/45（62.2）	25/45（55.6）	6.7（−13.6, 27.0）
抗AChR抗体陰性集団	4/10	5/9	−15.6（−60.0, 28.9）

※：QMG総スコア（肺活量がグレードFの場合、最悪値3点で補完した値）がベースラインから3点以上減少し、その減少が4週間以上持続した患者

・QMG総スコアのベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化量（ITT集団）

全体集団における４週目（最終投与1週間後）でのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、本剤群と点滴静注製剤群でそれぞれ−5.9点（0.64）及び−5.7点（0.57）であった。抗AChR抗体陽性集団における４週目でのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、本剤群と点滴静注製剤群でそれぞれ−6.2点（0.74）及び−5.8点（0.56）であった。

Ⅴ．治療に関する項目

■薬物動態における結果

「Ⅶ．1.（2）2）反復投与時の薬物動態」の項参照

「Ⅶ．1.（2）3）日本人と外国人の比較」の項参照

■薬力学における結果

「Ⅵ．2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照

■免疫原性の結果

エフガルチギモドに対するADA及び中和抗体、並びにrHuPH20に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、臨床的有効性及び安全性パラメータに明らかな影響を与えなかった。エフガルチギモドに対するADAの発現割合は、本剤群で34.5%、点滴静注製剤群で20.0%であった。エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は、両群とも3.6%であった。本剤群では、rHuPH20に対する抗体の発現割合は5.5%であり、rHuPH20に対する中和抗体は検出されなかった。

■安全性の結果

・有害事象

- 有害事象は本剤群55例中37例（67.3%）、点滴静注製剤群55例中28例（50.9%）に認められた。主な有害事象は本剤群では注射部位発疹が8例（14.5%）、注射部位紅斑、頭痛が各7例（12.7%）、点滴静注製剤群では頭痛が7例（12.7%）、下痢、疲労、尿路感染、挫傷、転倒が各3例（5.5%）であった。
- 重篤な有害事象は本剤群で8例（14.5%）10件、点滴静注製剤群で4例（7.3%）5件に認められ、本剤群では重症筋無力症が5件、呼吸困難、蜂巣炎、失神、視神経炎、上腕骨骨折が各1件、点滴静注製剤群では重症筋無力症、うっ血性心不全、胸痛、呼吸困難、精巣嚢胞が各1件であった。両群で認められた重症筋無力症の大半は、エフガルチギモドが投与されない7 週間のフォローアップ期の終了に近い時期に報告されていた。また、全ての重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された。
- 投与中止に至った有害事象は本剤群で2例（COVID-19、重症筋無力症が各1件）に認められ、点滴静注製剤群では投与中止に至った有害事象が認められなかった。
- 本試験期間中に死亡は認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、本剤群10例（18.2%）、点滴静注製剤群で9例（16.4%）に認められ、2例以上の有害事象は、本剤群ではCOVID-19、咽頭炎が各2例、点滴静注製剤群では尿路感染が3例であった。
- 副作用は本剤群で24例（43.6%）、点滴静注製剤群で12例（21.8%）に認められ、2例以上の副作用は、本剤群では注射部位発疹が8例（14.5%）、注射部位紅斑が7例（12.7%）、注射部位そう痒感が5例（9.1%）、注射部位疼痛が3例（5.5%）、疲労、注射部位蕁麻疹、頭痛が各2例（3.6%）、点滴静注製剤群では頭痛が4例（7.3%）、下痢が2例（3.6%）であった。

Ⅴ．治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

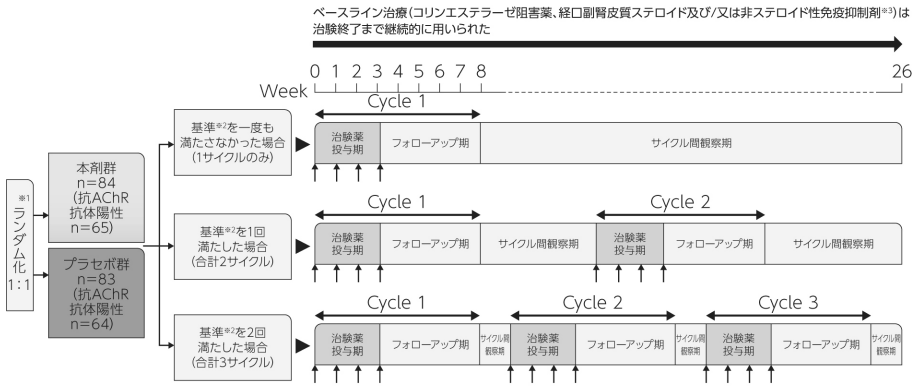
器官別大分類／基本語	本剤群（N=55）	点滴静注製剤群（N=55）
	n（%）	n（%）
因果関係が否定できない有害事象	24（43.6）	12（21.8）
耳および迷路障害	0	2（3.6）
迷路性回転性めまい	0	1（1.8）
前庭障害	0	1（1.8）
眼障害	0	1（1.8）
複視	0	1（1.8）
胃腸障害	2（3.6）	2（3.6）
腹痛	1（1.8）	1（1.8）
下痢	0	2（3.6）
口内乾燥	1（1.8）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20（36.4）	2（3.6）
疲労	2（3.6）	1（1.8）
注射部位内出血	1（1.8）	0
注射部位紅斑	7（12.7）	0
注射部位出血	1（1.8）	0
注射部位炎症	1（1.8）	0
注射部位疼痛	3（5.5）	0
注射部位そう痒感	5（9.1）	0
注射部位発疹	8（14.5）	0
注射部位蕁麻疹	2（3.6）	0
末梢性浮腫	1（1.8）	1（1.8）
感染症および寄生虫症	1（1.8）	1（1.8）
陰部ヘルペス	0	1（1.8）
尿路感染	1（1.8）	0
外陰部膣カンジダ症	0	1（1.8）
傷害、中毒および処置合併症	0	1（1.8）
処置による頭痛	0	1（1.8）
臨床検査	1（1.8）	0
C-反応性蛋白増加	1（1.8）	0
尿中蛋白陽性	1（1.8）	0
筋骨格系および結合組織障害	3（5.5）	0
関節痛	1（1.8）	0
筋肉痛	1（1.8）	0
四肢痛	1（1.8）	0
神経障害	3（5.5）	6（10.9）
浮動性めまい	0	1（1.8）
頭痛	2（3.6）	4（7.3）
重症筋無力症	0	1（1.8）
失神	1（1.8）	0
呼吸器、胸郭および神経障害	0	1（1.8）
口腔咽頭痛	0	1（1.8）

MedDRA version 24.1

Ⅴ．治療に関する項目

（参考）「ウィフガート®点滴静注400mg」

国際共同第Ⅲ相試験[27-29]（ARGX-113-1704）

目的	全身型重症筋無力症患者に本剤を投与した際の有効性、安全性及び忍容性の評価
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、カナダ、ロシア、日本）
対象	全身型重症筋無力症患者167例 点滴静注製剤群：84例（日本人8例）、プラセボ群：83例（日本人7例）
主な選択基準	・全身性筋力低下を有する重症筋無力症と診断され、MGFA分類Class Ⅱ、Ⅲ、Ⅳa又はⅣbのいずれかに該当する患者 ・スクリーニング及びベースライン（試験開始時）でのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 ・スクリーニング前からベースライン治療※を一定の用量で継続している患者。 ※：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤（アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*）に限る。 *重症筋無力症の治療に対し、本邦未承認である。
試験方法	 ↑本剤(10mg/kg)又はプラセボ 対象患者を1：1の割合で点滴静注製剤群又はプラセボ群に割り付けた※1。治験薬投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準※2に合致した場合に開始することが可能とされた（最大3サイクル（最長28週間））。治験薬投与期（3週間）において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤※3投与下で、本剤10mg/kg又はプラセボを1週間間隔※4で計4回1時間かけて静脈内投与した。 ※1：層別因子：日本人/外国人、抗AChR抗体陽性/陰性、ベースライン治療として非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし ※2：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。 ・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者 ・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者 ※3：アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド* *重症筋無力症の治療に対し、本邦未承認である。 ※4：1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。
主要評価項目	抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンダー※の割合 ※：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

Ⅴ．治療に関する項目

副次評価項目	1. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGレスポンダー※1の割合 2. 全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）の初回サイクルのMG-ADLレスポンダーの割合 3. 抗AChR抗体陽性患者の試験期間中（Day 126まで）にMG-ADL総スコアでCMI※2が認められた期間の割合 4. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間 5. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンダー※3の割合 ※1：各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 ※2：MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている[27,28] ※3：各サイクルで治験薬初回投与日からWeek 2（治験薬投与開始2週間後）までにMG-ADL総スコアが当該サイクルベースラインから2点以上減少し、その減少が、連続して4週間以上維持された患者
その他*	安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性
解析方法	主要評価項目及び副次評価項目では多重性を調整し第一種の過誤を制御するため、ゲートキーピング法を用いた。主要評価項目を有意水準両側5%で検定し、副次評価項目の検定のゲートキーパーとした。主要評価項目及び副次評価項目は厳密な階層順序により段階的に検定した。「副次評価項目」1.～5.の順に検定を行い、前段階の検定結果が有意水準両側5%で有意でない場合は、以降の評価項目の検定は実施しないこととした。 【主要評価項目】 抗AChR抗体陽性患者を対象として、人種（日本人/外国人）及びベースライン治療（非ステロイド性免疫抑制剤※あり/なし）で層別し、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした両側正確検定（ロジスティック回帰を用いた）により、有意水準両側5%で検定した。治療効果は、オッズ比をその95%信頼区間とともに表示した。 ※：アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド* *重症筋無力症の治療に対し、本邦未承認である。 【副次評価項目】 MG-ADL及びQMG総スコアに関する反応パラメータの解析には、有効性の主要評価項目と同様のロジスティック回帰モデルを適用した。全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）を対象とした解析では層別因子に抗AChR抗体発現状況（陽性/陰性）を追加した。 CMIを示した期間の割合は、治療（ランダム化時）及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。モデルは層別変数（日本人/外国人、ベースライン治療）で層別化した。 MG-ADL総スコアを指標とした次のサイクルを開始する基準を満たすまでの期間は、層別変数により層別化し、Kaplan-Meier法（層別log-rank検定）を用いて解析した。 【部分集団解析】 以下に示す要因が初回サイクルのMG-ADLレスポンダーの割合に与える影響を評価するため、部分集団解析を実施した：抗AChR抗体発現状況（陽性/陰性）、人種（日本人/外国人）、併用全身型重症筋無力症治療薬（非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし）、ベースラインのMG-ADL総スコア（5～7点/8～9点/10点以上）及び治療サイクル数。

*解析前に規定していた評価項目

結果

■有効性の結果（mITT集団）

[主要評価項目]

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンダーの割合

プラセボ群で29.7%（19/64例）、点滴静注製剤群で67.7%（44/65例）であり、点滴静注製剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた［オッズ比（95%信頼区間）：4.95（2.21, 11.53）、P<0.0001（ロジスティック回帰分析）］（検証的な解析結果）。

[副次評価項目]

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGレスポンダーの割合

プラセボ群で14.1%（9/64例）、点滴静注製剤群で63.1%（41/65例）であり、点滴静注製剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた［オッズ比（95%信頼区間）：10.84（4.18, 31.20）、P<0.0001（ロジスティック回帰分析）］。

・全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）の初回サイクルのMG-ADLレスポンダーの割合

プラセボ群で37.3%（31/83例）、点滴静注製剤群で67.9%（57/84例）であり、点滴静注製剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた［オッズ比（95%信頼区間）：3.70（1.85, 7.58）、P<0.0001（ロジスティック回帰分析）］。

・抗AChR抗体陽性患者の試験期間中（Day 126まで）にMG-ADL総スコアでCMI※が認められた期間の割合

抗AChR抗体陽性患者の試験期間中（Day 126まで）にMG-ADL総スコアでCMIが認められた期間の割合の最小二乗平均値（標準誤差）は、点滴静注製剤群が48.71（6.16）%であったのに対し、プラセボ群は26.65（6.32）%であり、その差は統計学的に有意であった（P=0.0001、治療（ランダム化時）及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量としたANCOVA）。

※：MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている。

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間の中央値は、点滴静注製剤群で35日、プラセボ群で8日であり両群間に有意差は認められなかった（P=0.2604、log-rank検定）。

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンダー※の割合

点滴静注製剤群が65例中37例（56.9%）、プラセボ群が64例中16例（25.0%）であっ（オッズ比：3.94）。

上述の「**抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間**」で点滴静注製剤群とプラセボ群に有意差が認められなかったことから、本項目の有意差検定は実施しなかった。

※：各サイクルで治験薬初回投与日からWeek 2（治験薬投与開始2週間後）までにMG-ADL総スコアが当該サイクルベースラインから2点以上減少し、その減少が、連続して4週間以上維持された患者

■安全性の結果

・試験期間及びサイクル別患者数

試験期間（治験薬初回投与から試験終了までの期間）の平均値（標準偏差）は、点滴静注製剤群で151.5（22.4）日、プラセボ群で151.7（29.6）日であり、治療群間で同様であった。両治療群とも、最大3サイクルの治験薬の投与を受けた。サイクル数ごとの患者数は点滴静注製剤群で1サイクルが21例、2サイクルが56例、3サイクルが7例、プラセボ群で1サイクルが26例、2サイクルが54例、3サイクルが3例であった。

・有害事象（全体集団）

全体集団における有害事象は点滴静注製剤群で84例中65例（77.4%）、プラセボ群で83例中70例（84.3%）に認められた。主な有害事象は、点滴静注製剤群では頭痛が24例（28.6%）、上咽頭炎が10例（11.9%）、上気道感染が9例（10.7%）、プラセボ群では頭痛が23例（27.7%）、上咽頭炎が15例（18.1%）、悪心及び下痢が各9例（10.8%）であった。重篤な有害事象は、点滴静注製剤群で4例（4.8%）4件、プラセボ群で7例（8.4%）10件に認められ、点滴静注製剤群では血小板増加症、直腸腺癌、重症筋無力症、うつ病が各1件、プラセボ群では重症筋無力症が2件、心房細動、心筋虚血、治療用製品無効、上気道感染、処置による疼痛、脊椎圧迫骨折、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症クリーゼが各1件であった。投与中止に至った有害事象は、点滴静注製剤群で3例（3.6%）7件、プラセボ群で3例（3.6%）3件に認められた。点滴静注製剤群では血小板増加症、直腸腺癌、平衡障害、顔面不全麻痺、重症筋無力症、下肢静止不能症候群、発疹、プラセボ群では心房細動、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症であった。本試験では死亡例は認められなかった。

副作用発現頻度は、点滴静注製剤群で31.0%（26/84例）であった。主な副作用は、処置による頭痛（4例、4.8%）であった。

Ⅴ．治療に関する項目

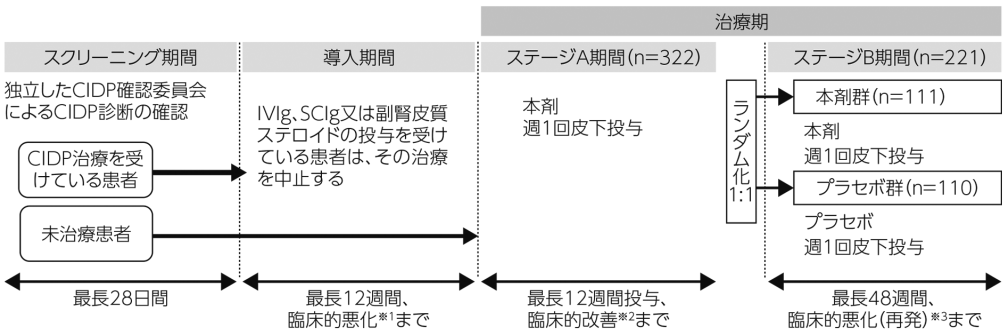
すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全体集団）

事象名	点滴静注製剤群（N=84）	プラセボ群（N=83）
	例数（%）	例数（%）
発現例数（発現率）	26（31.0）	22（26.5）
血液およびリンパ系障害	1（1.2）	0
血小板増加症	1（1.2）	0
耳および迷路障害	1（1.2）	0
聴覚過敏	1（1.2）	0
眼障害	3（3.6）	1（1.2）
眼瞼痙攣	2（2.4）	0
眼刺激	0	1（1.2）
眼瞼下垂	0	1（1.2）
流涙増加	0	1（1.2）
眼瞼腫脹	1（1.2）	0
胃腸障害	4（4.8）	7（8.4）
腹痛	1（1.2）	2（2.4）
上腹部痛	0	1（1.2）
下痢	1（1.2）	1（1.2）
口の感覚鈍麻	1（1.2）	0
口唇障害	0	1（1.2）
悪心	3（3.6）	5（6.0）
嘔吐	1（1.2）	1（1.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	3（3.6）	2（2.4）
無力症	0	1（1.2）
疲労	2（2.4）	0
注射部位疼痛	0	1（1.2）
疼痛	1（1.2）	0
感染症および寄生虫症	3（3.6）	1（1.2）
慢性副鼻腔炎	0	1（1.2）
インフルエンザ	1（1.2）	0
爪床感染	1（1.2）	0
上咽頭炎	0	1（1.2）
咽頭炎	1（1.2）	0
傷害、中毒および処置合併症	6（7.1）	2（2.4）
処置後下痢	1（1.2）	0
処置によるめまい	0	1（1.2）
処置による頭痛	4（4.8）	1（1.2）
処置による悪心	1（1.2）	1（1.2）
処置による疼痛	1（1.2）	0
臨床検査	1（1.2）	0
リンパ球数減少	1（1.2）	0
白血球数減少	1（1.2）	0
筋骨格系および結合組織障害	3（3.6）	2（2.4）
筋痙縮	0	1（1.2）
筋緊張	1（1.2）	0
筋力低下	1（1.2）	0
筋骨格痛	1（1.2）	0
頚部痛	1（1.2）	1（1.2）
神経系障害	14（16.7）	12（14.5）
健忘	0	1（1.2）
浮動性めまい	1（1.2）	3（3.6）
頭痛	10（11.9）	10（12.0）
知覚過敏	1（1.2）	0
感覚鈍麻	2（2.4）	0
片頭痛	1（1.2）	0
錯感覚	0	1（1.2）
精神障害	0	1（1.2）
異常な夢	0	1（1.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1（1.2）
鼻漏	0	1（1.2）
皮膚および皮下組織障害	2（2.4）	3（3.6）
冷汗	0	1（1.2）
紅斑	1（1.2）	0
そう痒症	1（1.2）	0
発疹	0	1（1.2）
紅斑性皮疹	0	1（1.2）
斑状丘疹状皮疹	0	1（1.2）
血管障害	1（1.2）	1（1.2）
高血圧	1（1.2）	1（1.2）

MedDRA version 23.0

Ⅴ. 治療に関する項目

2. 国際共同第Ⅱ相試験[30,31]（ARGX-113-1802）

目的	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同試験（欧州、米国、日本など計146施設） 〈ステージA〉非盲検 〈ステージB〉ランダム化、治療中止、二重盲検、プラセボ対照
対象	〈ステージA〉CIDP患者322例（日本人24例） 〈ステージB〉CIDP患者221例（日本人18例） 本剤群：111例（日本人10例）、プラセボ群：110例（日本人8例）
主な選択基準	・EFNS/PNSの診断基準（2010）で、probable CIDP又はdefinite CIDPと診断され、進行性又は再発性である18歳以上の患者 ・未治療※1又はCIDP治療※2を受けている患者 ・スクリーニング時点で、CDASスコアが2点以上である患者 ・導入期間の初回来院時（導入期間から参加するCIDP治療を受けている患者の場合）又はステージAベースライン（スクリーニング前6ヵ月以内の調整INCATスコアと比較して3ヵ月以内に調整INCATスコアの悪化の記録がある未治療患者の場合）で、INCATスコアが2点以上である患者※3 ※1：過去にCIDPの治療歴がない、若しくはスクリーニング前6ヵ月以上、副腎皮質ステロイド薬*、IVIg*又はSCIg*による治療を受けていない。 *CIDPに対し、本邦未承認の薬剤を含む。 ※2：スクリーニング前6ヵ月以内に、副腎皮質ステロイドパルス療法、プレドニゾロン/prednisone** 10mg/日以下と同等の経口副腎皮質ステロイド、IVIg又はSCIgの治療を受けており、導入期間の初回来院時にこの治療法を中止する意思がある。 **本邦未承認である。 ※3：試験登録時にINCATスコアが2点である患者は、脚障害スコアのみでこの基準を満たしている必要がある。試験登録時に INCAT スコアが3点以上の患者は、腕又は脚スコアについて特別な要件は設定されていない。
試験方法	 〈ステージA〉導入期間（最長12週間投与、副腎皮質ステロイド薬、IVIg又はSCIgの投与を受けていた場合は投与を中止）に臨床的悪化※1を示した、又は6ヵ月以上未治療で試験開始前の3ヵ月以内に調整INCATスコアの悪化を示す記録を有する対象患者に、本剤を週1回、臨床的改善※2が認められるまで最長12 週間皮下投与した。 〈ステージB〉ステージA期間中に臨床的改善※2のエビデンス（ECI）が確認された患者を本剤又はプラセボに1:1の比でランダムに割り付け※4、週1回、臨床的悪化（再発）※3が認められるまで最長48週間皮下投与した。 ※1：導入期間中にベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上増加、I-RODSスコアが4点以上減少、又は平均握力が8kPa以上減少した場合とした。 ※2：ステージAベースラインと比べて調整INCATスコアの1点以上の減少が確認された場合。導入期間に調整INCATスコアの変化がなかった未治療ではない患者では、導入期間に臨床的悪化を確認した有効性パラメータに基づき、I-RODSスコアの4点以上の増加、平均握力の8 kPa以上の増加又はその両方が確認された場合とした。なお、確認とは、本剤が4回以上投与されており、連続する2回の来院で同じ有効性パラメータについて基準を満たすことと定義した。 ※3：ステージBベースラインと比べて調整INCATスコアの1点以上の増加が認められた最初の来院と、その連続する次の来院の両方で確認された場合、又は2点以上の増加が認められた場合と定義した。

試験方法	※4：層別因子：ステージA期間中の調整INCATスコア（変化なし/1点以上減少）、CIDPの前治療歴（未治療/スクリーニング前6ヵ月以内のIVIg又はSCIg/スクリーニング前6ヵ月以内の副腎皮質ステロイドの治療歴あり又は未治療）
主要評価項目	〈ステージA〉 ステージA期間中に臨床的改善のエビデンス（ECI）※1が確認された患者の割合（検証項目） 〈ステージB〉 ステージBベースラインから臨床的悪化（再発）※2が初めて認められるまでの期間（検証項目） ※1：ステージAベースラインと比べて調整INCATスコアの1点以上の減少が確認された場合。導入期間に調整INCATスコアの変化がなかった未治療ではない患者では、導入期間に臨床的悪化を確認した有効性パラメータに基づき、I-RODSスコアの4点以上の増加、平均握力の8kPa以上の増加又はその両方が確認された場合とした。なお、確認とは、本剤が4回以上投与されており、連続する2回の来院で同じ有効性パラメータについて基準を満たすことと定義した。 ※2：ステージBベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上増加した場合と定義した。なお、連続する2回の来院で、ステージBベースラインに比べて調整INCATスコア1点の増加が確認される必要があった。2点以上の増加が認められた場合は、確認は不要とした。
副次評価項目	〈ステージA〉 ・ステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間 ・以下の項目のステージAベースラインからの変化量の推移：調整INCATスコア、24項目I-RODSスコア、Martin握力計で評価した平均握力、MRC合計スコア、TUGスコア ・ステージA期間中のEQ-5D-5LのステージAベースラインからの変化量の推移 〈ステージB〉 ・CIDPの疾患進行までの期間※1 ・48週までにステージBベースラインと比べて機能改善※2が認められた患者の割合 ・以下の項目のステージBベースラインからの変化量の推移：調整INCATスコア、24項目I-RODSスコア、Martin握力計で評価した平均握力、MRC合計スコア、TUGスコア ・ステージB期間中に24項目I-RODSスコアが10%減少するまでの期間 ・ステージB期間中のEQ-5D-5Lのステージベースラインからの変化量の推移 ※1：二重盲検治験薬の初回投与を起点として、ステージBベースラインに比べてI-RODSスコアが初めて4点（パーセンタイル計算）以上減少するまでの期間と定義した。 ※2：ステージB の期間中に少なくとも1回、I-RODS スコアがステージB ベースラインに比べて4点（パーセンタイル計算）以上増加した場合に、当該患者の機能が改善したとみなした。
その他	安全性、忍容性、薬力学的作用、薬物動態、免疫原性
解析方法	〈ステージA〉 【主要評価項目】 Clopper-Pearson正確法の両側95%信頼区間を用いて要約した。 【副次評価項目】 記述統計量により要約した。 【部分集団解析】 ステージA期間中にECIが確認された患者の割合及びステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間について、スクリーニング時のCIDPの前治療歴別に部分集団解析を実施した。 有効性の解析は、ステージAの安全性解析対象集団（SAF-A）を対象に行った。 〈ステージB〉 【主要評価項目】 ステージBベースラインと比較した臨床的悪化が初めて認められるまでの期間を従属変数、投与群を独立変数として適合させたCox比例ハザードモデルで解析した。このモデルは、CIDP治療歴とステージA期間中の調整 INCATスコア減少により層別化した（いずれもランダム化時の層別どおりとした）。Estimandの要約指標は、プラセボと比較した本剤のハザード比であり、対応するWald型95%信頼区間及び両側p値と共に提示した。 【副次評価項目】 CIDPの疾患進行までの期間は、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデルで解析した。48週までにステージBベースラインと比べて機能改善が認められた患者の割合は、投与群を固定カテゴリー効果とし、層別因子により層別化した正確ロジスティック回帰モデルで解析した。その他の副次評価項目は記述統計量により要約した。

Ⅴ．治療に関する項目

解析方法	有効性の主要解析は、mITT集団を対象に行った。ただし、副次評価項目であるステージB期間中のEQ-5D-5Lのステージベースラインからの変化量の推移の解析はステージBの安全性解析対象集団（SAF-B）を対象に行った。 【その他】 全般的な患者特性及び安全性の解析は、ステージA及びステージBの安全性解析対象集団（SAF-A及びSAF-B）を対象に行った。薬力学的作用、薬物動態及び免疫原性の解析は、それぞれステージA及びステージBの薬力学的作用解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び免疫原性解析対象集団を対象に行った。

本剤：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位

（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

結果

■患者背景及びベースライン時の疾患特性

〈ステージA〉

		全体集団 （N=322）
年齢（歳）	中央値（範囲）	56.0 (20, 82)
性別、n（%）	女性	114 (35.4)
	男性	208 (64.6)
ステージA登録時の状態、 n（%）	スクリーニングから直接登録（未治療）	36 (11.2)
	悪化のエビデンスあり	35 (10.9)
	悪化のエビデンスなし	1 (0.3)
	導入期間を経て登録	286 (88.8)
	臨床的悪化あり	4 (1.2)
	臨床的悪化なし	282 (87.6)
診断からの期間（年）	平均値（標準偏差）	4.9 (6.09)
	中央値（範囲）	2.8 (0, 46)
CIDP病型※、 n（%）	典型的CIDP	268 (83.2)
	非典型的CIDP	54 (16.8)
	非対称型	29 (9.0)
	遠位優位型	20 (6.2)
	純粋運動型	5 (1.6)
CIDPの疾患経過、 n（%）	再発性	147 (45.7)
	進行性	174 (54.0)
	不明	1 (0.3)
CDASスコア、 n（%）	2-4	125 (38.8)
	5	197 (61.2)
CIDPの前治療歴、 n（%）	副腎皮質ステロイド薬	63 (19.6)
	IVIg又はSCIg	165 (51.2)
	未治療	94 (29.2)
ステージAベースライン時のINCATスコア（点）	平均値（標準偏差）	4.6 (1.67)
	中央値（範囲）	4.0 (2, 9)
ステージAベースライン時のI-RODSスコア（点）	平均値（標準偏差）	40.1 (14.67)
	中央値（範囲）	40.0 (0, 100)
ステージAベースライン時の利き手の平均握力（kPa）	平均値（標準偏差）	38.5 (24.18)
	中央値（範囲）	38.5 (0, 107)
ステージAベースライン時の非利き手の平均握力（kPa）	平均値（標準偏差）	39.0 (24.71)
	中央値（範囲）	38.5 (0, 119)

※：CIDP診断は治験担当医師によって決定され、CIDP確認委員会によって検証された。

Ⅴ．治療に関する項目

〈ステージB〉

		本剤群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)	全体集団 (N=221)
ステージB登録時の状態、 n（%）	ECIなし	4 (3.6)	9 (8.2)	13 (5.9)
	ECIあり	107 (96.4)	101 (91.8)	208 (94.1)
診断からの期間（年）	平均値 (標準偏差)	3.7 (4.40)	3.8 (4.68)	3.8 (4.53)
CIDP病型※、 n（%）	典型的 CIDP	97 (87.4)	95 (86.4)	192 (86.9)
	非典型的CIDP	14 (12.6)	15 (13.6)	29 (13.1)
	非対称型	6 (5.4)	7 (6.4)	13 (5.9)
	遠位優位型	7 (6.3)	7 (6.4)	14 (6.3)
	純粋運動型	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
CIDPの疾患経過、 n（%）	再発性	49 (44.1)	53 (48.2)	102 (46.2)
	進行性	62 (55.9)	57 (51.8)	119 (53.8)
CDASスコア、 n（%）	2-4	37 (33.3)	34 (30.9)	71 (32.1)
	5	74 (66.7)	76 (69.1)	150 (67.9)
CIDPの前治療歴、 n（%）	副腎皮質 ステロイド薬	26 (23.4)	24 (21.8)	50 (22.6)
	IVIg又はSCIg	49 (44.1)	47 (42.7)	96 (43.4)
	未治療	36 (32.4)	39 (35.5)	75 (33.9)
ステージBベースライン時の INCATスコア（点）	平均値 (標準偏差)	3.1 (1.51)	3.3 (1.57)	3.2 (1.54)
	中央値 (範囲)	3.0 (0, 8)	3.0 (0, 7)	3.0 (0, 8)
ステージBベースライン時の I-RODSスコア(点)	平均値 (標準偏差)	53.6 (17.91)	51.2 (15.37)	52.4 (16.70)
	中央値 (範囲)	51.0 (19, 100)	48.0 (22, 100)	50.0 (19, 100)
ステージBベースライン時の利き手の 平均握力（kPa）	平均値 (標準偏差)	54.9 (23.64)	58.0 (25.09)	56.5 (24.36)
	中央値 (範囲)	56.0 (0, 105)	54.5 (0, 125)	55.0 (0, 125)
ステージBベースライン時の非利き手の 平均握力（kPa）	平均値 (標準偏差)	55.4 (28.29)	56.7 (24.80)	56.0 (26.56)
	中央値 (範囲)	55.0 (0, 203)	52.5 (3, 117)	53.0 (0, 203)

※：CIDP診断は治験担当医師によって決定され、CIDP確認委員会によって検証された。

■有効性の結果

〈ステージA〉

［主要評価項目］（SAF-A）

・ステージA期間中に臨床的改善のエビデンス（ECI）が確認された患者の割合

ステージA期間中にECIが確認された患者の割合は、66.5%（214例）であった（95%信頼区間：61.0, 71.6）。

ステージA期間中にECIが確認された患者の割合

	n/N（%）	95%信頼区間[a)]
全体集団	214/322 (66.5)	61.0, 71.6

a) Clopper-Pearson正確法の両側95%信頼区間

［副次評価項目］（SAF-A）

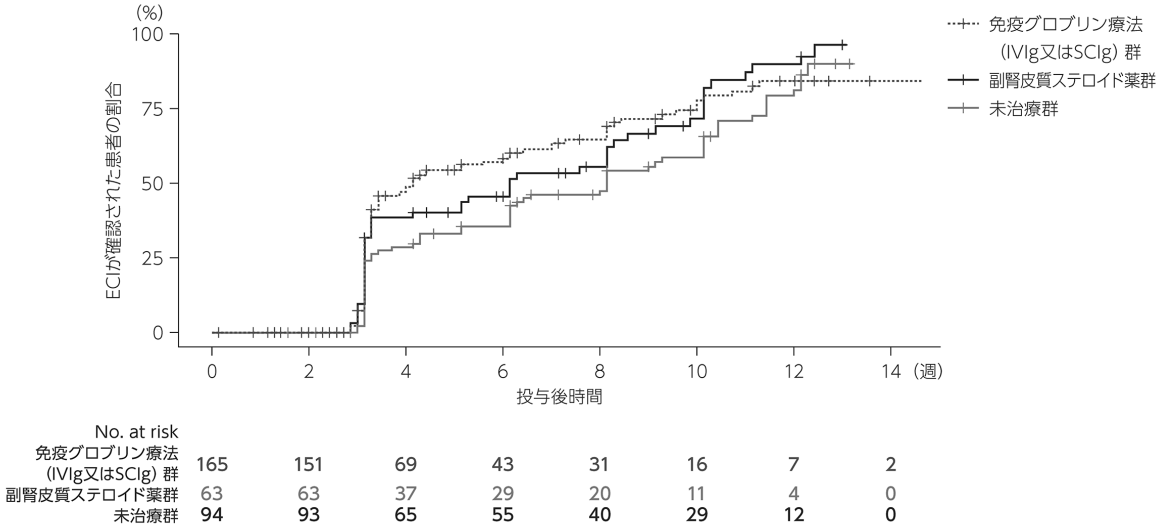
・ステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間

ステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間の中央値は43.0日（95%信頼区間：31.0, 51.0）であり、最短のECI達成可能時点である4週時で40%近い患者にECIが確認された。

また、ECIが確認される確率の推移はCIDPの前治療歴別の部分集団間で同様であることが示された。

また、ECIが確認された患者は、副腎皮質ステロイド薬群で49例（77.8%）、IVIg又はSCIg群で97例（58.8%）、未治療群で68 例（72.3%）であった。

ステージA期間中に初めてECIが確認されるまでのKaplan-Meier曲線



注：最短のECI達成可能時点は4週時であった。 ECIが確認されずにステージAを完了した患者、又はステージAで治療を中止した患者は、調整INCATスコア、I-RODSスコア又は平均握力の最終評価時点で打ち切られた。

・調整INCATスコアのステージAベースラインからの変化量の推移

調整 INCATスコアで評価した運動機能について、ステージAベースラインからステージAの最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）は、−0.9点（1.71）であった。

・24項目I-RODSスコアのステージAベースラインからの変化量の推移

I-RODSスコアで評価した患者報告による疾患関連障害について、ステージAベースラインからステージAの最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）は、7.7点（15.48）であった。

・Martin握力計で評価した平均握力のステージAベースラインからの変化量の推移

利き手及び非利き手の平均握力で評価した筋力について、ステージAベースラインからステージAの最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）は、12.3kPa（18.68）及び11.2kPa（21.12）であった。

・MRC合計スコアのステージAベースラインからの変化量の推移

MRC合計スコアについて、ステージAの最終評価時点における平均変化量（標準偏差）は3.8点（7.24）であった。

ステージAベースラインから最終評価時点までの調整INCATスコア、I-RODSスコア、平均握力（利き手及び非利き手）、MRC合計スコアの変化量は下表の通りであった[32)]。

調整INCATスコア、I-RODSスコア、平均握力、MRC合計スコアの
ステージAベースラインから最終評価時点までの変化量

	調整 INCAT スコア	I-RODS スコア	平均握力 (利き手) a)	平均握力 (非利き手) a)	MRC合計 スコア
ステージA ベースライン	4.6±1.67 (317)	40.1±14.67 (321)	38.5±24.18 (318)	39.0±24.71 (318)	46.9±8.31 (319)
最終評価時点までの変化量	−0.9±1.71 (316)	7.7±15.48 (320)	12.3±18.68 (317)	11.2±21.12 (317)	3.8±7.24 (318)

上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数

a) 単位：kPa

・TUGスコアのステージAベースラインからの変化量の推移

TUGスコアについて、ステージAの最終評価時点における平均変化量（標準誤差）は−4.3秒（0.83）であった。

・ステージA期間中のEQ-5D-5LのステージAベースラインからの変化量の推移

EQ-5D-5L VASスコアの平均値（標準誤差）は、ステージAベースラインの 50.8点（1.17）からステージA最終評価時点の61.7点（1.23）まで増加した。ステージAベースラインからステージA最終評価時点までの平均変化量（標準誤差）は 10.7点（1.34）であった。

〈ステージB〉

［主要評価項目］（mITT集団）

・臨床的悪化（再発）が初めて認められるまでの期間

ステージBで発現した計90件のイベントのうち、31件（27.9%）は本剤群、59件（53.6%）はプラセボ群であった。本剤群での再発率はプラセボ群より有意に低かった［ハザード比（95%信頼区間）：0.394（0.253, 0.614）、p＜0.0001（検証的な解析によるp値）、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル）］。

再発までの期間の中央値は、本剤群では再発を示した患者が50%未満であったため算出できず、プラセボ群では140.0日（95%信頼区間：75.0, NC）であった。再発の割合の推定値（95%信頼区間）は、24週時では本剤群で26.2%（18.6, 36.2）、プラセボ群で54.3%（44.8, 64.4）であり、48週時では本剤群で34.0%（24.9, 45.2）、プラセボ群で59.8%（50.0, 69.9）であった。

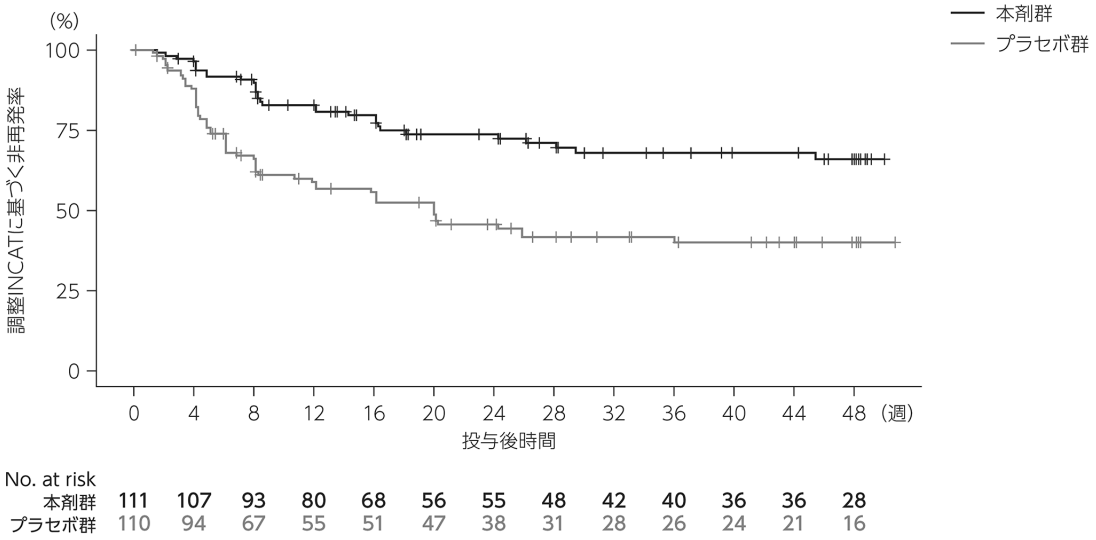
ステージBの再発患者数及び初回再発までの期間

	2群の比較[a)]		再発患者数	初回再発までの期間
	ハザード比［95%信頼区間］	p値	n/N（%）	中央値［95%信頼区間］、日
本剤群	0.394［0.253, 0.614］	＜0.0001	31/111 (27.9)	NC［NC, NC］
プラセボ群			59/110 (53.6)	140.0［75.0, NC］

NC：計算せず

a) 投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデルによる解析

調整INCATスコアによる初回再発までのKaplan-Meier曲線



注：ステージBベースライン値は、ステージBの治験薬初回投与前の最終評価時点での値である。最初の臨床的悪化が発生する前にステージBを完了した患者又はステージBで治療を中止した患者は、調整INCATスコアの最終評価時点で打ち切られた。

［副次評価項目］

・CIDPの疾患進行までの期間（mITT集団）

CIDPの疾患進行イベントは、本剤群で40例（36.0%）、プラセボ群で57例（51.8%）に報告され、CIDPの疾患進行の発現率は本剤群でプラセボ群より低かった［ハザード比（95%信頼区間）：0.537（0.354, 0.814）、p=0.0034（名目上のp値）、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル）］。

CIDPの疾患進行までの期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群では算出できず（247.0, NC）、プラセボ群では85日（50.0, 253.0）であった。CIDPの疾患進行が認められた患者の割合の推定値（95%信頼区間）は、24週時では本剤群で36.7%（27.7, 47.5）、プラセボ群で56.8%（46.9, 67.2）、 48週時では本剤群で44.9%（34.3, 57.0）、プラセボ群で 62.6%（51.9, 73.3）であった。

NC：計算せず

・48週までにステージBベースラインと比べて機能改善が認められた患者の割合（mITT集団）

機能改善※が認められた患者は、本剤群で50例（45.0%）、プラセボ群で40例（36.4%）であり、本剤群では機能的改善が認められた患者の割合がプラセボ群に比べて数値的に高かった［オッズ比（正確な両側95%信頼区間）：1.441（0.814, 2.567）、p=0.2294（名目上のp値）、投与群を固定効果とした正確ロジスティック回帰モデル）］。

※：ステージBの期間中に少なくとも1回、I-RODSスコアがステージBベースラインに比べて4点（パーセンタイル計算）以上増加した場合に、当該患者の機能が改善したとみなした。

・調整INCATスコアのステージBベースラインからの変化量の推移（mITT集団）

調整 INCATスコアで評価した運動機能について、ステージBベースラインからステージBの最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）は本剤群で0.1点（1.08）、プラセボ群で0.9点（1.98）であった。

・24項目I-RODSスコアのステージBベースラインからの変化量の推移（mITT集団）

I-RODSスコアで評価した患者報告による疾患関連障害について、ステージBベースラインからステージBの最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）は本剤群で0.8点（12.33）、プラセボ群で−7.0点（19.10）であった。

・Martin握力計で評価した平均握力のステージBベースラインからの変化量の推移（mITT集団）

利き手及び非利き手の平均握力で評価した筋力について、ステージBベースラインからステージBの最終評価時点までの平均変化量（標準偏差）は本剤群で2.1kPa（13.29）及び2.0kPa（17.33）、プラセボ群で−8.2kPa（20.69）及び−6.9kPa（21.30）であった。

・MRC合計スコア及びTUGスコアのステージBベースラインからの変化量の推移（mITT集団）

MRC合計スコア及び TUGスコアの評価はいずれも、プラセボ群でステージB期間中の悪化が大きいことを示す結果であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

ステージBベースラインから最終評価時点までの調整INCATスコア、I-RODSスコア、平均握力（利き手及び非利き手）、MRC合計スコアの変化量は下表の通りであった[32)]。

調整INCATスコア、I-RODSスコア、平均握力、MRC合計スコアの
ステージBベースラインから最終評価時点までの変化量

投与群	評価例数	ステージB ベースライン	最終評価時点	変化量
調整 INCATスコア				
プラセボ群	110	3.3±1.57	4.2±1.93[a)]	0.9±1.98[a)]
本剤群	111	3.1±1.51	3.2±1.89	0.1±1.08
I-RODSスコア				
プラセボ群	110	51.2±15.37	44.4±18.01[b)]	−7.0±19.10[b)]
本剤群	111	53.6±17.91	54.4±21.09	0.8±12.33
平均握力（利き手）[c)]				
プラセボ群	110	58.0±25.09	50.3±28.05[a)]	−8.2±20.69[a)]
本剤群	111	54.9±23.64	57.0±26.91	2.1±13.29
平均握力（非利き手）[c)]				
プラセボ群	110	56.7±24.80	50.1±28.17[a)]	−6.9±21.30[a)]
本剤群	111	55.4±28.29	57.3±27.84	2.0±17.33
MRC合計スコア				
プラセボ群	110	52.9±6.49	49.9±9.23[a)]	−3.0±8.95[a)]
本剤群	111	52.4±7.38	52.1±8.25	−0.3±4.53

平均値±標準偏差
a) 109例による評価
b) 108例による評価
c) 単位：kPa

・ステージB期間中に24項目I-RODSスコアが10%減少するまでの期間（mITT集団）

I-RODSスコアが10%減少するまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群では算出できず（260.0, NC）、プラセボ群では111日（95%信頼区間：84.0, NC）であった。I-RODSスコアの10%減少が認められた患者の割合の推定値（95%信頼区間）は、24週時では本剤群で29.0%（21.0, 39.2）、プラセボ群で50.2%（40.2, 61.1）であり、 48週時では本剤群で40.4%（30.0, 52.7）、プラセボ群で59.0%（47.5, 70.9）であった。

NC：計算せず

・ステージB期間中のEQ-5D-5Lのステージベースラインからの変化量の推移（SAF-B）

ステージB最終評価時点におけるEQ-5D-5L VASスコアのステージBベースラインからの平均変化量（標準誤差）は 、本剤群で0.5点（1.77）、プラセボ群で −10.2点（2.47）であり、本剤群において患者報告による健康関連 QOL が高くなったことを示す正の変化が認められた。

■薬物動態における結果

「Ⅶ. 1.（2）2）反復投与時の薬物動態」の項参照
「Ⅶ. 1.（2）3）日本人と外国人の比較」の項参照

■薬力学における結果

「Ⅵ. 2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照

■免疫原性の結果

エフガルチギモドに対するADA及び中和抗体、並びにrHuPH20に対する抗体及び中和抗体は、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影響を及ぼさなかった。
ステージA期間中のエフガルチギモドに対するADA及び中和抗体の発現割合は6.3%及び0.3%であった。ステージB期間中のエフガルチギモドに対するADA及び中和抗体の発現割合は、本剤群で1.8%及び0%、プラセボ群で58.7%及び11.9%であった。
ステージA期間中のrHuPH20 に対する抗体の発現割合は14.2%であり、rHuPH20に対する中和抗体は検出されなかった。ステージB期間中のrHuPH20に対する抗体及び中和抗体の発現割合は、本剤群で46.8%及び4.5%、プラセボ群で29.4%及び1.8%であった。rHuPH20の中和抗体反応の特異性を確認するため事後解析を行った結果、当初報告された中和抗体陽性検体は偽陽性であったことが示され、ステージB の期間中のrHuPH20 に対する中和抗体の発現割合は、本剤群及びプラセボ群でいずれも0%であったことが最終結果として報告された。

■安全性の結果

・有害事象

〈ステージA〉

- 有害事象は本剤群322例中204例（63.4%）に認められた。主な有害事象は、注射部位紅斑が33例（10.2%）、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが17例（5.3%）、頭痛が16 例（5.0%）であった。
- 重篤な有害事象は本剤群で21例（6.5%）に認められ、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが14例（4.3%）、COVID-19、心停止・COVID-19の疑い、COVID-19肺炎、尿路結石、四肢不全麻痺、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、皮膚有棘細胞癌が各1例（0.3%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、本剤群で慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが2例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、皮膚有棘細胞癌が各1例であった。
- 投与中止に至った有害事象は22例（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが15例、COVID-19、心停止、そう痒症、COVID-19肺炎、四肢不全麻痺、筋力低下、注射部位発疹が各1例）に認められた。
- ステージA期間中に本剤群で2例（心停止、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが各1例）の死亡が報告された。いずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は本剤群で44例（13.7%）に認められ、2例以上の有害事象は上気道感染が11例（3.4％）、COVID-19が7例（2.2％）、上咽頭炎、尿路感染が各5例（1.6％）、胃腸炎が3例（0.9%）、インフルエンザ、COVID-19の疑い、歯感染が各2例（0.6%）であった。
- 副作用は本剤群で101例（31.4%）に認められた。2例以上の副作用は、注射部位紅斑が32例（9.9%）、注射部位疼痛が14例（4.3%）、注射部位発疹が11例（3.4%）、頭痛が9例（2.8%）、注射部位腫脹が6例（1.9%）、注射部位そう痒感、注射部位反応が各5例（1.6%）、関節痛、筋肉痛、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、発疹が各4例（1.2%）、下痢、悪心、上気道感染、血中トリグリセリド増加が各3例（0.9%）、疲労、注射部位内出血、尿路感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低比重リポ蛋白増加、四肢痛、口腔咽頭痛、そう痒症が各2例（0.6%）であった。

〈ステージB〉

- 有害事象は本剤群111例中71例（64.0%）、プラセボ群110例中62例（56.4%）に認められた。主な有害事象は、本剤群でCOVID-19が19例（17.1%）、注射部位内出血、注射部位紅斑が各6例（5.4%）、プラセボ群でCOVID-19が14例（12.7%）、上気道感染が11例（10.0%）であった。
- 重篤な有害事象は本剤群で6例（5.4%）、プラセボ群で6例（5.5%）に認められ、本剤群で前立腺癌、移行上皮癌・尿道狭窄・膀胱ポリープ、胆石症、足骨折、脳振盪、COVID-19肺炎が各1例（0.9%）、プラセボ群で片耳難聴、虫垂炎、脂肪腫、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、肺炎・脱水、膜性糸球体腎炎が各1例（0.9%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、本剤群では認められず、プラセボ群では片耳難聴、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、肺炎、膜性糸球体腎炎が各1例であった。
- 投与中止に至った有害事象は本剤群で 3 例（前立腺癌、移行上皮癌、COVID-19肺炎が各1例）、プラセボ群で 1例（肺炎）に認められた。
- ステージB期間中に本剤群で死亡は認められず、プラセボ群で1例（肺炎）の死亡が報告された。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、本剤群で35例（31.5%）、プラセボ群で37例（33.6%）に認められ、2例以上の有害事象は、本剤群でCOVID-19が19例（17.1%）、上咽頭炎が5例（4.5%）、上気道感染、尿路感染が各2例（1.8%）、プラセボ群でCOVID-19が14例（12.7%）、上気道感染が11例（10.0%）、肺炎が4例（3.6%）、上咽頭炎が3 例（2.7%）、尿路感染が2例（1.8%）であった。
- 副作用は本剤群で27例（24.3%）、プラセボ群で22例（20.0%）に認められた。2例以上の副作用は、本剤群で注射部位紅斑が6例（5.4%）、注射部位内出血が3例（2.7%）、注射部位疼痛、上気道感染、頭痛、発疹が各2例（1.8%）、プラセボ群で肺炎、上気道感染、血中尿酸増加、筋痙縮、四肢痛が各2例（1.8%）であった。

ステージA：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官別大分類／基本語	全体集団 (N=322) n（%）
因果関係が否定できない有害事象	101 (31.4)
心臓障害	1 (0.3)
狭心症	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.3)
胃腸障害	5 (1.6)
下痢	3 (0.9)
悪心	3 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (18.6)
疲労	2 (0.6)
注射部位内出血	2 (0.6)
注射部位不快感	1 (0.3)
注射部位湿疹	1 (0.3)
注射部位紅斑	32 (9.9)
注射部位血腫	1 (0.3)
注射部位疼痛	14 (4.3)
注射部位知覚異常	1 (0.3)
注射部位そう痒感	5 (1.6)
注射部位発疹	11 (3.4)
注射部位反応	5 (1.6)
注射部位腫脹	6 (1.9)
倦怠感	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	8 (2.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)
上咽頭炎	1 (0.3)
上気道感染	3 (0.9)
尿路感染	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)
臨床検査	12 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.3)
アポリポ蛋白B減少	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中アルブミン増加	1 (0.3)
血中コレステロール減少	1 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	3 (0.9)
尿中血陽性	1 (0.3)
二酸化炭素減少	1 (0.3)
遊離脂肪酸増加	1 (0.3)
グロブリン増加	1 (0.3)
肝酵素異常	1 (0.3)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)
リンパ球数増加	1 (0.3)
平均血小板容積減少	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)
非高比重リポ蛋白コレステロール増加	1 (0.3)
尿 pH 低下	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3.4)
関節痛	4 (1.2)
関節炎	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)
筋肉痛	4 (1.2)
四肢痛	2 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)
神経系障害	17 (5.3)
灼熱感	1 (0.3)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.3)
頭痛	9 (2.8)
感覚鈍麻	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)

器官別大分類／ 基本語	全体集団 (N=322)
	n（%）
味覚障害	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)
短時間睡眠	1 (0.3)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
血尿	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.6)
咳嗽	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (0.6)
喘鳴	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (2.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
そう痒症	2 (0.6)
発疹	4 (1.2)
皮膚灼熱感	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)

MedDRA version 25.1

ステージB：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官別大分類／基本語	本剤群（N=111）	プラセボ群（N=110）
	n（%）	n（%）
因果関係が否定できない有害事象	27 (24.3)	22 (20.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.8)
貧血	0	1 (0.9)
好塩基球増加症	0	1 (0.9)
心臓障害	0	2 (1.8)
不整脈	0	1 (0.9)
動悸	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	0	1 (0.9)
片耳難聴	0	1 (0.9)
眼障害	1 (0.9)	2 (1.8)
眼瞼炎	1 (0.9)	1 (0.9)
眼そう痒症	0	1 (0.9)
胃腸障害	3 (2.7)	2 (1.8)
腹部膨満	1 (0.9)	0
便秘	0	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)	0
悪心	1 (0.9)	1 (0.9)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (11.7)	5 (4.5)
悪寒	0	1 (0.9)
注射部位内出血	3 (2.7)	1 (0.9)
注射部位皮膚炎	1 (0.9)	0
注射部位紅斑	6 (5.4)	0
注射部位刺激感	1 (0.9)	0
注射部位疼痛	2 (1.8)	1 (0.9)
注射部位そう痒感	1 (0.9)	0
注射部位発疹	0	1 (0.9)
注射部位反応	1 (0.9)	1 (0.9)
注射部位痂皮	0	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腫脹	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	6 (5.4)	7 (6.4)
蜂巣炎	1 (0.9)	0
結膜炎	0	1 (0.9)
COVID-19	1 (0.9)	1 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.9)	0
上咽頭炎	1 (0.9)	0
肺炎	0	2 (1.8)
皮膚感染	0	1 (0.9)
上気道感染	2 (1.8)	2 (1.8)
尿路感染	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)
関節損傷	0	1 (0.9)
臨床検査	1 (0.9)	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
アポリポ蛋白 A-I 減少	0	1 (0.9)
血中クレアチニン減少	1 (0.9)	1 (0.9)
血中尿酸増加	0	2 (1.8)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.9)
血小板数増加	0	1 (0.9)
尿蛋白	0	1 (0.9)
尿潜血	0	1 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (0.9)
体重減少	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0	2 (1.8)
食欲減退	0	1 (0.9)
糖尿病	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	6 (5.5)
関節炎	0	1 (0.9)
側腹部痛	0	1 (0.9)
四肢不快感	1 (0.9)	0
筋痙縮	0	2 (1.8)
筋力低下	0	1 (0.9)
筋骨格硬直	0	1 (0.9)
四肢痛	0	2 (1.8)

器官別大分類／基本語	本剤群（N=111）	プラセボ群（N=110）
	n（%）	n（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.9)	0
脂肪腫	1 (0.9)	0
神経系障害	3 (2.7)	2 (1.8)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	2 (1.8)	0
錯感覚	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)
膜性糸球体腎炎	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8)	2 (1.8)
呼吸困難	0	1 (0.9)
鼻閉	1 (0.9)	0
口腔咽頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻漏	0	1 (0.9)
副鼻腔痛	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.4)	3 (2.7)
湿疹	1 (0.9)	0
紅斑	0	1 (0.9)
多汗症	0	1 (0.9)
寝汗	0	1 (0.9)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0
そう痒症	1 (0.9)	0
乾癬	0	1 (0.9)
発疹	2 (1.8)	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.9)	0

MedDRA version 25.1

2）安全性試験

1. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験[33,34]（ARGX-113-2002）（ARGX-113-1705、ARGX-113-2001の継続投与試験）

目的	全身型重症筋無力症患者を対象に、本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705、ARGX-113-2001）の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同試験（欧州、米国、日本など計47施設）
対象	中間解析1：ARGX-113-2001試験又はARGX-113-1705試験に参加した全身型重症筋無力症患者178例、安全性解析対象集団は164例（日本人14例） 中間解析2：ARGX-113-2001試験又はARGX-113-1705試験に参加した全身型重症筋無力症患者184例、安全性解析対象集団は179例（日本人16例）
主な選択基準	ARGX-113-2001試験又はARGX-113-1705試験に参加し、以下の基準を満たす患者 ・ARGX-113-2001試験の参加者： - 試験を完了し、試験終了来院を実施した。 又は - 妊娠又は生命を脅かす重篤な有害事象以外の理由で治験薬投与を中止した。 ・ARGX-113-1705試験の参加者： - パートA（1年間）の最終時点の規定の評価を実施した。 又は - パートB（最長2年）を開始し、1705試験の参加期間が1年以上で、かつ、最後の点滴静注製剤の投与が本試験への組み入れの30日以上前であり、ARGX-113-1705試験の早期中止来院の評価を完了した。 - パートAで、3回の連続する規定来院で「効果不十分」※が認められなかった。 なお、レスキュー療法の有無は問わない（ただし、生命を脅かす状況に対応してレスキュー療法が実施された場合を除く）。 ※：「効果不十分」とは、対応する治験薬投与期のベースラインと比べてMG-ADL総スコアの2点以上の減少が評価時点の50%以上の時点で認められないことと定義した。 - 併用MG療法を継続中である（併用MG療法を受けていない場合は不適格）。
試験方法	・3週間の治験薬投与期と、その後の投与間観察期を1サイクルとし、次のサイクルは最終投与から4週間以上経過後に医師の判断により開始することとした（全試験期間は患者の初回来院から2 年間）。 ・3週間の治験薬投与期に患者が受けているgMG療法（コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤）併用下で、本剤※を1週間間隔で計4回投与した。 ※：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位 ・トレーニングを受けた患者及び介護者は、各サイクルの初回投与を除き、すべての皮下投与を在宅で実施可能とした。
主要評価項目	有害事象の発現割合と重症度、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合、並びに臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化
副次評価項目	・MG-ADL総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移 ・MG-QoL15r総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移 ・EQ-5D-5L VASスコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移 ・自己投与の実施可能性　など
その他の評価項目	薬力学、薬物動態、免疫原性

解析方法	主要評価項目及び副次評価項目は、ARGX-113-2001試験及びARGX-113-1705試験の投与群別に記述統計量で要約した。 ・ARGX-113-2001試験の本剤群から移行した患者…… 2001-SC→SC群 ・ARGX-113-2001試験の点滴静注製剤群から移行した患者…… 2001-IV→SC群 ・ARGX-113-1705試験から移行した患者…… 1705-IV→SC群 また、試験結果はARGX-113-2001試験及びARGX-113-1705試験から移行した患者の全体及び抗AChR抗体陽性／陰性別に要約した。

本試験は実施中である。試験の概要、安全性及び有効性の結果は2022年12月1日（中間解析2）、2022年3月2日（中間解析1）をデータカットオフ日とし、薬力学、薬物動態及び免疫原性の結果は2022年1月12日（中間解析1）をデータカットオフ日とした解析に基づいて記載する。

結果

■患者背景（2022年12月1日データカットオフ時点）

本試験に移行した患者は184例であり、その内訳はARGX-113-2001試験から105例、ARGX-113-1705試験から79例であった。本試験で本剤の投与を受けた患者は179例であり、これらを全体群とした。全体群179例のうち160例（89.4%）が本試験を継続中であった。

全体群179例のうち177例（98.9%）が、最初の1年間に1種類以上の併用MG療法を受けており、130例（72.6%）は2種類以上、73例（40.8%）は3種類以上のMG療法を受けていた。最初の1年間で、コリンエステラーゼ阻害薬のみ使用していたのは29 例（16.2%）であった。

■サイクル期間（2022年12月1日データカットオフ時点）

全体群の試験期間の中央値（範囲）は451.0日（67~585）であった。各治療サイクルの期間（中央値）は下表の通りであった。なお、治療サイクル間の観察期間は本剤最終投与から28日間以上と設定されたが、179例中12例は本剤のサイクル内最終投与から28日未満で少なくとも1回、次の治療サイクルが実施され、これらの患者でも臨床上大きな問題となるような有害事象は認められなかった。

各治療サイクルの期間（日）

（各サイクルの初回投与から次のサイクルの投与開始までの期間）

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9
中央値	57.0	57.0	52.5	51.0	51.0	51.0	51.0	50.0	50.0
最小値	48	47	47	22	49	45	48	48	50
最大値	294	344	155	120	155	99	155	85	58

■安全性の結果（2022年12月1日データカットオフ時点）

[主要評価項目]

・有害事象

- 有害事象は全体群179例中152例（84.9%）に認められ、主な有害事象は注射部位紅斑が52例（29.1%）、COVID-19が40例（22.3%）、頭痛が36例（20.1%）、上咽頭炎が28例（15.6%）、下痢が24例（13.4%）、注射部位疼痛が21例（11.7%）、注射部位そう痒感が19例（10.6%）、注射部位内出血が18例（10.1%）であった。
- 重篤な有害事象は全体群で33例（18.4%）に認められ、重症筋無力症が7例、COVID-19が3例、重症筋無力症クリーゼが2例、重症筋無力症・重症筋無力症が2例、脊椎骨折、呼吸困難、蜂巣炎、重症筋無力症・重症筋無力症・重症筋無力症、感染性下痢・ロタウイ

ルス感染、腱損傷、尺骨神経損傷、肋骨骨折・筋力低下、肛門膿瘍、卵巣腺腫・重症筋無力症、うっ血性心不全、重症筋無力症クリーゼ・重症筋無力症クリーゼ、急性呼吸不全・COVID-19 肺炎、ヘルニア修復、シャント閉塞・硝子体出血、肺炎・COVID-19・呼吸不全・昏睡・腸管穿孔・敗血症、変形性関節症、末端回腸炎、処置後合併症が各1例であった。点滴静注製剤から本剤に切り替えた患者で、重症筋無力症の有害事象の発現割合が高くなかったことから、エフガルチギモドの投与経路は重症筋無力症の有害事象の発現割合に影響しないことが示唆された。

- 投与中止に至った有害事象は全体群で4例（心停止、遠隔転移を伴う腎癌、COVID-19及び呼吸不全、重症筋無力症クリーゼが各1例）に認められた。
- 本試験では4例（心停止、遠隔転移を伴う腎癌、肺腫瘤、COVID-19及び呼吸不全が各1例）の死亡が報告された。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、全体群で91例（50.8%）に認められ、主な事象はCOVID-19が40例（22.3%）、上咽頭炎が28例（15.6%）であった。
- 副作用は全体群で96例（53.6%）に認められ、大部分は注射部位反応78例（43.6%）であった。主な副作用は注射部位紅斑が50例（27.9%）、注射部位疼痛が21例（11.7%）、注射部位そう痒感が19例（10.6%）であった。注射部位反応はすべて軽度から中等度で投与中止に至った事象はなく、大部分は治療なしで回復した。また、注射部位反応は投与サイクル数が増えるに従い減少した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官別大分類／基本語	2001-SC →SC群 (N=52)	2001-IV →SC群 (N=50)	1705-IV →SC群 (N=77)	IV →SC全体 (N=127)	全体 (N=179)
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
因果関係が否定できない有害事象	32（61.5）	25（50.0）	39（50.6）	64（50.4）	96（53.6）
血液およびリンパ系障害	2（3.8）	0	2（2.6）	2（1.6）	4（2.2）
貧血	1（1.9）	0	0	0	1（0.6）
リンパ節症	0	0	1（1.3）	1（0.8）	1（0.6）
リンパ球減少症	1（1.9）	0	0	0	1（0.6）
好中球増加症	1（1.9）	0	1（1.3）	1（0.8）	2（1.1）
耳および迷路障害	7（13.5）	4（8.0）	6（7.8）	10（7.9）	17（9.5）
耳痛	0	0	1（1.3）	1（0.8）	1（0.6）
胃腸障害	7（13.5）	4（8.0）	6（7.8）	10（7.9）	17（9.5）
腹痛	0	0	2（2.6）	2（1.6）	2（1.1）
上腹部通	1（1.9）	0	0	0	1（0.6）
下痢	4（7.7）	3（6.0）	2（2.6）	5（3.9）	9（5.0）
悪心	3（5.8）	3（6.0）	3（3.9）	6（4.7）	9（5.0）
舌乾燥	1（1.9）	0	0	0	1（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	25（48.1）	19（38.0）	34（44.2）	53（41.7）	78（43.6）
投与部位疼痛	1（1.9）	0	0	0	1（0.6）
悪寒	0	0	1（1.3）	1（0.8）	1（0.6）
疲労	1（1.9）	0	0	0	1（0.6）
熱感	0	1（2.0）	0	1（0.8）	1（0.6）
注射部位内出血	5（9.6）	2（4.0）	9（11.7）	11（8.7）	16（8.9）

Ⅴ．治療に関する項目

器官別大分類／基本語	2001-SC →SC群 (N=52)	2001-IV →SC群 (N=50)	1705-IV →SC群 (N=77)	IV →SC全体 (N=127)	全体 (N=179)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位変色	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	4 (2.2)
注射部位不快感	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
注射部位乾燥	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
注射部位紅斑	13 (25.0)	14 (28.0)	23 (29.9)	37 (29.1)	50 (27.9)
注射部位皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位血腫	3 (5.8)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	5 (2.8)
注射部位出血	2 (3.8)	0	0	0	2 (1.1)
注射部位過敏反応	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位硬結	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
注射部位炎症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位刺激感	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位腫瘤	2 (3.8)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.7)
注射部位浮腫	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (3.9)	5 (3.9)	6 (3.4)
注射部位疼痛	6 (11.5)	3 (6.0)	12 (15.6)	15 (11.8)	21 (11.7)
注射部位丘疹	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	3 (1.7)
注射部位そう痒感	6 (11.5)	3 (6.0)	10 (13.0)	13 (10.2)	19 (10.6)
注射部位発疹	4 (7.7)	5 (10.0)	5 (6.5)	10 (7.9)	14 (7.8)
注射部位反応	0	3 (6.0)	2 (2.6)	5 (3.9)	5 (2.8)
注射部位腫脹	2 (3.8)	1 (2.0)	7 (9.1)	8 (6.3)	10 (5.6)
注射部位蕁麻疹	3 (5.8)	0	0	0	3 (1.7)
倦怠感	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
浮腫	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
末梢腫脹	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
発熱	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	8 (15.4)	4 (8.0)	2 (2.6)	6 (4.7)	14 (7.8)
気管支炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
真菌性消化管感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
帯状疱疹	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	1 (1.9)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	3 (1.7)
口腔ヘルペス	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
上気道感染	3 (5.8)	3 (6.0)	0	3 (2.4)	6 (3.4)
尿路感染	2 (3.8)	1 (2.0)	0	1 (0.8)	3 (1.7)
膣感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	4 (2.2)
挫傷	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
転倒	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
処置後合併症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
処置後下痢	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
処置による悪心	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
臨床検査	3 (5.8)	2 (4.0)	3 (3.9)	5 (3.9)	8 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)

器官別大分類／基本語	2001-SC →SC群 (N=52)	2001-IV →SC群 (N=50)	1705-IV →SC群 (N=77)	IV →SC全体 (N=127)	全体 (N=179)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中結晶陽性	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	1 (2.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	3 (1.7)
好中球数増加	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
血小板数増加	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
尿中白血球エステラーゼ	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	0	3 (3.9)	3 (2.4)	5 (2.8)
関節痛	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
筋力低下	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
筋肉痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	9 (17.3)	1 (2.0)	9 (11.7)	10 (7.9)	19 (10.6)
浮動性めまい	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
頭痛	8 (15.4)	1 (2.0)	7 (9.1)	8 (6.3)	16 (8.9)
片頭痛	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
重症筋無力症	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
抑うつ気分	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
蛋白尿	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.8)	0	0	0	2 (1.1)
咽喉乾燥	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	6 (12.0)	8 (10.4)	14 (11.0)	16 (8.9)
脱毛症	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
紅斑	1 (1.9)	1 (2.0)	0	1 (0.8)	2 (1.1)
皮下出血	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
多汗症	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
寝汗	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚疼痛	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
そう痒症	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (3.9)	4 (3.1)	6 (3.4)
発疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
斑状皮疹	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
皮膚灼熱感	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
皮膚変色	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚刺激	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)

MedDRA version 24.1

■有効性の結果

[副次評価項目]

・MG-ADL総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移（2022年12月1日データカットオフ時点）

各サイクルでのベースラインから4週目（本剤最終投与1週間後）までのMG-ADL総スコアの変化量は下表の通りであった。本剤の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL総スコアの一貫した改善パターンが認められ、全身型重症筋無力症患者に対して一貫した有効性が示された。

各サイクルでのベースラインから4週目（本剤最終投与1週間後）までのMG-ADL総スコアの変化量

MG-ADL総スコア		全体集団	
		n	平均値（標準誤差）
Cycle 1	ベースライン	179	7.9 (0.26)
	4週目	167	−4.0 (0.24)
Cycle 2	ベースライン	166	7.3 (0.27)
	4週目	162	−3.3 (0.24)
Cycle 3	ベースライン	157	7.1 (0.28)
	4週目	149	−3.3 (0.24)
Cycle 4	ベースライン	144	7.0 (0.30)
	4週目	136	−3.3 (0.26)
Cycle 5	ベースライン	131	6.8 (0.33)
	4週目	124	−3.3 (0.28)

MG-ADL総スコア		全体集団	
		n	平均値（標準偏差）
Cycle 6	ベースライン	122	6.7 (0.34)
	4週目	113	−2.8 (0.29)
Cycle 7	ベースライン	111	6.4 (0.34)
	4週目	104	−2.6 (0.30)
Cycle 8	ベースライン	86	6.0 (0.38)
	4週目	74	−2.1 (0.31)
Cycle 9	ベースライン	68	5.9 (0.49)
	4週目	49	−1.8 (0.38)

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア
下段：ベースラインから4週目（本剤最終投与1週間後）までのMG-ADL総スコアの変化量

・MG-QoL15r総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移（2022年3月2日データカットオフ時点）

MG-QoL15rスコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移は下表の通りであった。MG-QoL15rスコアはベースライン及びサイクルベースラインから減少し、サイクル間で一貫したQOLの改善が示された。また、MG-QoL15rスコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少し、本剤の治療期間が長くなるにつれてQOLの改善が認められた。

MG-QoL15rスコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移

		全体集団（n=164）	
		n	平均値（標準誤差）
Cycle 1	ベースライン	164	13.7(0.52)
	4週目	151	−4.8 (0.41)
	7週目	144	−2.9 (0.41)
Cycle 2	ベースライン	142	−1.7 (0.38)
	4週目	129	−4.7 (0.47)
	7週目	108	−3.4 (0.52)
Cycle 3	ベースライン	105	−2.7 (0.46)
	4週目	89	−5.4 (0.52)
	7週目	76	−3.9 (0.48)
Cycle 4	ベースライン	68	−3.1 (0.51)
	4週目	53	−6.0 (0.73)
	7週目	27	−3.8 (0.70)

・EQ-5D-5L VASスコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移（2022年3月2日データカットオフ時点）

先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、ベースライン及びサイクルベースラインから増加し、サイクル間で一貫したQOLの改善が示された。EQ-5D-5L VASスコアの最大値は、各サイクルのWeek 4に認められた。

・自己投与の実施可能性※)

①本剤を在宅で自己投与した患者の数及び割合のサイクルごとの推移（2022年3月2日データカットオフ時点）

本剤の総投与回数のうち、在宅での自己投与は30.5%、治験実施施設での自己投与は24.8%を占めていた。Cycle 4の2回目の投与Visit時には、患者の70%超が在宅で自己投与しており、Cycle 4の2回目、3回目、4回目の投与Visit時には、それぞれ47例（72.3%）、45例（71.4%）、43例（76.8%）が在宅で自己投与を行った。また、日本人患者集団においては、総投与回数166回のうち、在宅での自己投与は18.7%、治験実施施設での自己投与は36.7%、治験実施施設のスタッフによる投与は44.6%であった。在宅で自己投与を行った日本人患者は計5名であった。

②本剤を在宅で患者に投与した介護者の数及び割合（2022年3月2日データカットオフ時点）

本剤の総投与回数のうち、治験実施施設でのスタッフによる投与は42.8%、在宅での介護者による投与は0.8%、治験実施施設での介護者による投与は0.9%を占めていた。

③患者又は介護者が本剤の投与を開始するために必要としたトレーニング来院の回数（2022年12月1日データカットオフ時点）

全体で160名（89.4%）の患者又はその介護者が、本剤を投与するトレーニングを十分に受けた。Cycle 2の4週目では総投与回数の60%超が患者又はその介護者により投与された（自宅での投与が45%以上）が、Cycle 9の4週目では総投与回数の80%超が自宅で投与されるまで増加した。

④すべての治験薬投与来院のうち、在宅での本剤の自己投与又は介護者支援投与の回数及び割合（2022年3月2日データカットオフ時点）

総投与回数の30.5%は在宅自己投与であり、24.8%は実施医療機関での自己投与であった。Cycle 4の2回目の来院までに、患者の70%超が本剤を在宅で自己投与した。

※）治験時は薬液採取には注射針、投与時には翼状針を使用したため、薬事承認後と使用機器が異なる。

Ⅴ. 治療に関する項目

2. 国際共同第Ⅱ相継続投与試験[35,36]（ARGX-113-1902）（ARGX-113-1802の継続投与試験）

目的	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者を対象に、本剤の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する
試験デザイン	国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）の継続投与試験、非盲検、多施設共同試験（欧州、米国、日本など計125施設）
対象	ARGX-113-1802試験に参加したCIDP患者228例（日本人16例） ・ 導入期間・ステージA群※1：29例（日本人1例） ・ ステージB本剤群※2：99例（日本人8例） ・ ステージBプラセボ群※3：100例（日本人7例） ※1：導入期間から移行して治験薬を投与されなかった患者、又はARGX-113-1802試験ステージAでのみ本剤を投与された患者 ※2：ARGX-113-1802試験ステージA及びステージBで本剤を投与された患者 ※3：ARGX-113-1802試験ステージAで本剤を投与され、ステージBでプラセボを投与された患者
主な選択基準	ARGX-113-1802試験に参加し、治験薬の投与を中止せず、以下のいずれかに合致する成人CIDP患者 ・ ARGX-113-1802試験のステージBで臨床的悪化※を示した。 ・ 臨床的悪化※を示すことなくARGX-113-1802試験のステージBの48週時の来院を完了した。 ・ ARGX-113-1802試験が中止された（主要評価項目の解析に必要な88件のイベント数に達した）時点で、導入期間、ステージA又はステージBを実施中であった。 ※：ベースラインから調整INCATスコアが1点以上の増加が認められた場合と定義した。
試験方法	ARGX-113-1802試験と同じ用量及び頻度で、本剤※を週1回、48週間皮下投与し、その後は任意で継続可能であった。任意参加のサブスタディでは、本試験で週1回投与を24週間以上完了し、12週間以上臨床状態が安定している患者には、本剤を2週に1回の頻度で投与することができ、また、2週に1回の頻度で24週間以上安定している場合は3週に1回の頻度で投与することができることとした。 ※：エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え) 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位
主要評価項目	有害事象及び重篤な有害事象、臨床的に重要な臨床検査値異常の発現
副次評価項目	・以下の項目のベースライン※1からの変化量の推移：調整INCATスコア、MRC合計スコア、24項目I-RODSスコア、TUGスコア、Martin握力計で評価した平均握力 ・臨床的悪化※2が認められない患者の割合の推移 ・EQ-5D-5Lのベースライン※1からの変化量の推移 ・自己投与を行った患者の割合 ・介護者投与を行った患者の割合 ※1：ARGX-113-1802試験における最終評価時点を、本試験のベースラインとした。 ※2：ベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上悪化した場合と定義した。
その他の評価項目	薬力学的作用、薬物動態、免疫原性
解析方法	主要評価項目及び副次評価項目は記述統計量で要約した。結果は、ARGX-113-1802試験で受けていた治療別（導入期間・ステージA群、ステージB本剤群、ステージBプラセボ群）に提示する。 また、特に記載がない限り、有害事象及び臨床検査値異常は、すべて治験薬投与下で発現したもの（treatment-emergent）であった。

本試験は実施中である。試験の概要、安全性及び有効性の結果は2023年6月15日（中間解析1）をデータカットオフ日とし、薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の結果は2023年4月14日（中間解析1）をデータカットオフ日とした解析に基づいて記載する。

（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

結果

■患者背景（2023年6月15日データカットオフ時点）

本試験に移行した患者は229例（導入期間・ステージA群29例、ステージB本剤群99例、ステージBプラセボ群101例）であり、1例が本試験で本剤の投与を受ける前に脱落した。データカットオフ時点までに本試験には228例が登録され、本剤1回以上又は1回分の一部が投与された。

患者の年齢の中央値（範囲）は56.0歳（21, 83）であった。女性（37.7%）に比べて男性（62.3%）の割合が高く、人種は白人（62.2%）が最も多く、約3分の1はアジア人（29.8%）であった。

本試験のベースライン時点で、CIDP診断からの期間の中央値（範囲）は3.25年（0.3, 46.3）であった。ARGX-113-1802試験に参加する前の直近のCIDP の治療歴として、患者の約半数（45.6%）でIVIg 又はSCIg の治療歴、51例（22.4%）で副腎皮質ステロイドの治療歴があり、73例（32.0%）は未治療であった。

■安全性の結果（2023年6月15日データカットオフ時点）

[主要評価項目]

・有害事象

- 有害事象は全体集団で228例中131例（57.5%）に認められた。主な有害事象は、COVID-19が31例（13.6%）、上気道感染が14例（6.1%）であった。
- 重篤な有害事象は全体集団で21例（9.2%）に認められ、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが5例（2.2%）、転倒・挫傷、急性腎障害・尿路感染、肺炎、COVID-19・気管狭窄・創傷感染、COVID-19・無力症・転倒、事故・胸骨骨折・肋骨骨折・外傷性血腫、脳神経障害・痙攣発作、肝機能異常、鼡径ヘルニア、橈骨骨折、COVID-19・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・心筋症、下肢骨折、心房細動、リンパ節炎、不安定狭心症、良性前立腺肥大症が各1例（0.4%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、全体集団で慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、リンパ節炎、尿路感染が各1例であった。
- 投与中止に至った有害事象は全体集団で9例（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが4例、COVID-19、無力症・眼運動障害、脳神経障害、肝機能異常、リンパ節炎が各1例）に認められた。
- 本試験では全体集団で1例（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）の死亡が報告された。本事象は、治験担当医師により本剤との因果関係が否定できないと判断された。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、全体集団で73例（32.0%）に認められ、2例以上の有害事象はCOVID-19が31例（13.6%）、上気道感染が14例（6.1%）、上咽頭炎、尿路感染が各7例（3.1%）、インフルエンザ、気道感染が各4例（1.8%）、副鼻腔炎、歯感染が各2例（0.9%）であった。
- 副作用は全体集団で54例（23.7%）に認められた。2例以上の副作用は、上気道感染が8例（3.5%）、注射部位紅斑が7例（3.1%）、注射部位内出血、注射部位そう痒感が各5例（2.2%）、COVID-19、頭痛が各4例（1.8%）、注射部位血腫、尿路感染、発疹が各3例（1.3%）、注射部位反応、注射部位腫脹、気道感染、血中クレアチニン減少、腎クレアチニン・クリアランス増加が各2例（0.9%）であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官別大分類／基本語	導入期間・ステージA群 (N=29)	ステージB 本剤群 (N=99)	ステージB プラセボ群 (N=100)	全体集団 (N=228)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
因果関係が否定できない有害事象	5 (17.2)	17 (17.2)	32 (32.0)	54 (23.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
リンパ節炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
リンパ節症	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.9)
腹部膨満	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	5 (5.1)	15 (15.0)	23 (10.1)
投与部位紅斑	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
疲労	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
注射部位内出血	1 (3.4)	2 (2.0)	2 (2.0)	5 (2.2)
注射部位紅斑	0	2 (2.0)	5 (5.0)	7 (3.1)
注射部位血腫	1 (3.4)	0	2 (2.0)	3 (1.3)
注射部位疼痛	1 (3.4)	0	0	1 (0.4)
注射部位そう痒感	0	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (2.2)
注射部位発疹	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
注射部位反応	0	0	2 (2.0)	2 (0.9)
注射部位腫脹	0	0	2 (2.0)	2 (0.9)
治療反応性の消失	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0	7 (7.1)	11 (11.0)	18 (7.9)
気管支炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
蜂巣炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
COVID-19	0	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (1.8)
リンパ管炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
爪囲炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
気道感染	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.9)
歯感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
上気道感染	0	3 (3.0)	5 (5.0)	8 (3.5)
尿路感染	0	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.3)
臨床検査	0	1 (1.0)	6 (6.0)	7 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
アポリポ蛋白B減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
血中コレステロール増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
血中クレアチニン減少	0	0	2 (2.0)	2 (0.9)
尿中血陽性	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	2 (2.0)	2 (0.9)
心電図QT延長	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)

器官別大分類／基本語	導入期間・ステージA群 (N=29)	ステージB 本剤群 (N=99)	ステージB プラセボ群 (N=100)	全体集団 (N=228)
	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
高尿酸血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)	0	5 (5.0)	6 (2.6)
滑液包炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
側腹部痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
筋肉痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
四肢痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
関節周囲炎	1 (3.4)	0	0	1 (0.4)
滑液嚢腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (3.4)	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (2.2)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
頭痛	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (1.8)
緊張性頭痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻漏	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)	3 (3.0)	2 (2.0)	6 (2.6)
多汗症	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
そう痒症	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
発疹	1 (3.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.3)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
皮膚剥脱	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
皮膚色素過剰	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
慢性蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
外科および内科処置	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)
治療手技	0	0	1 (1.0)	1 (0.4)

MedDRA version 25.1

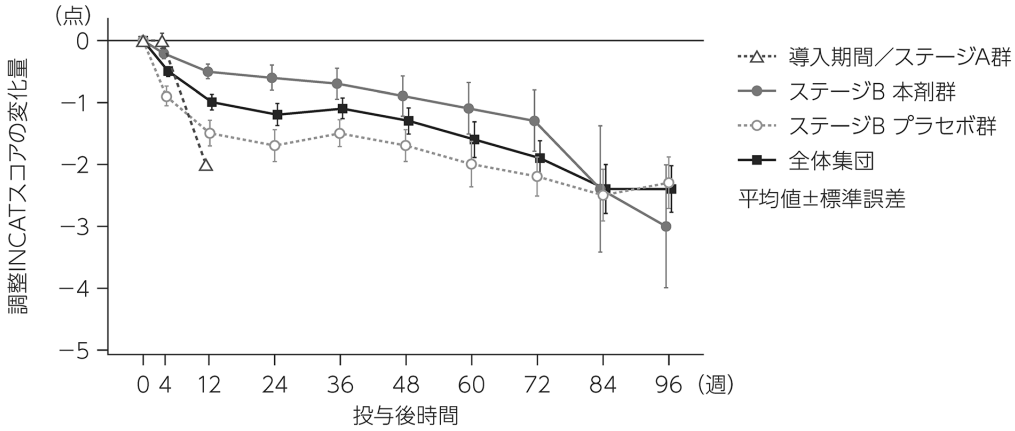
■有効性の結果（2023年6月15日データカットオフ時点）

[副次評価項目]

・調整INCATスコアのベースラインからの変化量の推移

調整 INCATスコアは、本剤の投与により、ステージB本剤群及びステージBプラセボ群のいずれも、ベースラインから経時的に減少した。ステージBプラセボ群の調整INCATスコアの平均変化量（標準誤差）は4週時点で−0.9点（0.16）、12週時点で−1.5点（0.21）、48週時点で−1.7点（0.26）であった。

調整INCATスコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の推移



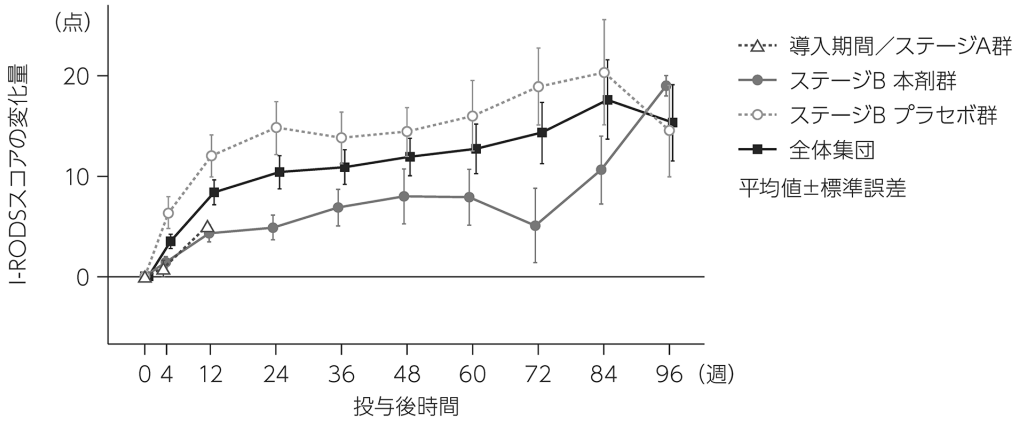
導入期間／ステージA群 (n)	29	27	1							
ステージB 本剤群 (n)	99	95	58	44	33	24	15	9	5	2
ステージB プラセボ群 (n)	100	90	64	55	45	34	21	18	13	10
全体集団 (n)	228	212	123	99	78	58	36	27	18	12

注：本試験のベースライン値は、ARGX-113-1902試験の本剤初回投与前の最終評価値である。4週時点で最初の有効性評価を行った。

・24項目I-RODSスコアのベースラインからの変化量の推移

I-RODSスコアは、本剤の投与により、ステージB本剤群及びステージBプラセボ群のいずれも、ベースラインから経時的に増加した。ステージBプラセボ群のI-RODSスコアの平均変化量（標準誤差）は4週時点で6.4点（1.60）、12週時点で12.0点（2.11）、48週時点で14.4点（2.48）であった。

I-RODSスコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の推移



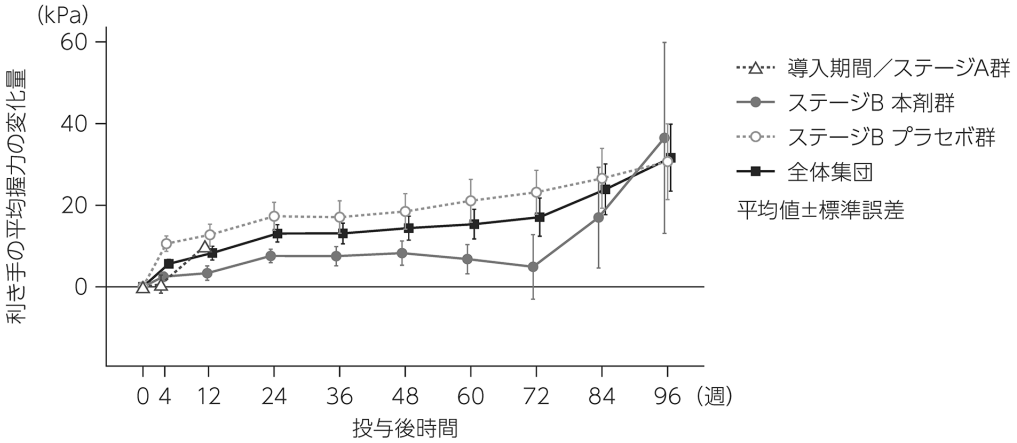
導入期間／ステージA群 (n)	29	25	1							
ステージB 本剤群 (n)	97	92	55	43	31	22	14	9	5	2
ステージB プラセボ群 (n)	100	91	65	55	44	34	21	18	13	10
全体集団 (n)	226	203	121	98	75	56	35	27	18	12

注：本試験のベースライン値は、ARGX-113-1902試験の本剤初回投与前の最終評価値である。4週時点で最初の有効性評価を行った。

・Martin握力計で評価した平均握力のベースラインからの変化量の推移

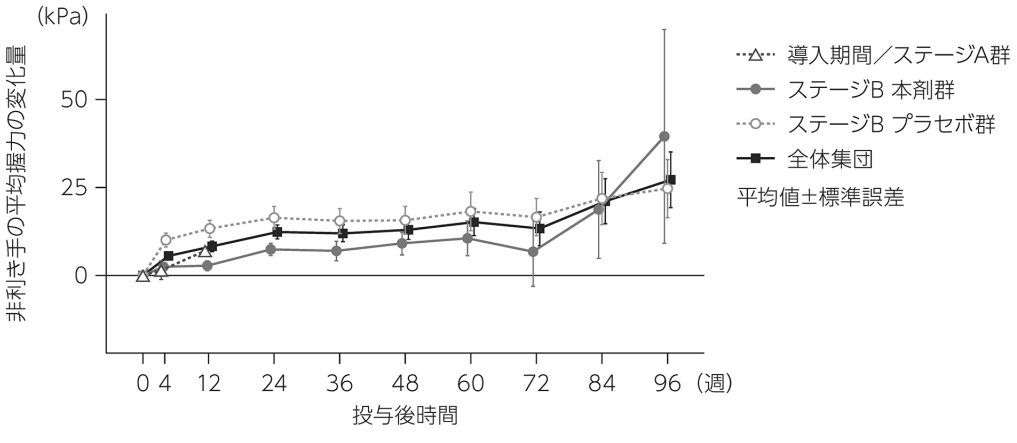
平均握力は、本剤の投与により、ステージB本剤群及びステージBプラセボ群のいずれも、ベースラインから経時的に増加した。ステージBプラセボ群の利き手及び非利き手の平均握力の平均変化量（標準誤差）は4週時点で10.6kPa（1.91）及び 10.1kPa（1.96）、48週時点で18.5kPa（4.40）及び 15.7 kPa（3.99）であった。

利き手の平均握力（kPa）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の推移



導入期間／ステージA群 (n)	29	27	1							
ステージB 本剤群 (n)	98	93	57	43	32	23	14	9	5	2
ステージB プラセボ群 (n)	100	89	63	55	44	34	21	18	13	10
全体集団 (n)	227	209	121	98	76	57	35	27	18	12

非利き手の平均握力（kPa）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の推移



導入期間／ステージA群 (n)	29	27	1							
ステージB 本剤群 (n)	98	93	57	43	32	23	14	9	5	2
ステージB プラセボ群 (n)	100	89	63	55	44	34	21	18	13	10
全体集団 (n)	227	209	121	98	76	57	35	27	18	12

注：本試験のベースライン値は、ARGX-113-1902試験の本剤初回投与前の最終評価値である。4週時点で最初の有効性評価を行った。

・MRC合計スコアのベースラインからの変化量の推移
全体集団におけるMRC合計スコアの本試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、12週時点で 2.8点（0.46）、48週時点で3.7点（0.74）であった。

・TUGスコアのベースラインからの変化量の推移
全体集団におけるTUGスコアの本試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、12週時点で−2.8秒（0.53）、48週時点で−2.2秒（0.78）であった。

・EQ-5D-5Lのベースラインからの変化量の推移
全体集団におけるEQ-5D-5L VASスコアの本試験のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、12週時点で 11.0点（1.95）、48週時点で14.5点（2.88）であった。

・自己投与を行った患者の割合及び介護者が投与を行った患者の割合
本試験では、十分な訓練を受けた患者及び介護者は本剤の自己投与又は介護者投与を行うことができた。
全体集団において計166例（72.8%）の患者と12名（5.3%）の介護者が自己投与訓練を受けた。臨床データカットオフ日の時点で、78例（47.0%）の患者と9名（75%）の介護者が、本剤を投与するための十分な訓練を受けたとみなされた。その大多数［患者56例（71.8%）及び介護者6名（66.7%）］は、本試験中の1 回のトレーニング来院で十分な訓練を受けたとみなされた。
全体集団における本剤の総投与回数のうち、13.0%は治験実施計画書の規定により治験実施施設で行われ、37.1%が自己投与であり、6.2%が介護者による投与であった。

■薬物動態における結果
「Ⅶ．1.（2）2）反復投与時の薬物動態」の項参照
「Ⅶ．1.（2）3）日本人と外国人の比較」の項参照

■薬力学における結果
「Ⅵ．2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照

■免疫原性の結果（2023年4月14日データカットオフ時点）
エフガルチギモドに対するADA及び中和抗体、並びにrHuPH20に対する抗体及び中和抗体は、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影響を及ぼさなかった。
全体集団におけるエフガルチギモドに対するADAの発現割合は2.6%であり、エフガルチギモドに対する中和抗体は検出されなかった。
rHuPH20に対する抗体及び中和抗体は中国で参加した患者のみで測定され、全体集団におけるrHuPH20に対する抗体の発現割合は68.4%であり、rHuPH20に対する中和抗体は検出されなかった。

（5）患者・病態別試験
該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・特定使用成績調査（長期使用）（全身型重症筋無力症）

目的	本剤が投与された全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集する。
安全性検討事項	感染症、ショック、アナフィラキシー
調査方法	全例調査方式とする（レトロスペクティブな登録可）。
目標症例数	安全性解析対象症例として500例とし、うち抗AChR抗体陰性症例として100例とする。
調査実施期間	販売開始時～4.5年間
登録期間	販売開始時～2年間 上記登録期間終了時点で、登録症例数が全体で500症例に達していない場合は、登録期間を延長する。
観察期間	2年間 初回投与開始日から2年間とする。 本剤の投与開始から2年間に満たない時期に恒久的に本剤投与を中止した場合は、最終投与日から4週間有害事象の発現有無について観察を行う。
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、MGFA分類、併存疾患、既往歴）、前治療歴、併用治療の種類と投与期間、本剤の投与状況（投与回数、投与間隔等）、本剤投与期間中の血中IgG濃度、等

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈全身型重症筋無力症〉

承認条件に基づき、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。

承認条件は、「Ⅰ．5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」を参照。

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

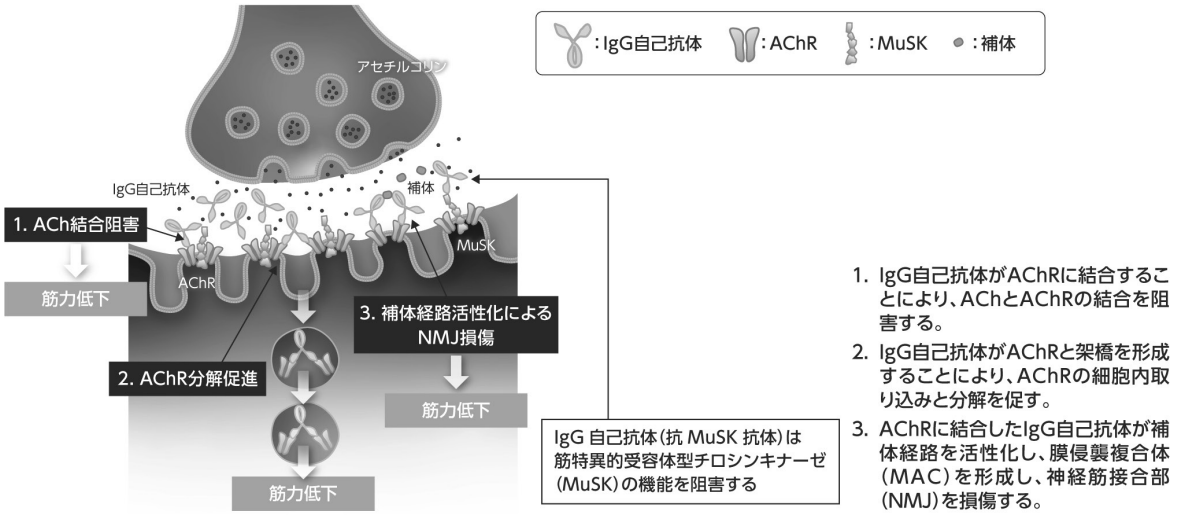
該当しない

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

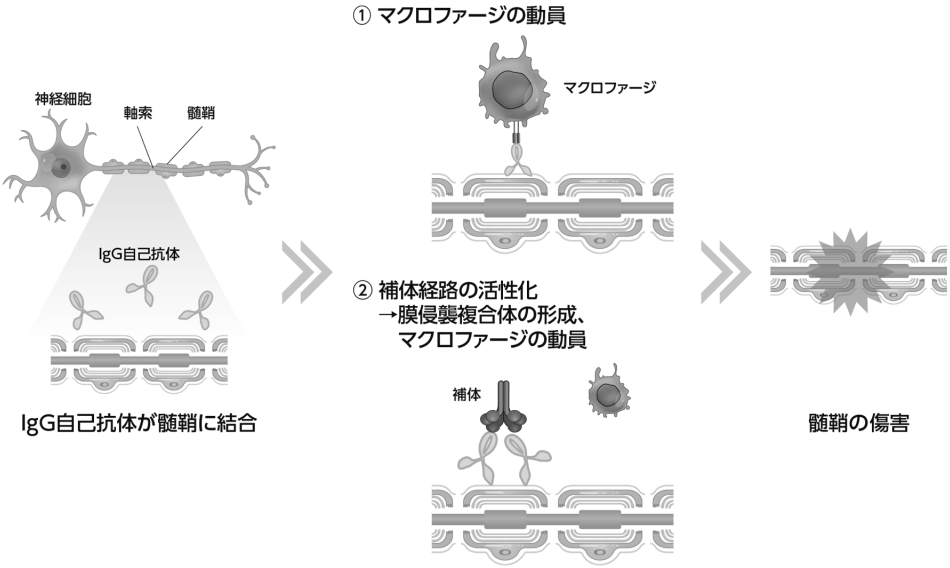
1) 全身型重症筋無力症の病態

重症筋無力症は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する自己抗体（IgG自己抗体）の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である。AChRに対するIgG自己抗体による神経伝達阻害のメカニズムには以下の３つがある[4,37-42]。



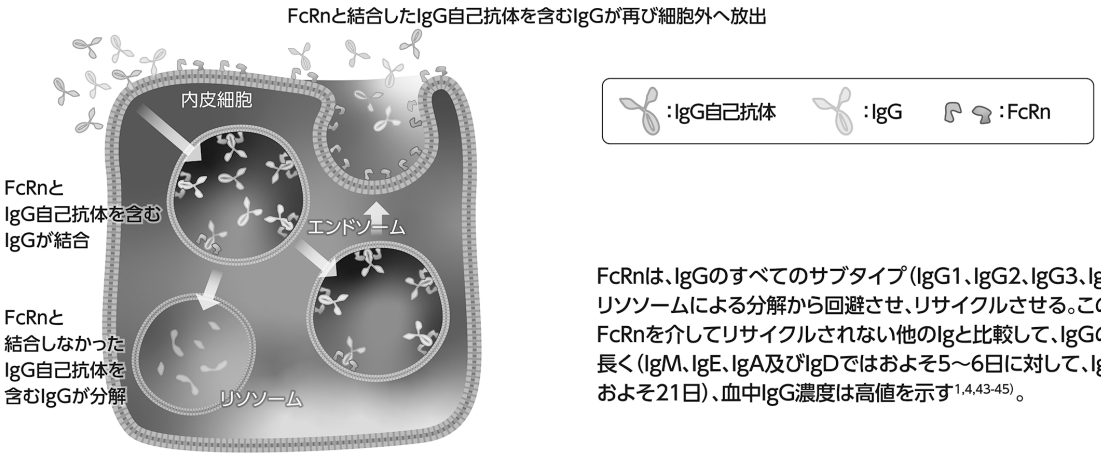
2) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の病態

CIDPの病態には、各種免疫グロブリンや補体経路等が関与し、IgGも重要な役割を担うことが報告されている。IgG自己抗体の髄鞘への結合がトリガーとなり、①マクロファージの動員、②補体経路の活性化によって膜侵襲複合体の形成や、より多くのマクロファージの動員が生じ、髄鞘の傷害に繋がることが考えられている[18-20]。



3）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）する。FcRnは、この機序によりIgG自己抗体を含むIgGの血中濃度を維持する。



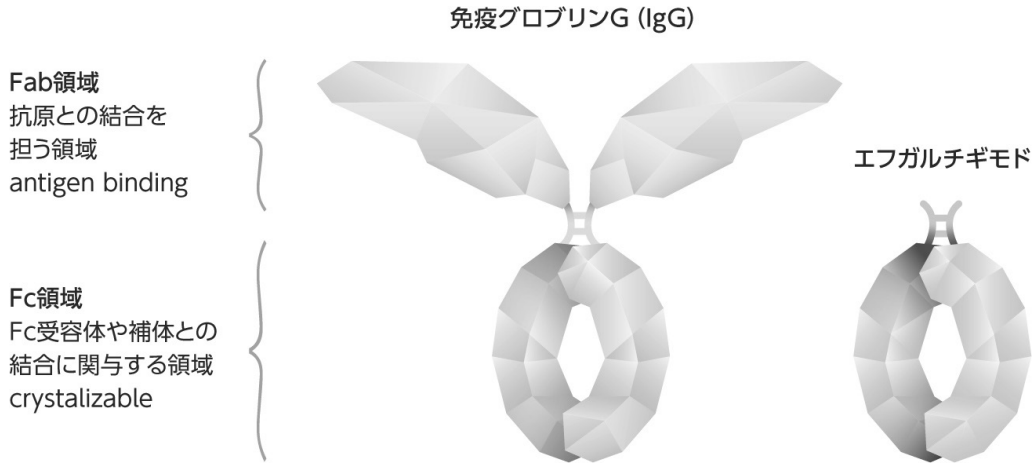
FcRnは、IgGのすべてのサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルさせる。このため、FcRnを介してリサイクルされない他のIgと比較して、IgGの$t_{1/2}$は長く（IgM、IgE、IgA及びIgDではおよそ5～6日に対して、IgGではおよそ21日）、血中IgG濃度は高値を示す[1,4,43-45]。

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

4）エフガルチギモドの作用機序

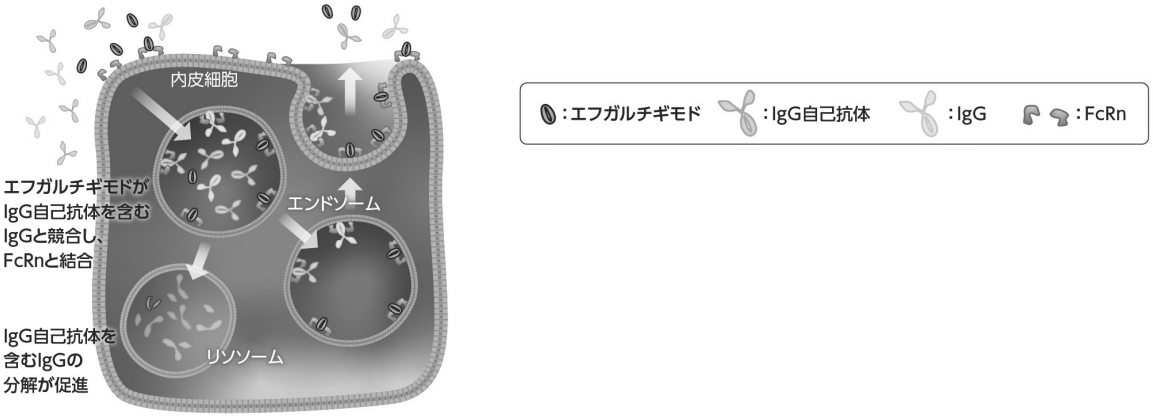
①エフガルチギモドは、ヒトIgGのFcフラグメント製剤

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ある。



②エフガルチギモドはFcRnに結合し、IgG自己抗体を含むIgGの分解を促進

エフガルチギモドは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する。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る。つまりエフガルチギモドは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濃度を減少させる[5,6]。



エフガルチギモドはFcRnと結合し、IgG自己抗体を含むIgGのリサイクルを阻害

5）ボルヒアルロニダーゼの作用機序

ボルヒアルロニダーゼは、主に真皮の結合組織の基質であるヒアルロン酸を加水分解し[46]、一過性かつ局所的に皮下組織の浸透性を増加させ、エフガルチギモドの体内への拡散及び吸収を促進させる。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

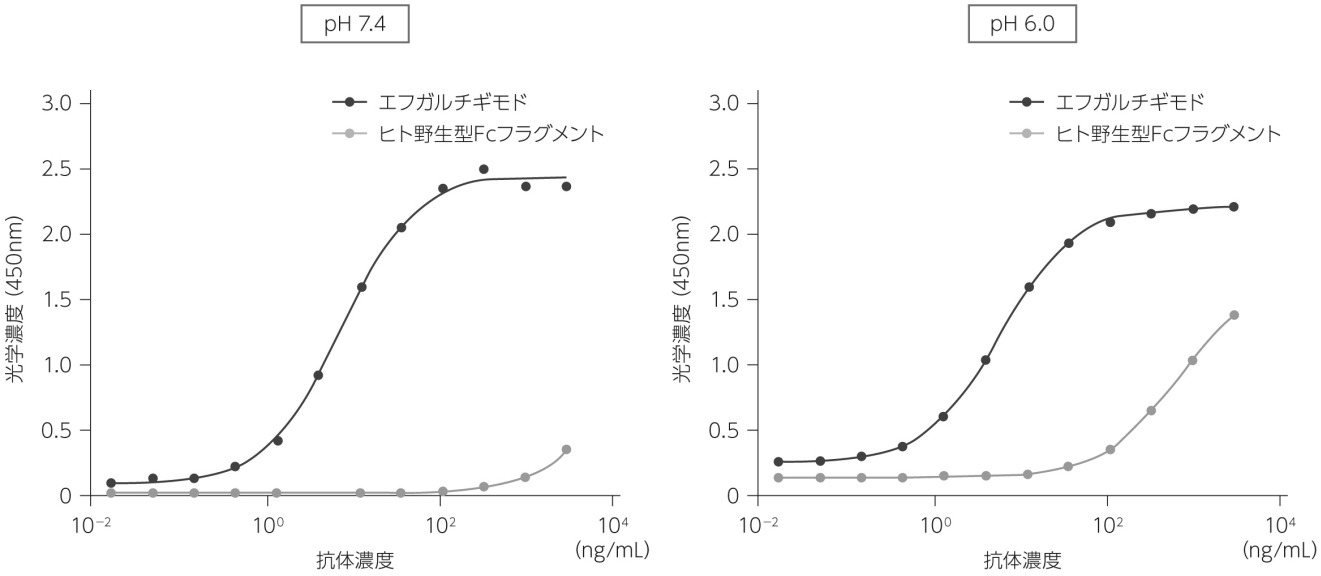
［エフガルチギモド　アルファ］

1) *in vitro* 薬理試験

①ヒトFcRnへの結合親和性[47] (*in vitro*)

中性条件下ではIgGとFcRnの親和性が低下することから、ELISAの結果においても、pH7.4でのヒト野生型Fcフラグメントと FcRnの結合はほとんど認められなかった。一方、エフガルチギモドはpH7.4でもFcRnとの結合が認められ、50%有効濃度（EC_{50}）は0.14nmol/L（7.32ng/mL）であった。pH6.0でのEC_{50}はエフガルチギモドで0.11nmol/L（6.00ng/mL）、ヒト野生型Fcフラグメントでは13.0nmol/L（651.7ng/mL）であった。

エフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントのヒト FcRnへの結合親和性（ELISA）（*in vitro*）



3回以上実験した中から典型的な結果を示す。

表面プラズモン共鳴（SPR）の結果、pH7.4、6.0でのエフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントの平衡解離定数（K_d）は下記の通りであった。

エフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントのヒト FcRnへの結合親和性（SPR）（*in vitro*）

pH	平衡解離定数（K_d）（平均値±標準偏差）	
	ヒト野生型 Fc フラグメント（nmol/L）	エフガルチギモド（nmol/L）
7.4	結合せず	8.59±1.35
6.0	28.0±6.20	0.35±0.06

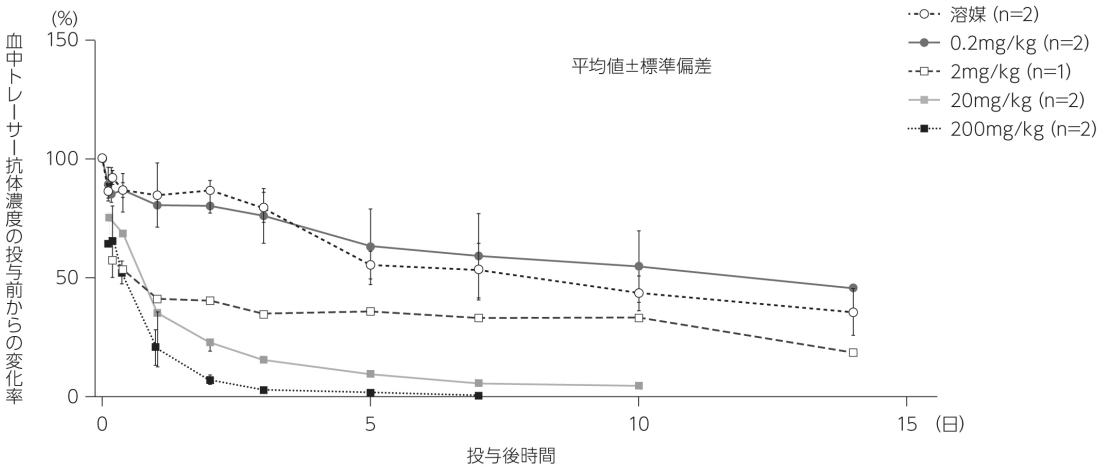
試験方法：エフガルチギモドのヒトFcRnへの結合親和性を、pH6.0及びpH7.4でELISA及びBiacoreT200™によるSPRにより測定した。ELISAでは、固相化したマキシソーププレートにビオチン化ヒトFcRnを反応させた後、0.02～3000ng/mLのエフガルチギモド又はヒト野生型Fcフラグメントを pH6.0及びpH7.4で反応させた。SPRにおいても、エフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントの pH6.0及びpH7.4でのヒトFcRnへの結合親和性を測定し、K_dを求めた。

2） *in vivo* 薬理試験

①内因性IgGに対する薬理作用[48]（単回投与）（カニクイザル）

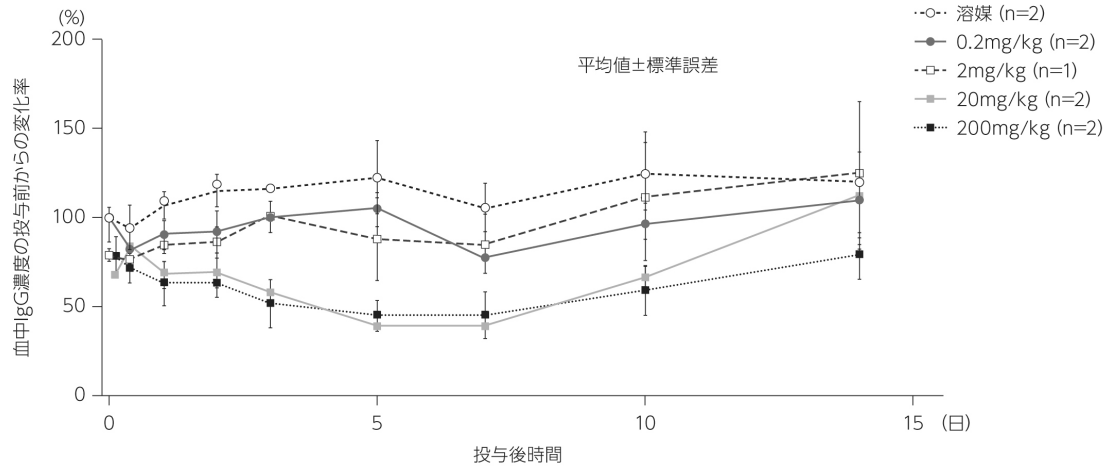
エフガルチギモドのIgG減少に対する用量範囲を決定するため、カニクイザルでGLP非適用の用量反応試験を実施した。カニクイザルに非標的結合ヒトIgG1標識抗体［FR70-hIgG1（トレーサー抗体）］を投与後、エフガルチギモドを静脈内投与したときの血中トレーサー抗体及びIgG濃度の変化率は下図の通りであった。20mg/kg群での血中IgG濃度は、投与後5日に投与前と比較して最大55%（平均値）減少した。

カニクイザルに単回持続静脈内投与したときの
血中トレーサー抗体濃度の投与前からの変化率



2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

カニクイザルに単回持続静脈内投与したときの血中IgG濃度の投与前からの変化率



2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

試験方法：雌カニクイザル（各群2例）に非標的結合ヒトIgG1標識抗体［FR70-hIgG1（トレーサー抗体）］（1mg/kg）を急速静脈内投与し、その48時間後にエフガルチギモド（0.2、2、20及び200mg/kg）又は対照として溶媒［リン酸緩衝生理食塩水（PBS）］を持続（3時間）静脈内投与した。エフガルチギモド投与前3日（Day −3：トレーサー抗体投与前）、投与前、持続静脈内投与終了直後、2、6、24、48及び72時間後、投与5、7、10、14、17、21、24及び28日後に採血した。血中トレーサー抗体及びIgG濃度をELISAで測定し、ベースライン（エフガルチギモド投与前）からの変化率を調べた。ADAが産生されたDay 17以降の血液試料については解析しなかった。

また、カニクイザルにエフガルチギモド20mg/kgを単回静脈内又は皮下投与したときの最低血清中IgG濃度（C_{min}）の平均値は、投与前の血清中総IgG濃度を100%としたとき、それぞれ42.6%又は52.0%であった。単回静脈内及び皮下投与ともに、エフガルチギモドを投与後5～7日にPD効果が最大となった。

カニクイザルにエフガルチギモド20mg/kgを
単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総IgG濃度のPDパラメータ

群	エフガルチギモド	動物	血清中総IgG濃度（投与前に対する%）		T_{min}（日）
			C_{min}	C_{min} 平均値±標準誤差	
2	20mg/kg 静脈内投与	C4	46.9	42.6±4.9	7
		C5	37.2		5
		C6	43.8		7
3	20mg/kg 皮下投与	C7	37.6	52.0±12.6	5
		C8	57.2		7
		C9	61.2		7

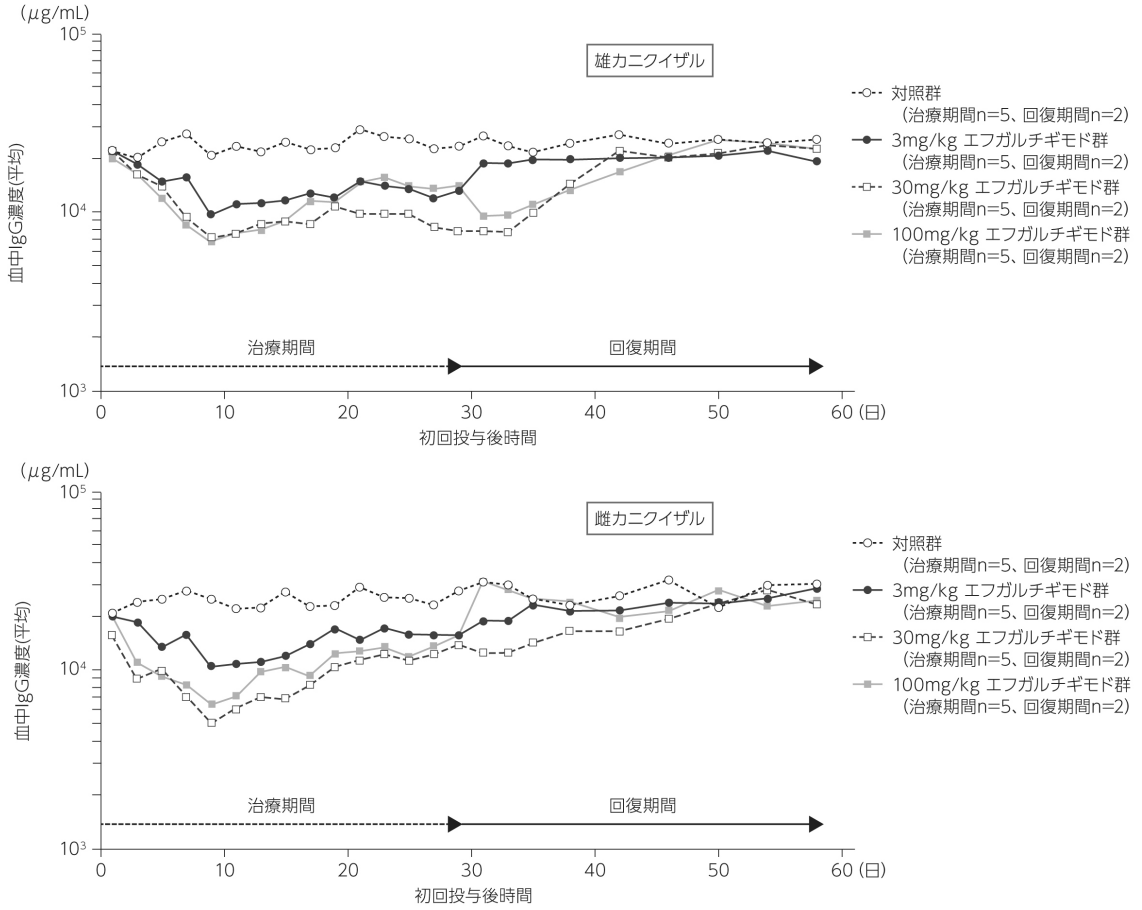
C_{min}：総IgG濃度の最低血中濃度、T_{min}：C_{min}到達時間

試験方法：カニクイザル（各群3例）に、エフガルチギモド単独20mg/kgの用量で単回静脈内投与又は、単回皮下投与した。その後1日（前投与）、1日（5分）、1日（2時間）、1日(4時間)、1日（6時間）、2日（24時間）、3日、4日、6日、8日、11日、15日、18日、22日、25日、29日にわたり4週間採血した。採血したサンプルからELISAで血清中IgG濃度を測定し、PDパラメータを算出した。

②内因性IgGに対する薬理作用[48]（4週間反復投与）（カニクイザル）

カニクイザルにエフガルチギモド（0、3、30及び100mg/kg）を2日に1回4週間反復持続（2時間）静脈内投与したとき、Day 5及びDay 15では雌雄のすべての投与群で、血中IgG濃度の減少がみられ、下記のように推移した（P≦0.01、ダネット検定）。雌雄とも、血中IgG濃度は回復期間のDay 30以降から増加し、Day 58までに回復した。

カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度推移
（2日に1回4週間反復投与）

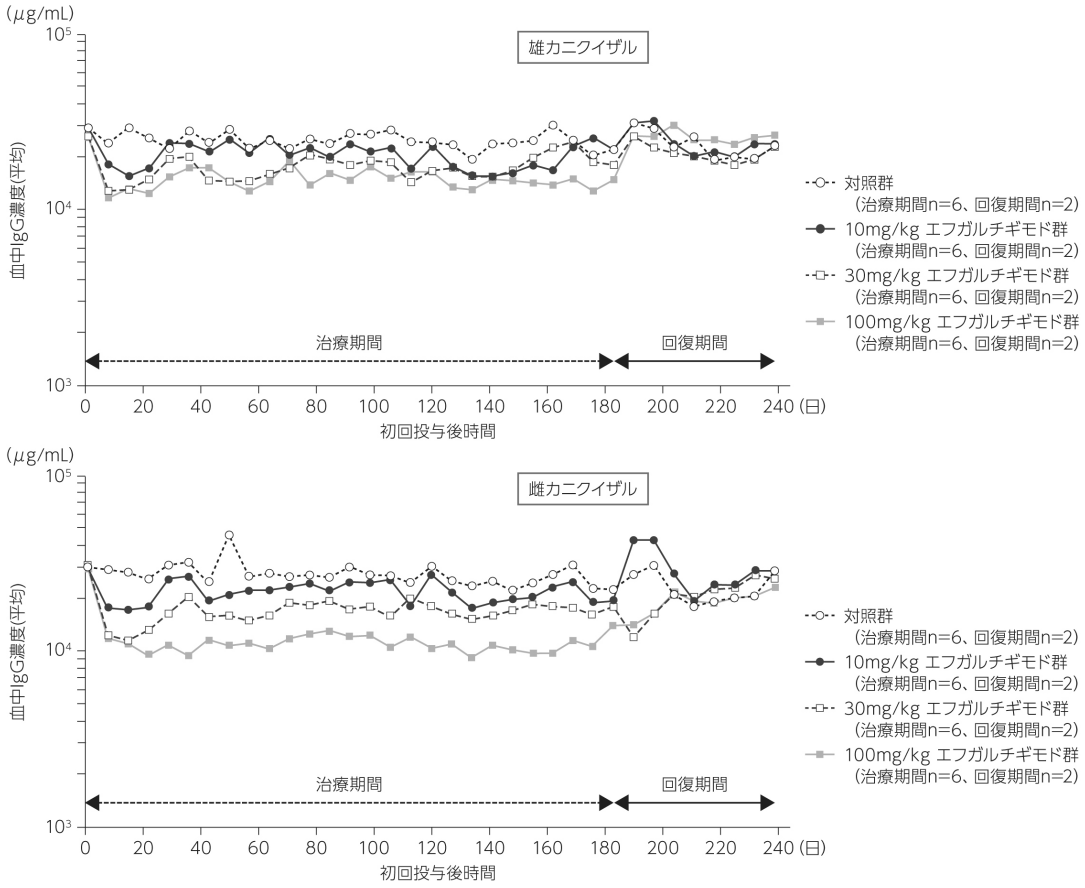


試験方法：カニクイザル（雌雄各群5例）にエフガルチギモド［0（溶媒；対照群）、3、30及び100mg/kg］を2日に1回29日間（計15回）反復持続（2時間）静脈内投与した。主要群（雌雄各群3例）のカニクイザルはDay 30の最終投与後24時間に安楽死させた。回復群（雌雄各群2例）については、その後4週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群ではDay 31、Day 33、Day 35、Day 38、Day 42、Day 46、Day 50、Day 54及びDay 58に採血し、血中IgG濃度を測定した。

・内因性IgGに対する薬理作用[48]（26週間反復投与）（カニクイザル）

カニクイザルにエフガルチギモド（0、10、30及び100mg/kg）を週1回26週間反復持続（0.5時間）静脈内投与したとき、雄の10mg/kg群を除くすべての群で、Day 8で対照群と比較して有意な血中IgG濃度の減少がみられた（P≦0.01、ダネット検定）。血中IgG濃度は10mg/kgではDay 190から、30及び100mg/kgではDay 204から増加し、8週間の回復期間終了時に回復した。

カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度推移
（週1回26週間反復投与）



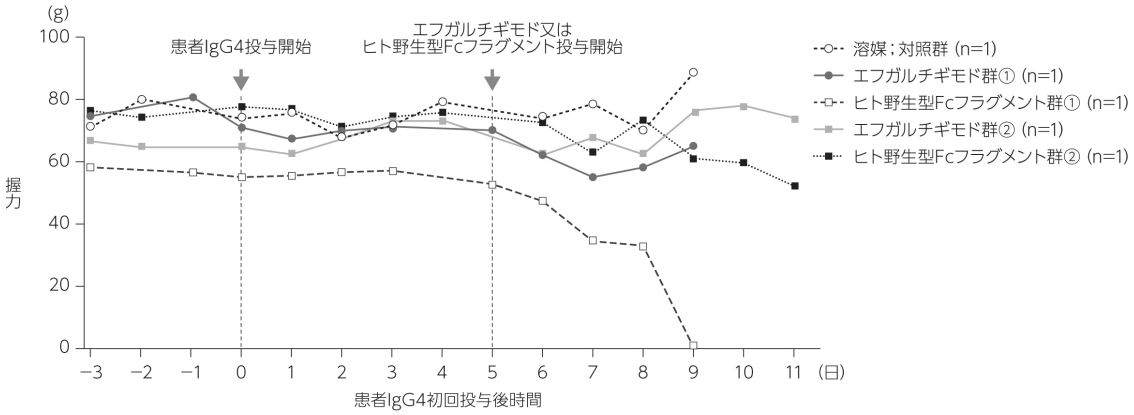
試験方法：雌雄カニクイザル（各群6例）にエフガルチギモド［0（溶媒；対照群）、10、30及び100mg/kg］を週1回26週間反復持続（0.5時間）静脈内投与した。最終投与後に、主要群（各群4例）を安楽死させた。回復群（各群2例）についてはその後8週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群では週1回採血し、血中IgG濃度を測定した。

③疾患モデル動物でのエフガルチギモドの薬理評価

・筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症（MuSK-MG）のpassive transferモデルマウスでの治療効果[49)]

MuSK-MG患者の病原性IgG4画分を投与し、重症筋無力症症状を誘発させたMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて、エフガルチギモドの治療効果を評価した。MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド0.5mg/kgを投与したときの握力の推移は下図の通りであった。

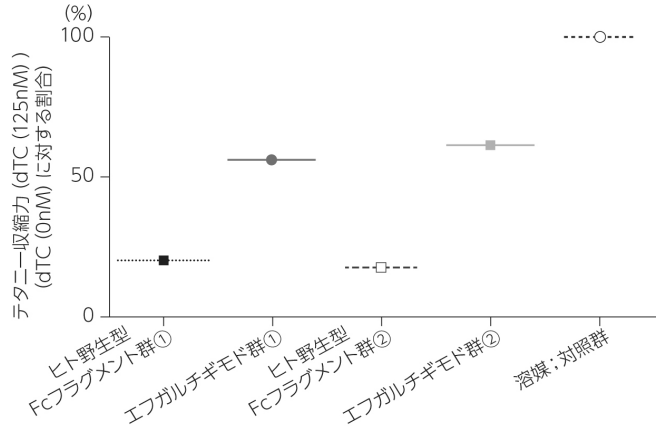
MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド（0.5mg/day）又はヒト野生型Fcフラグメントを6日間反復腹腔内投与したときの握力の機能評価



ヒト野生型Fcフラグメント群①がDay 9に重篤な症状となり安楽死させたため、対となるエフガルチギモド群①もDay 9で終了した。

試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて*ex vivo* 横隔膜筋電図試験を実施した。ヒト野生型Fcフラグメント群ではエフガルチギモド群と比較して、横隔膜に持続的な筋収縮（テタニー収縮）を誘発させたとき、AChRシグナル伝達阻害薬であるd-ツボクラリン（dTC；125nmol/L）感受性が低下した。この結果は、エフガルチギモド群において横隔膜の神経筋接合部で機能的なAChR複合体が維持されていたことを示唆している。

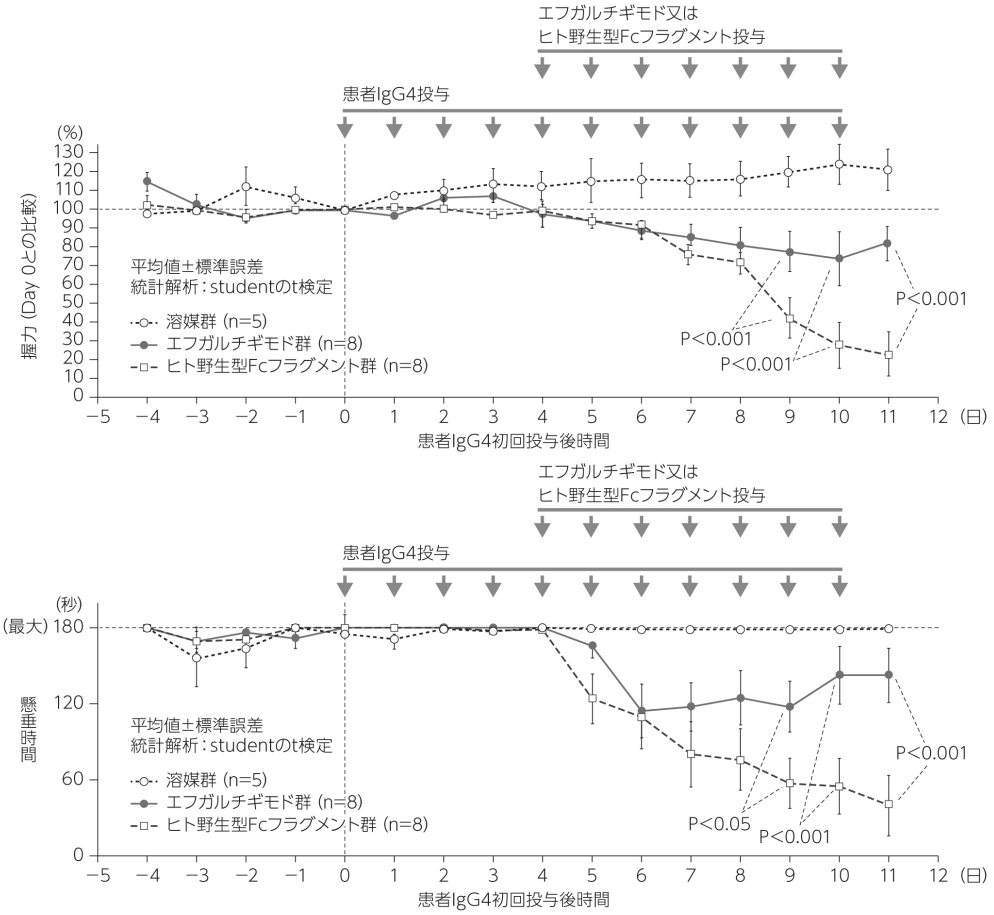
ex vivo 横隔膜筋電図試験：MuSK-MG passive transferモデルマウスにd-ツボクラリンを投与したときの横隔膜でのテタニー収縮力



試験方法：非肥満性糖尿病/重度複合免疫不全症（NOD/SCID）マウスにMuSK-MG患者の病原性IgG4画分（患者IgG4：0.15g/kg/day）を1日1回反復腹腔内投与し、マウスに重症筋無力症の疾患症状を誘発させた。病原性IgG4画分投与後5日（Day 5）に、エフガルチギモド（0.5mg/body、2例）又はアイソタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント（2例）を1日1回6日間反復腹腔内投与し、握力を測定した。健康対照群（1例）には、患者IgG4の代わりにPBSを投与した。試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて*ex vivo* 横隔膜筋電図試験を実施し、AChRシグナル伝達阻害薬であるd-ツボクラリン（dTC:125nmol/L）を投与したときの横隔膜の持続的な筋収縮（テタニー収縮）を評価した。

前述の試験と同様に、MuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び症状の進行に対するエフガルチギモドの治療効果を評価した。患者IgG4投与初日（Day 0）及びDay 11でのヒト野生型Fcフラグメント群の平均体重はそれぞれ18.4±0.5g及び14.2±0.6g並びに平均体重減少率は22.6±2.9%で、対応のあるt検定で統計学的に有意に減少した（P<0.001）。一方、エフガルチギモド群の平均体重はそれぞれ18.3±0.5g及び17.1±1.0g並びに平均体重減少率は7.0±4.6%で、統計学的に有意な減少はみられなかった（P=0.16、対応のあるt検定）。また握力及び懸垂時間測定の結果は下図の通りであった。

MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド（0.5mg/day）又はヒト野生型Fcフラグメントを7日間反復腹腔内投与したときの握力及び懸垂時間

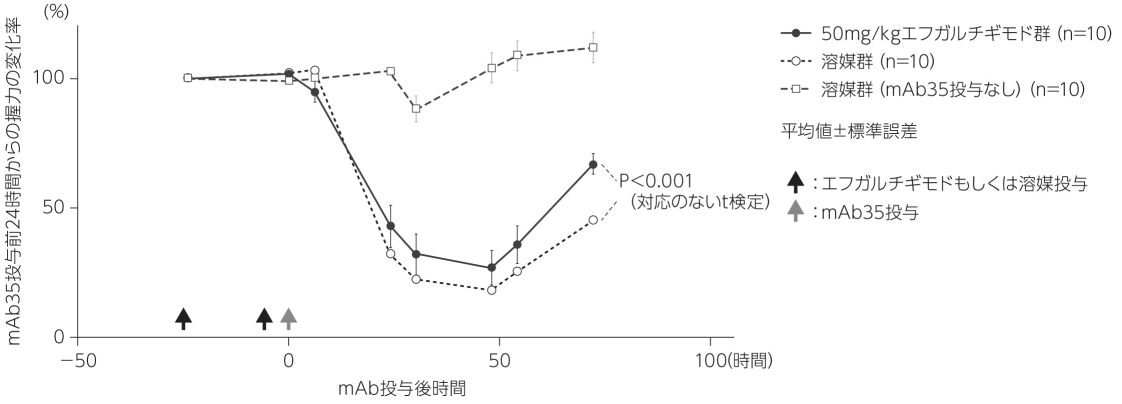


試験方法：Day 0から雌マウス（16例）に患者IgG4（0.1mg/g）を1日1回反復腹腔内投与した。Day 4以降は、マウスにエフガルチギモド（0.5mg/body、8例）又はアイソタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント（8例）を投与した。健康対照群（5例）には、PBSのみを投与した。神経筋の機能評価試験（握力及び懸垂時間測定）をDay 4からDay 11の試験終了まで毎日実施した。さらに、Day 0及びDay 11に体重を測定した。

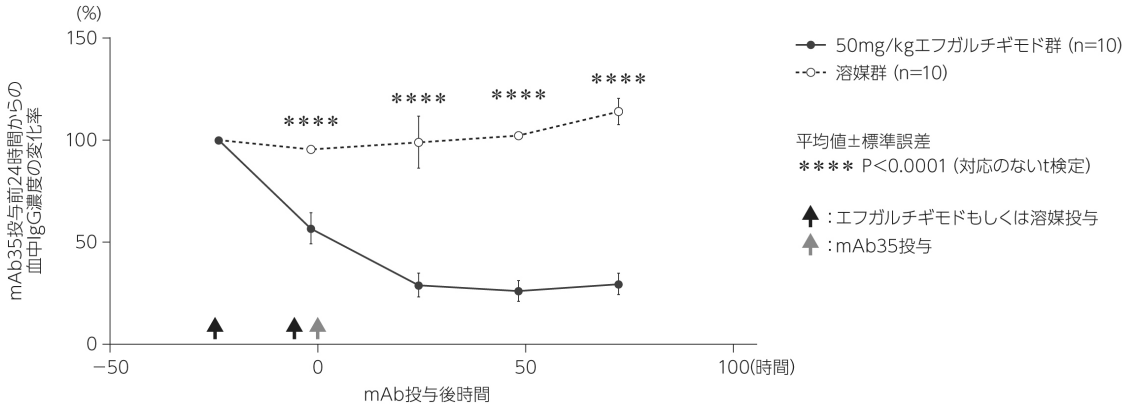
・アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症（AChR-MG）passive transferモデルラットでの効果[49)]

AChR-MG passive transferモデルラットを用いてエフガルチギモドの効果を評価した。エフガルチギモド群では溶媒群と比較して握力の有意な改善が認められた（P<0.001、対応のないt検定）。エフガルチギモド群で認められた握力の改善は内因性IgGの減少に伴って認められ、エフガルチギモドの薬理作用によるものと考えられた。

AChR-MG passive transferモデルラットにエフガルチギモド（50mg/kg）又は溶媒（PBS）を2回腹腔内投与したときのmAb35投与前24時間からの握力の変化率



AChR-MG passive transferモデルラットにエフガルチギモド（50mg/kg）又は溶媒（PBS）を2回腹腔内投与したときの血中IgG濃度のmAb35投与前24時間からの変化率



試験方法：Lewisラット（各群10例）に、ラット抗AChR抗体［mAb35（rat IgG1）］1mg/kgを腹腔内投与前2及び24時間に、エフガルチギモド（50mg/kg）又は溶媒（PBS）を腹腔内投与した。mAb35投与後に急速に握力の低下が誘発されることから、これらの薬物を予防的に投与した。mAb35投与前24時間、投与直後、投与後6、24、30、48、54及び72時間に握力測定を実施した。握力測定の評価時点とは異なる時点で採血し、薬力学を評価した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

ボルヒアルロニダーゼの拡散促進作用[50)]

ヌードマウスに 0.4%トリパンブルー色素液とともに、rHuPH20 100単位/mLを皮内投与し、色素の拡散面積を指標として投与48時間後までの拡散吸収促進作用を検討した結果、投与 0.5、1.0 及び 6.0 時間後において、溶媒対照群と比較して、rHuPH20群で統計学的に有意な拡散促進作用が認められた（$P<0.05$、対応のあるt検定）。

3）臨床における薬力学試験

①健康成人にエフガルチギモドを単回又は反復皮下投与したときのIgG濃度[23, 24)]

（外国人データ）

■単回投与：ARGX-113-1901試験

健康成人にエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg及び10mg/kgを2,000単位/mLのrHuPH20（投与量としてそれぞれ 9,091単位、15,152単位、21,212単位、又は 121単位/kg）と混合して単回皮下投与したときの総IgG濃度のベースラインからの変化率は、下図の通りであった。

最大減少に到達後、Day 57（試験終了時）までに総IgG濃度は徐々にベースライン近くまで回復した。エフガルチギモドの高用量ではより速く血清中総IgG濃度が減少し、長く持続する傾向が認められたが、総IgG濃度の平均AUECは固定皮下投与用量の範囲で用量に依存して増加した。

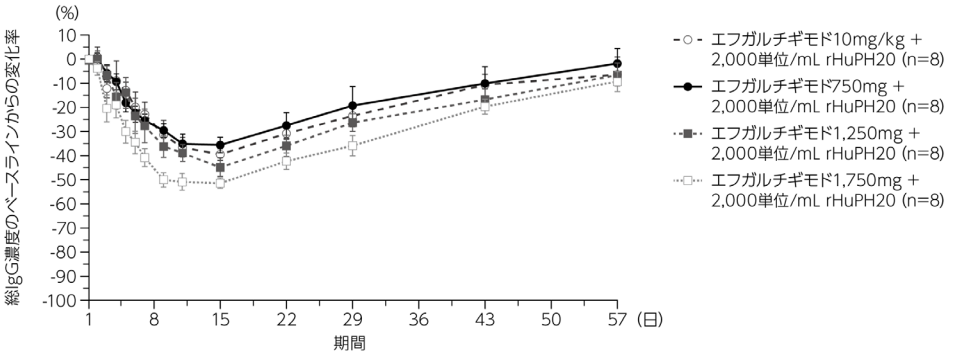
■反復投与：ARGX-113-1907試験

健康成人に皮下注製剤（エフガルチギモド1,006.5mg、rHuPH20 12,200単位）又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回反復投与したとき、総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移は点滴静注製剤群と皮下注製剤群で同様であった。

主要評価項目である4週目（最終投与 1 週間後）での総IgG濃度のベースラインからの変化率について、共分散分析（ANCOVA）の結果、非劣性マージン10%で、皮下注製剤は点滴静注製剤に対して非劣性であった。4週目での総IgG濃度のベースラインからの変化率について、2つの投与群の最小二乗平均値の差［（本剤）−（点滴静注製剤）］は1.20%（95%信頼区間：−2.24, 4.64）であった。95%信頼区間の下限値は−2.24%で、事前規定した非劣性マージン10%（−10%）より高く、3%のマージンで非劣性であることを示している。

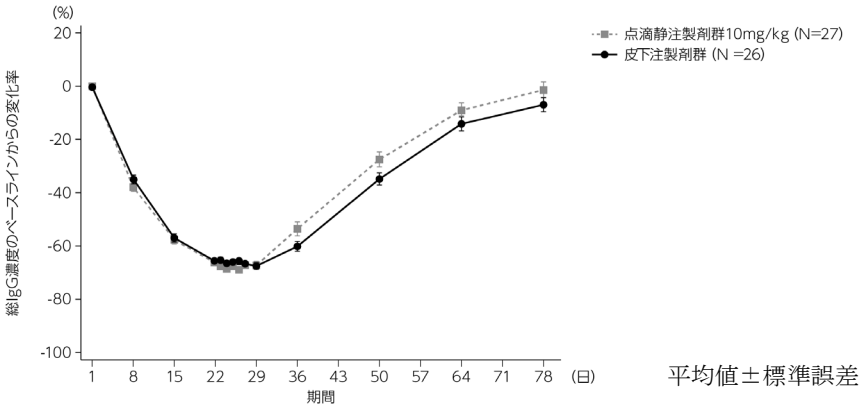
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

健康成人にエフガルチギモド各投与量をrHuPH20と混合して単回皮下投与したときの
総IgG濃度のベースラインからの変化率
（ARGX-113-1901）



平均値±標準誤差

健康成人に皮下注製剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの
総IgG濃度のベースラインからの変化率
（ARGX-113-1907）



平均値±標準誤差

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。
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）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」
用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

②健康成人にエフガルチギモドを単回又は反復皮下投与したときのサブタイプ別IgG濃度[23,24]（外国人データ）

■単回投与：ARGX-113-1901試験

健康成人にエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg及び10mg/kgを2,000単位/mLのrHuPH20（投与量としてそれぞれ9,091単位、15,152単位、21,212単位、又は121単位/kg）と混合して単回皮下投与したときのベースラインに対する各IgGサブタイプの血中濃度の変化率は下表の通りであった。IgGサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4）は、同様の減少の推移を示した。

■反復投与：ARGX-113-1907試験

健康成人に皮下注製剤（エフガルチギモド1,006.5mg、rHuPH20 12,200単位）又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回反復投与したときのIgGサブタイプ別血中濃度のベースラインに対する変化率は下表の通りであった。
IgGサブタイプの減少率の推移は、皮下注製剤群と点滴静注製剤群で同様であった。

健康成人にエフガルチギモド各投与量をrHuPH20と混合して単回皮下投与したときのIgGサブタイプ別血中濃度のベースラインに対する変化率（ARGX-113-1901）

投与量	平均値（標準誤差）			
	総IgG1	総IgG2	総IgG3	総IgG4
750mg	40.3（2.37）	30.3（2.12）	44.0（2.40）	29.1（2.55）
1,250mg	50.7（3.15）	37.3（4.14）	54.0（2.51）	35.8（1.70）
1,750mg	57.0（1.80）	42.3（1.31）	61.0（1.20）	41.4（4.07）
10mg/kg	38.6（2.19）	25.0（2.58）	43.7（2.51）	25.1（2.51）

健康成人に皮下注製剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときのIgGサブタイプ別血中濃度のベースラインに対する変化率（ARGX-113-1907）

投与量	平均値（標準誤差）			
	総IgG1	総IgG2	総IgG3	総IgG4
点滴静注製剤群 10mg/kg q7d	72.9（1.4）	65.3（1.8）	73.1（1.8）	58.5（2.0）
皮下注製剤群 1,006.5mg q7d	72.7（1.4）	64.3（1.8）	74.1（1.1）	60.3（2.1）

q7d：1週間ごと

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」

用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

③全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性全身型重症筋無力症患者）における4週目（最終投与1週間後）での総IgG濃度のベースラインからの変化率[26, 52)]

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）において、抗AChR抗体陽性及び陰性全身型重症筋無力症患者に本剤※又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回反復投与する治療サイクルを1回実施後の4週目（最終投与1週間後）での総IgG濃度のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、本剤群で−66.4%（95%信頼区間：−68.91, −63.86）、点滴静注製剤群で−62.2%（95%信頼区間： −64.67, −59.72）であった。投与群間（本剤群と点滴静注製剤群）での総IgG濃度のベースラインからの変化率の最小二乗平均差は−4.2%（95%信頼区間：−7.73, −0.66）であり、信頼区間の上限値（−0.66%）は事前規定した非劣性マージンである10%より低かった（下表）。

また、全体集団における総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移は下図の通りであった。本剤又は点滴静注製剤10mg/kgの1回目投与後1週間の時点で、総IgG濃度は同程度減少し、ベースラインからの平均減少率はそれぞれ40.1%及び39.6%であった。総IgG濃度は続く投与で更に減少し、4週目（最終投与1週間後）で総IgG濃度の最大の減少を示した。以後、両投与群で、総IgG濃度は緩やかに増加し、観察期間の終了時である10週目（試験終了時）までにベースラインまで回復した。

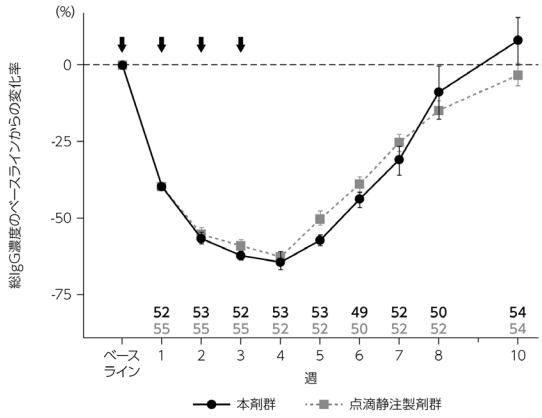
※：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの全体集団（mITT）における４週目（最終投与1週間後）での総IgG濃度のベースラインからの変化率
（ARGX-113-2001）

投与集団	本剤群			点滴静注製剤群			本剤群vs点滴静注製剤群		
	N	最小二乗平均	95%信頼区間	N	最小二乗平均	95%信頼区間	最小二乗平均差	95%信頼区間	p値
全体集団	50	−66.4	−68.91, −63.86	52	−62.2	−64.67, −59.72	−4.2	−7.73, −0.66	<0.0001

※投与群を要因、ベースラインの総IgG濃度を共変量としたANCOVAによる解析

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの
全体集団における総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移
（ARGX-113-2001）



平均値±標準誤差

※矢印は投与時点を示す。

（注）本剤の「全身型重症筋無力症」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）」

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

④全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性全身型重症筋無力症患者）でのサブタイプ別IgG濃度[51)]

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）において、抗AChR抗体陽性及び陰性全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの総IgG濃度及びサブタイプ別IgG濃度の変化率の推移は、本剤群と点滴静注製剤群で同様であった。

⑤全身型重症筋無力症患者のサイクル間での総IgG濃度の変化率の推移[53)]（2022年1月12日データカットオフ時点）

国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-2002）において、全身型重症筋無力症患者に本剤※を反復皮下投与した際の4週目での総IgG濃度の試験ベースラインからの減少率はサイクル間で同程度であった[Cycle 1：63.5% (SE=0.87)、Cycle 2：62.2% (SE=1.06)、Cycle 3：58.1% (SE=2.38)]。

また、抗AChR抗体陽性集団及び抗AChR抗体陰性集団における、試験ベースラインと比較した総IgG濃度の試験ベースラインからの減少率は下表の通りであり、サイクル間で同程度であった。

※：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位

全身型重症筋無力症患者に本剤を反復皮下投与したときの抗AChR抗体陽性／陰性別での総IgG濃度のサイクル別試験開始時ベースラインからの減少率の推移（ARGX-113-2002）

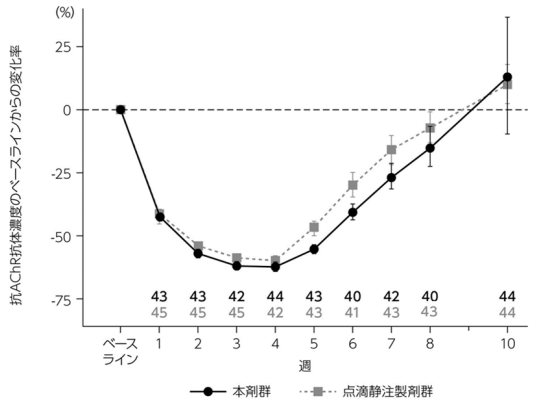
	抗 AChR 抗体陽性		抗 AChR 抗体陰性	
	n	平均（標準誤差）	n	平均（標準誤差）
Week 4 での減少率（%）				
Cycle 1	106	63.4（1.04）	30	64.0（1.53）
Cycle 2	74	61.9（1.23）	20	63.2（2.06）
Cycle 3	43	60.1（1.82）	14	51.9（7.89）

⑥全身型重症筋無力症患者の抗AChR抗体濃度のベースラインからの変化率[51)]

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）で、抗AChR抗体濃度のベースラインからの変化率の推移は下図の通りであった。

抗AChR抗体濃度のベースラインから4週目（最終投与1週間後）までの変化率に対するANCOVAに基づいて、非劣性マージン10%で、本剤は点滴静注製剤に対して非劣性であった（p<0.0001）。4週目での抗AChR抗体濃度のベースラインからの変化率の最小二乗平均推定値は、本剤群で−62.2%（95%信頼区間：−65.64, −58.75）、点滴静注製剤群で−59.7%（95%信頼区間：−63.20, −56.15）であった。2つの投与群（本剤群と点滴静注製剤群）間における４週目での抗AChR抗体濃度のベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差は、−2.5%（95%信頼区間：−7.45, 2.41）であった。信頼区間の上限（2.41%）は事前規定した非劣性マージン10%より低かった。

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときのAChR抗体陽性集団における抗AChR抗体濃度のベースラインからの変化率の推移（ARGX-113-2001）



平均値±標準誤差

⑦全身型重症筋無力症患者におけるサイクル間での抗AChR抗体濃度の変化率の推移[53)]（2022年1月12日データカットオフ時点）

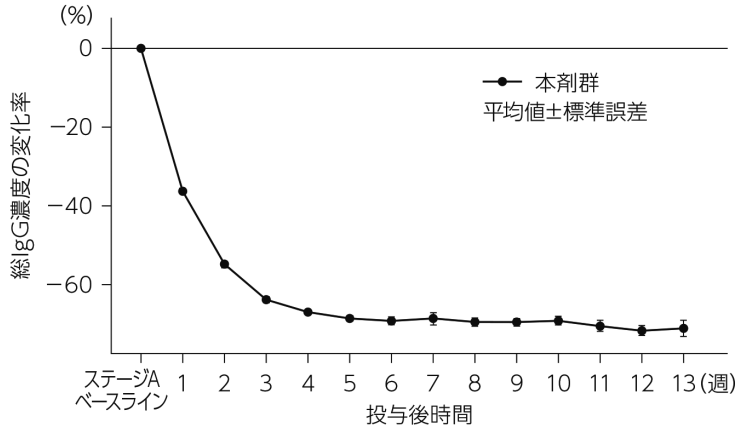
国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-2002）において、全身型重症筋無力症患者に本剤を反復皮下投与した際の抗AChR抗体濃度のベースラインからの変化率は、総IgG濃度のベースラインからの変化率と同様であった。抗AChR抗体陽性集団ではCycle 1の4週目での抗AChR抗体濃度の平均減少率（標準誤差）は58.3（2.65）%であった。試験ベースラインからの抗AChR抗体濃度の減少率は、サイクル間で一貫していた[Cycle 2：57.5 (2.59) %、Cycle 3：60.3(2.90) %]。

⑧慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者における総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移[54)]

国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）において、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤※を週1回反復皮下投与したときの総IgG濃度はステージAの最初の4回の投与で減少し、最大減少に達した。その後、総IgG濃度の平均変化率（標準誤差）はステージA及びステージB（本剤群）を通して−66.8%（1.90）～−71.6%（1.24）の範囲であった。ステージBでプラセボ群に割り付けられた患者では、総IgG濃度は8週目までにベースラインに戻った（ベースラインと比較して約10%の減少）。

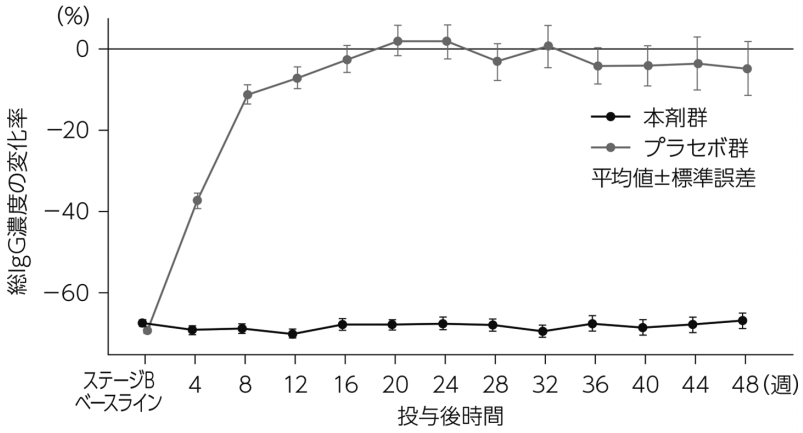
※：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復投与したときの
総IgG濃度のステージAベースラインからの変化率の推移
（ARGX-113-1802ステージA）



本剤群 (n)	316	294	285	254	254	141	118	104	84	71	54	43	24	11
平均値 (%)		-36.1	-54.8	-63.8	-66.9	-68.5	-69.1	-68.6	-69.4	-69.5	-69.1	-70.4	-71.6	-71.1

本剤投与により臨床的改善が認められた慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に
本剤又はプラセボを反復投与したときの
総IgG濃度のステージAベースラインからの変化率の推移
(ARGX-113-1802ステージB)



本剤群 (n)	106	96	90	74	65	57	50	45	37	35	35	32	30
平均値(%)	−67.4	−69.1	−68.7	−70.0	−67.7	−67.8	−67.5	−67.9	−69.4	−67.5	−68.5	−67.8	−66.8
プラセボ群 (n)	110	104	63	52	45	41	34	31	27	23	23	18	16
平均値(%)	−69.1	−37.3	−11.2	−7.1	−2.5	2.0	1.7	−3.2	0.6	−4.1	−4.2	−3.6	−4.8

(注) 本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。

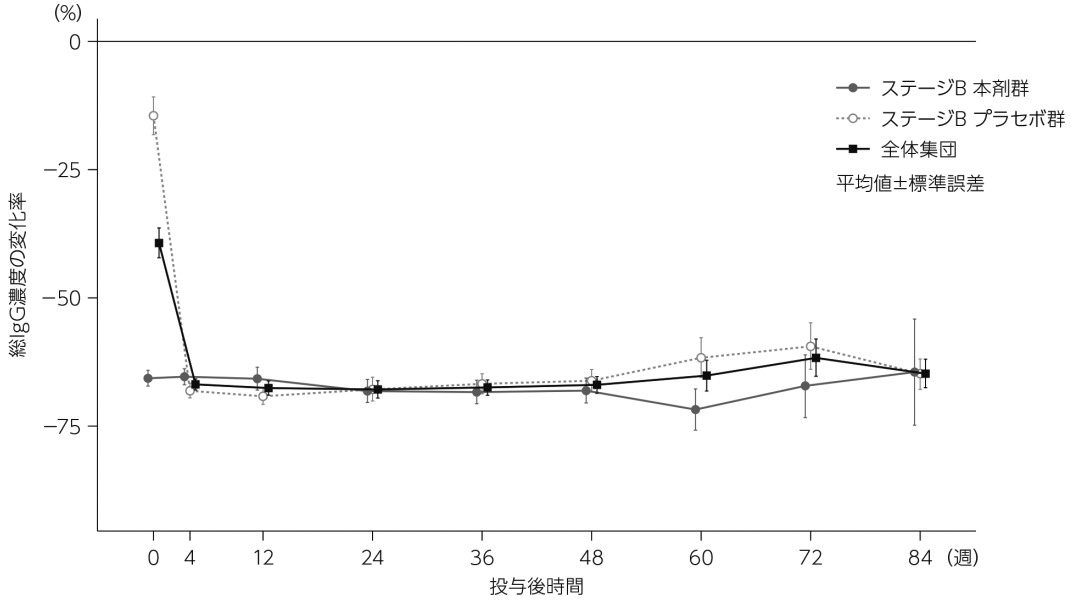
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

⑨慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者における総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移（2023年4月14日データカットオフ時点）[55)]

国際共同第Ⅱ相継続投与試験（ARGX-113-1902）において、先行試験（ARGX-113-1802）から移行した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤※1を週1回反復皮下投与したときの総IgG濃度は一貫して減少していた。総IgG濃度のARGX-113-1802試験ステージAベースラインからの平均減少率は、ステージB本剤群※2とステージBプラセボ群※3で、4週目以降同様の推移を示し、4週から48週までの平均変化率（標準誤差）は全体集団で−63.1%（3.50）～−66.4%（1.67）の範囲であった。

※1：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位
※2：ARGX-113-1802試験のステージA及びステージBで本剤を投与された患者
※3：ARGX-113-1802試験のステージAで本剤を投与され、ステージBでプラセボを投与された患者

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときの総IgG濃度のARGX-113-1802ステージAベースラインからの変化率の推移（ARGX-113-1902）



ステージB 本剤群 (n)	64	50	48	26	23	19	8	5	2
ステージB プラセボ群 (n)	75	58	53	43	28	24	15	12	9
全体集団 (n)	145	109	101	69	51	43	23	17	11

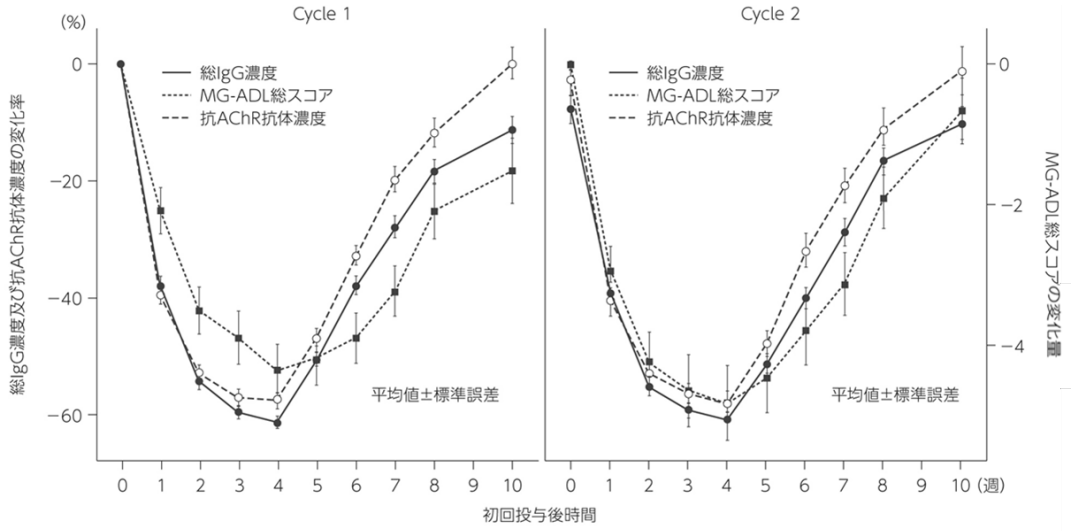
（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

(3) 作用発現時間・持続時間

MG-ADL総スコアのサイクル別変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率の推移[52,56]
（抗AChR抗体陽性患者；外国人データを含む）

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、抗AChR抗体陽性患者に点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回1時間かけて静脈内投与したときのMG-ADL総スコア、総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の経時的推移は、下図の通りであった。

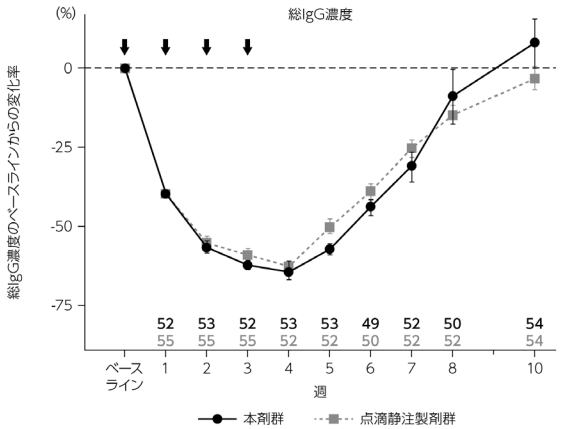
抗AChR抗体陽性患者に点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの
MG-ADL総スコアのサイクル別変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率
（ARGX-113-1704）



総IgG濃度 (n)	65	63	63	63	61	63	62	63	54	51	50	50	49	46	49	47	48	45	43
MG-ADL総スコア (n)	65	65	64	63	61	63	62	63	54	51	51	51	50	47	49	47	48	46	43
抗AChR抗体濃度 (n)	64	63	63	63	61	63	62	63	53	51	50	50	49	46	49	47	46	46	43

また、国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）において、本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回投与したときの総IgG濃度の推移は、下図の通りであった。本剤群、点滴静注製剤群いずれにおいても、総IgG濃度は減少した。

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの
総IgG濃度のベースラインからの変化率
（ARGX-113-2001）



本剤群	52	53	52	53	53	49	52	50	54
点滴静注製剤群	55	55	55	52	52	50	52	52	54
週	1	2	3	4	5	6	7	8	10

平均値±標準誤差

※矢印は投与時点を示す。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

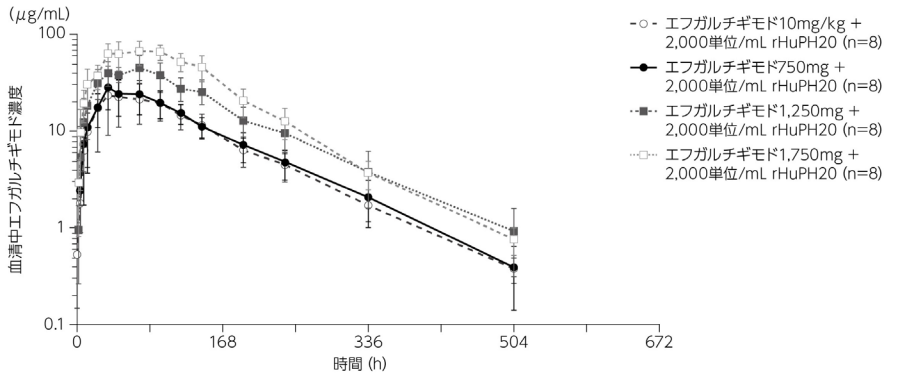
1) 単回投与時の薬物動態[57)]［健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）］

健康成人32例に2,000単位/mLのrHuPH20（投与量としてそれぞれ 9,091単位、15,152単位、21,212単位、又は121単位/kg）と混合したエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg及び10mg/kgを単回皮下投与したとき、エフガルチギモドの血清中濃度は増加し、Day 2とDay 5の間で1つ以上のピークからなるプラトーに到達した。プラトーに到達した後、血清中エフガルチギモド濃度は徐々に減少した。rHuPH20と混合して固定皮下投与用量で投与したときのエフガルチギモドの平均血清中濃度推移は、用量依存的な増加を示した。体重あたりの用量10mg/kgの皮下投与での平均血清中濃度推移は、固定用量750mgと同程度であった。

エフガルチギモドを750mgから1,750mgまでの固定用量でrHuPH20と混合して皮下投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）及び$AUC_{0\text{-}inf}$は用量の増加に伴って増加し、平均（標準偏差）C_{max}は31.1（10.7）μg/mLから78.4（10.2）μg/mL、平均（標準偏差）$AUC_{0\text{-}inf}$は3,947（1,071）μg·h/mLから11,195（1,335）μg·h/mLであった。C_{max}到達時間（t_{max}）の中央値は、用量750mg及び1,250mg（36時間）と比較して、最高用量1,750mg（84時間）では遅延した。見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は63.8～74.9時間であった。見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積は、皮下投与用量の増加に伴って減少し、範囲はそれぞれ0.204～0.158L/h及び21.9～14.6Lであった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

健康成人にエフガルチギモド各投与量をrHuPH20と混合して単回皮下投与したときの血清中エフガルチギモド濃度推移



平均値±標準偏差

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」

用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉

通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

健康成人にエフガルチギモド各投与量をrHuPH20と混合して単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（例数）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg·h/mL）	$AUC_{0\text{-}inf}$（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（/F）（L/h）	Vz（/F）（L）
750mg（n=8）	31.1（10.7）	35.99（11.99-95.99）	3,859（1,085）	3,947（1,071）	74.9（10.6）	0.204（0.0576）	21.9（6.58）
1,250mg（n=8）	51.4（10.7）	36.01（23.99-71.99）	7,330（1,676）	7,420（1,686）	73.0（10.3）	0.177（0.0399）	18.5（4.21）
1,750mg（n=8）	78.4（10.2）	84.00（36.00-143.99）	11,124（1,326）	11,195（1,335）	63.8（2.77）	0.158（0.0189）	14.6（1.97）
10mg/kg（n=8）	25.6（12.9）	59.99（35.99-95.99）	3,575（1,199）	3,632（1,185）	77.6（6.83）	0.242（0.0951）	27.3（11.4）

値は、t_{max}は中央値（最小値-最大値）、他は算術平均（標準偏差）で表示。

CL(/F)：（見かけの）全身クリアランス、Vz(/F)：（見かけの）分布容積

また、エフガルチギモド10mg/kgを単回皮下投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$はrHuPH20の非混合時（ARGX-113-1702）と比較して、混合時に若干高かった。rHuPH20と混合したとき、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$の平均（標準偏差）はそれぞれ25.6（12.9）μg/mL及び3,632（1,185）μg·h/mLであり、非混合時では、それぞれ19.4（9.99）μg/mL及び3,260（1,470）μg·h/mLであった。t_{max}の中央値はrHuPH20混合時に早く到達したが、個人ごとの値は重なり合っていた。皮下投与したときの消失半減期はrHuPH20の混合時と非混合時で同程度であった。ベースラインからの総IgG濃度の減少はDay 15に最大に到達し、平均（標準誤差）最大減少率はrHuPH20混合時で39.5（2.47）%、非混合時で35.3（3.45）%であった。以上の結果より、rHuPH20のエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響は小さく、総IgG濃度の減少への影響は認められなかった。

健康成人にエフガルチギモド10mg/kgを2,000単位/mLのrHuPH20と非混合又は混合して単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

2,000単位/mL rHuPH20	投与量（例数）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}inf}$（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
非混合（ARGX-113-1702）	10mg/kg（n=8）	19.4（9.99）	107.60（71.07-120.18）	3,260（1,470）	76.3（14.2）
混合（ARGX-113-1901）	10mg/kg（n=8）	25.6（12.9）	59.99（35.99-95.99）	3,632（1,185）	77.6（6.83）

値は、t_{max}は中央値（最小値-最大値）、他は算術平均（標準偏差）で表示。

（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」

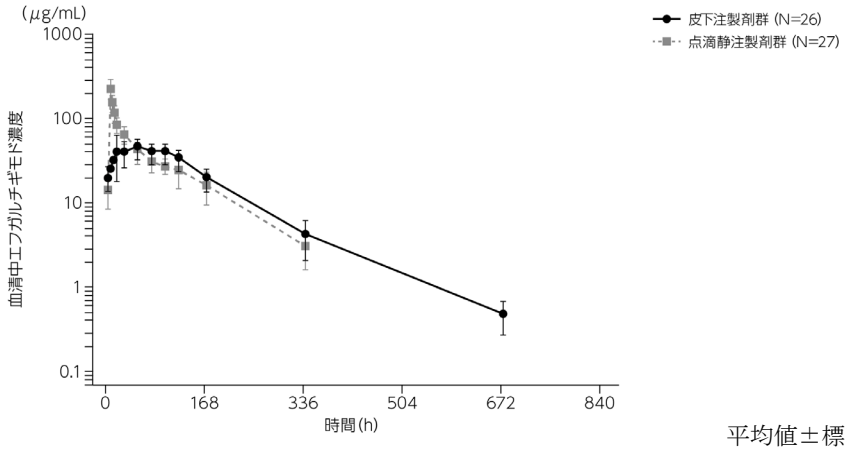
用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

2）反復投与時の薬物動態

①反復投与時の薬物動態[58]［健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1907）］

健康成人54例に皮下注製剤（エフガルチギモド1,006.5mg、rHuPH20 12,200単位）又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回皮下又は静脈内投与するサイクルを1回行い、皮下注製剤と点滴静注製剤の薬物動態を比較検討した。4回目投与後の血清中エフガルチギモド濃度推移は下図の通りであった。

健康成人に皮下注製剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの
4回目投与後の血清中エフガルチギモド濃度推移



平均値±標準偏差

皮下注製剤の4回目投与後のt_{max}の中央値は48時間で、個々の値は8～96時間の範囲であり、皮下投与後に吸収相が持続することが示唆された。投与前の血清中エフガルチギモド濃度実測値（C_{trough}）及び4回目の皮下投与後のC_{max}の平均（標準偏差）はそれぞれ19.3（5.56）μg/mL及び50.1（21.2）μg/mLであった。点滴静注製剤10mg/kg投与と比較して、皮下注製剤投与後では、4回目のエフガルチギモド投与後のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}168h}$の平均値は、それぞれ約80%及び15%低く、C_{trough}は最大50%高かった。
C_{trough}実測値の結果と同様に、皮下注製剤投与後の経時的な蓄積はほとんど認められなかった。

健康成人に皮下注製剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときのエフガルチギモド薬物動態パラメータの要約統計量

		皮下注製剤		点滴静注製剤10mg/kg	
		n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
Day 1	C_{trough} (μg/mL)	26	15.5（4.33）	27	9.41（3.33）
Day 8	C_{trough} (μg/mL)	23	19.1（5.25）	27	12.7（4.64）
Day 15	C_{trough} (μg/mL)	26	19.8（6.09）	27	13.8（5.43）
Day 22	C_{trough} (μg/mL)	25	19.3（5.56）	26	16.2（6.74）
	C_{max} (μg/mL)	25	50.1（21.2）	26	226（66.1）
	t_{max} (h)	25	48.00（8.00-96.02）	26	1.01（1.00-4.00）
	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	25	5,841（1,506）	26	6,918（1,388）
	CL（/F） (L/h)	25	0.182（0.0434）	26	0.115（0.0250）
	$t_{1/2}$ (h)	24	80.7（14.3）	26	112（134）[a]

値は、t_{max}は中央値（最小値-最大値）、他は算術平均（標準偏差）で表示。
CL(/F)：（見かけの）全身クリアランス
a 静脈内投与における平均値は一つの観測値の影響を大きく受けた。皮下注製剤と点滴静注製剤の$t_{1/2}$の中央値はそれぞれ、82.7、78.7（h）であった。

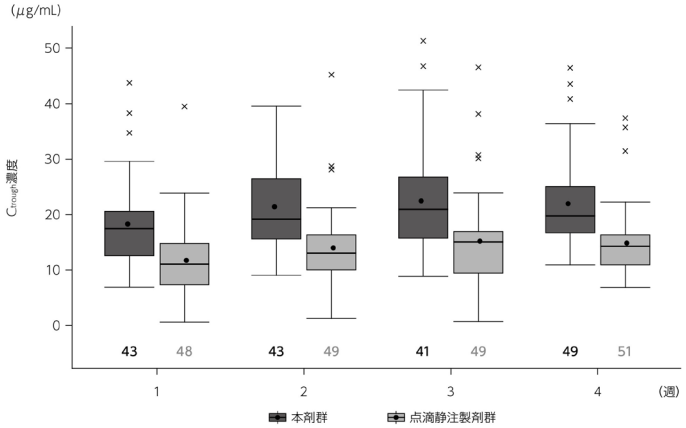
（注）本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。
効能又は効果：「○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」
用法及び用量：「〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

②全身型重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験[59]（ARGX-113-2001）

全身型重症筋無力症患者110※例に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回反復投与したときのエフガルチギモドのC_{trough}は下図の通りであった。点滴静注製剤10mg/kgと比較して、本剤を投与後の各C_{trough}は50～60%高かった。本剤投与後のC_{trough}の平均（標準偏差）は、18.3（8.05）μg/mLから22.5（9.61）μg/mLの範囲であった。

※計111例の患者を組み入れ、本剤群に55例、点滴静注製剤群に56例がランダム化されたが、安全性解析対象集団（SAF）、ITT集団及びmITT集団はいずれも110例（各群55例）であった。

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときのエフガルチギモド血中濃度のトラフ値（C_{trough}）



C_{trough}：1週目、2週目、3週目の投与開始前と3週目の最終投与1週間後の血中濃度（4週目）

※ 実線は中央値。黒丸は算術平均値、ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲（IQR）の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。×は外れ値を示す。点滴静注製剤群の1例の1週目のC_{trough}値は236μg/mLであり図示していない。

（注）本剤の「全身型重症筋無力症」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）」

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

③全身型重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験[60]（ARGX-113-2002（2022年1月12日データカットオフ時点））

全身型重症筋無力症患者178例に患者が受けているgMG療法との併用で、本剤を1週間間隔で計4回反復投与し、薬物動態評価用採血を各治療サイクルの4週目（最終投与1週間後）に実施した。４週目でのC_{trough}はCycle 1、Cycle 2及びCycle 3の間で同程度であった。

全身型重症筋無力症患者に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

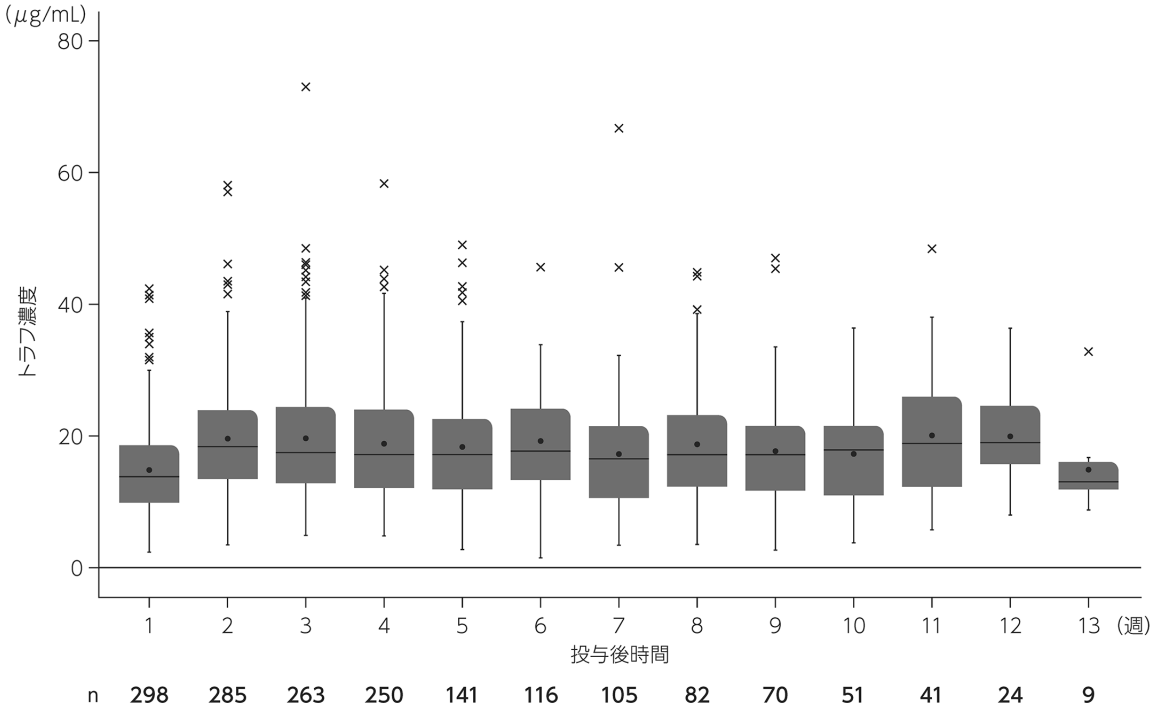
4週目（最終投与1週間後）		n	平均値（標準偏差）
C_{trough}（μg/mL）	Cycle 1	116	21.5（8.17）
	Cycle 2	86	20.3（7.57）
	Cycle 3	52	21.9（10.7）

④慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした第Ⅱ相試験[61]（ARGX-113-1802）

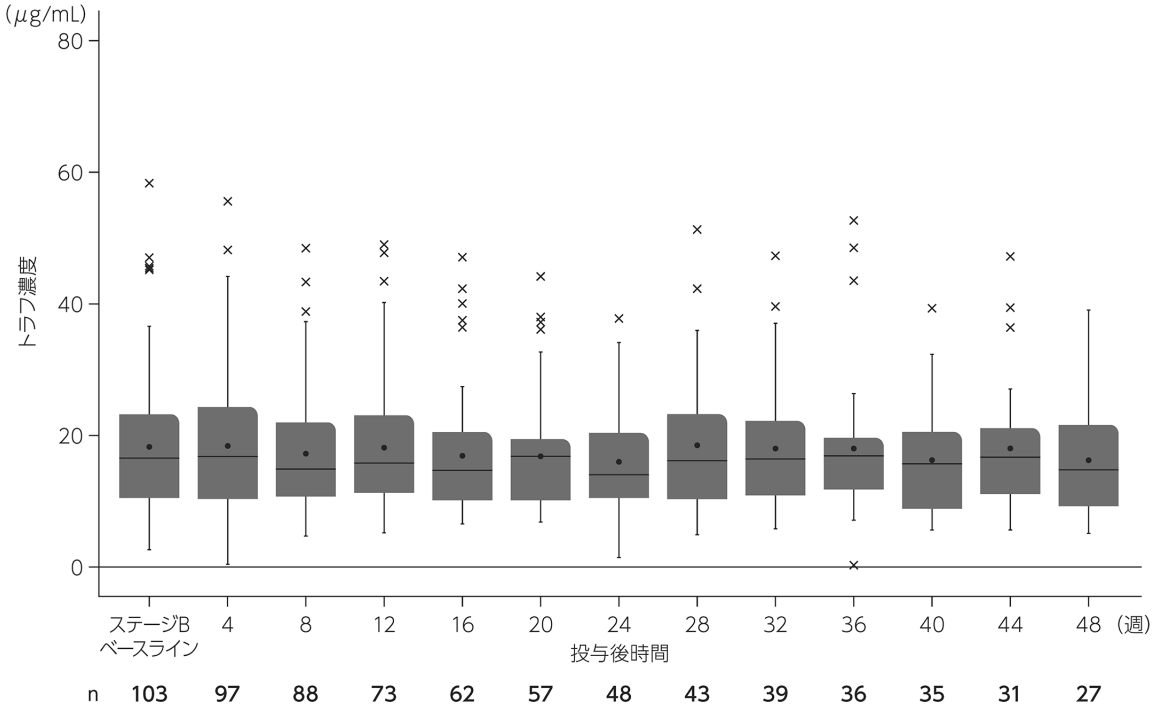
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者（ステージA：321例、ステージB：111例）に本剤※を週1回反復皮下投与したときのエフガルチギモド血中濃度のトラフ値（C_{trough}）の推移は、下図の通りであった。本剤の投与開始2週後からステージA及びステージBの合計投与期間（60週間）のC_{trough}の平均値（標準偏差）は14.9（7.24）μg/mL～20.1（9.64）μg/mLの範囲であった。ステージBでプラセボ群に割り付けられた患者では、エフガルチギモド血中濃度の平均値（標準偏差）が4週間以内に0.267（0.365）μg/mLまで減少し、その後定量限界（0.200μg/mL）未満に減少した。

※：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときのエフガルチギモドのC_{trough}の推移（ステージA）



慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときの
エフガルチギモドのC_{trough}の推移
（ステージB）



C_{trough}：次回の投与開始直前に測定された血中濃度
注：実線は中央値、●は平均値、×は外れ値を示す。ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲（IQR）の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。

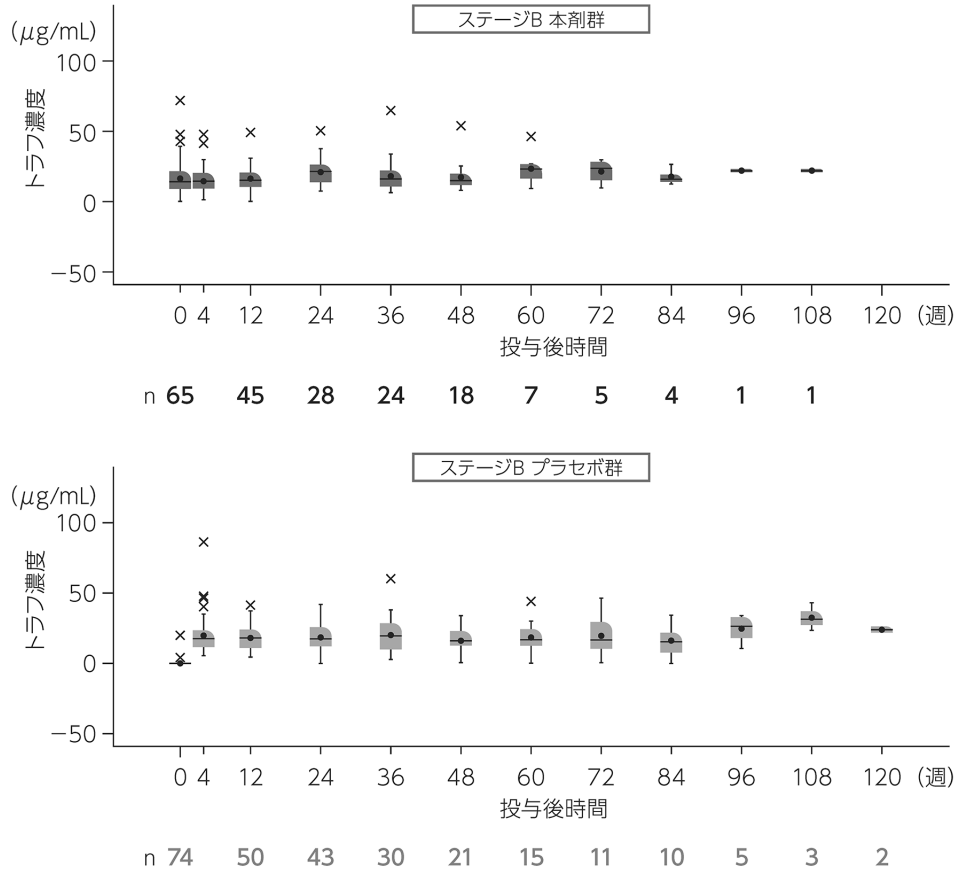
（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

⑤慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした第Ⅱ相試験[62]（ARGX-113-1902（2023年4月14日データカットオフ時点））

国際共同第Ⅱ相継続投与試験（ARGX-113-1902）において、先行試験（ARGX-113-1802）から移行した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤※1を週1回反復皮下投与したときのステージB本剤群※2及びステージBプラセボ群※3におけるエフガルチギモドのC_{trough}の推移は、下図の通りであった。4週から48週までのC_{trough}の平均値（標準偏差）は全体集団で16.8（9.75）μg/mL～19.4（9.58）μg/mLの範囲であった。

※1：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位
※2：ARGX-113-1802試験のステージA及びステージBで本剤を投与された患者
※3：ARGX-113-1802試験のステージAで本剤を投与され、ステージBでプラセボを投与された患者

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときのエフガルチギモドのC_{trough}の推移（ステージB本剤群、ステージBプラセボ群）



C_{trough}：次回の投与開始直前に測定された血中濃度
注1：実線は中央値。●は平均値、×は外れ値を示す。ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲（IQR）の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。
注2：4週目の例数はステージB本剤群52例、ステージBプラセボ群57例であった。

（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

3）日本人と外国人の比較

①全身型重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）[63)]

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回反復投与したときのWeek 1からWeek 4までの日本人及び外国人患者のC_{trough}は下表の通りであった。日本人患者におけるC_{trough}の平均値は、点滴静注製剤10mg/kg投与時と比較して本剤投与時で高かった。

全身型重症筋無力症患者に本剤又は点滴静注製剤10mg/kgを反復投与したときの
日本人／外国人患者別のC_{trough}（μg/mL）

	日本人				外国人			
	本剤		点滴静注製剤 10mg/kg		本剤		点滴静注製剤 10mg/kg	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
Week 1	3	19.6（8.47）	4	10.2（3.86）	40	18.2（8.13）	44	17.0（34.4）
Week 2	3	15.7（5.99）	4	11.1（2.58）	40	21.9（8.41）	45	14.2（7.14）
Week 3	3	34.6（10.7）	4	12.8（3.73）	38	21.6（8.99）	45	15.5（8.32）
Week 4	4	22.9（9.18）	3	10.5（3.03）	45	21.9（8.13）	48	15.2（6.50）

（注）本剤の「全身型重症筋無力症」に対して承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りである。

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）」

用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

②慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）[64)]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤※を週1回反復皮下投与したときの日本人及び外国人患者のC_{trough}は下表の通りであった。ステージBでプラセボ群に割り付けられた日本人患者では、血清中エフガルチギモドの平均値（標準偏差）は本剤最終投与の4週後には＜0.2μg/mL（0.14）となり、その後は定量限界未満であった。個々の日本人患者のC_{trough}は、概ね外国人患者の値の範囲内であった。

※：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときの
日本人／外国人患者別のC_{trough}（μg/mL）
（ステージA）

	日本人（N=24）		外国人（N=297）	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
ステージAベースライン	24	BLQ (NC)	289	BLQ (NC)
Week 1	24	16.1 (6.57)	274	14.8 (6.95)
Week 2	24	22.6 (9.21)	261	19.3 (8.45)
Week 3	23	22.8 (12.7)	240	19.4 (9.25)
Week 4	22	19.6 (9.30)	228	18.8 (10.0)
Week 5	9	23.1 (8.82)	132	18.1 (8.29)
Week 6	6	17.5 (4.02)	110	19.3 (9.84)
Week 7	5	19.4 (4.86)	100	17.2 (9.05)
Week 8	5	18.7 (3.79)	77	18.8 (9.18)
Week 9	4	20.7 (4.00)	66	17.6 (9.04)
Week 10	3	20.2 (8.68)	48	17.1 (7.62)
Week 11	3	24.5 (5.35)	38	19.7 (9.86)
Week 12	2	22.3 (6.29)	22	19.8 (7.04)
Week 13	0	NA	9	14.9 (7.24)
ステージA後の安全性フォローアップ	4	0.699 (0.367)	30	0.726 (0.863)

BLQ：定量限界未満（＜0.2μg/mL）、NA：測定不能、NC：計算せず

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときの
日本人／外国人患者別のC_{trough}（μg/mL）
（ステージB）

	日本人（N=10）		外国人（N=101）	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
ステージBベースライン	10	22.0 (11.3)	93	17.8 (9.78)
Week 4	10	21.1 (9.61)	87	18.1 (10.4)
Week 8	8	22.1 (7.83)	80	16.8 (9.13)
Week 12	6	20.6 (7.14)	67	17.9 (9.67)
Week 16	5	22.3 (8.83)	57	16.4 (8.96)
Week 20	5	22.2 (8.49)	52	16.3 (8.24)
Week 24	4	24.9 (9.03)	44	15.2 (7.36)
Week 28	3	25.0 (10.1)	40	18.0 (10.2)
Week 32	3	25.6 (8.92)	36	17.3 (9.39)
Week 36	3	20.1 (21.8)	33	17.7 (9.74)
Week 40	3	21.7 (9.23)	32	15.7 (8.07)
Week 44	3	25.6 (9.33)	28	17.2 (10.1)
Week 48	3	26.7 (10.7)	24	15.0 (7.05)
ステージB後の安全性フォローアップ	2	0.651 (0.0891)	4	0.921 (1.36)

（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

③慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（ARGX-113-1902）[65]

国際共同第Ⅱ相継続投与試験（ARGX-113-1902）において、先行試験（ARGX-113-1802）から移行した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤※を週1回反復皮下投与したときの日本人及び外国人患者のエフガルチギモドのC_{trough}は下表の通りであった。

※：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者に本剤を反復皮下投与したときの
日本人／外国人患者別のC_{trough}（μg/mL）
（全体集団）

	日本人		外国人	
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
1902試験ベースライン	11	8.97 (NC)	136	8.14 (11.5)
Week 4	7	20.1 (11.7)	102	17.7 (11.6)
Week 12	7	16.8 (4.87)	88	17.3 (8.60)
Week 24	7	17.3 (5.90)	64	19.7 (9.91)
Week 36	4	14.8 (4.61)	50	19.4 (12.3)
Week 48	1	23.1 (NC)	38	16.6 (9.83)

NC：計算せず

（注）本剤の「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対して承認されている「用法及び用量」は以下の通りである。
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。」

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響[66)]

[エフガルチギモド　アルファ]

1) 免疫グロブリン大量静注療法[66, 67)]（マウス）

（参考）「ウィフガート®点滴静注400mg」：試験1、試験2

内因性マウスFcRnを発現しておらず、内因性プロモーターによってヒトFcRnを発現するように修飾されたトランスジェニックマウス（Tg32マウス）を用いて、IVIgとエフガルチギモドの薬物間相互作用を評価した。

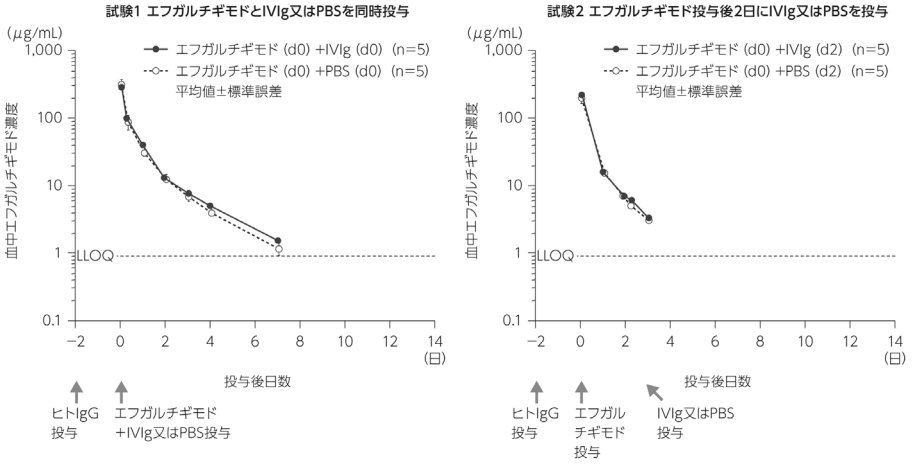
（試験1）Tg32マウスにエフガルチギモド及びIVIg又はPBSを同時投与

（試験2）Tg32マウスにエフガルチギモド及びIVIg又はPBSを連続投与

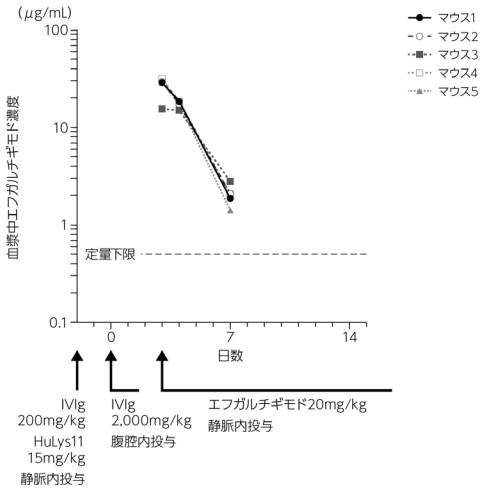
（試験3）Tg32マウスにエフガルチギモドをIVIg投与後3日に投与

（試験1）及び（試験2）、（試験3）の血中エフガルチギモド濃度推移はそれぞれ下図の通りであり、IVIg投与はエフガルチギモドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

Tg32マウスにエフガルチギモド（20mg/kg静脈内）及びIVIg（2g/kg腹腔内）又はPBSを同時（試験1）又は連続投与（試験2）したときの血中エフガルチギモド濃度推移



Tg32マウスにIVIg投与後3日にエフガルチギモドを投与（試験3）したときの
血漿中エフガルチギモド濃度

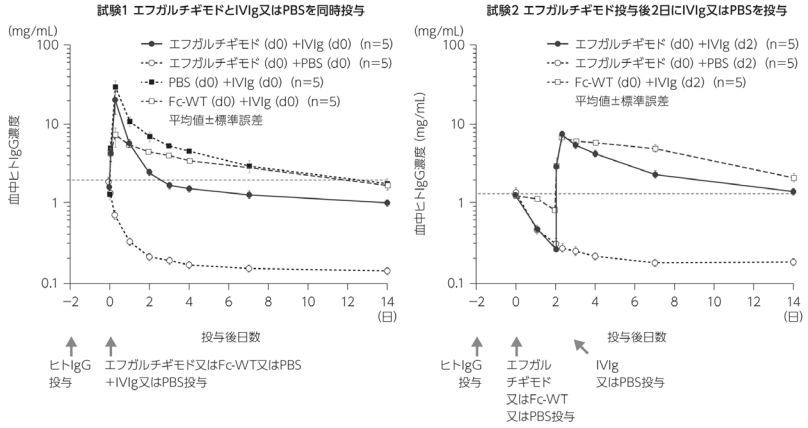


平均値±標準誤差

HuLys11：抗ヒトlysozyme IgG1抗体、定量下限：0.5μg/mL、
Tg32：ヒト FcRn トランスジェニックマウス

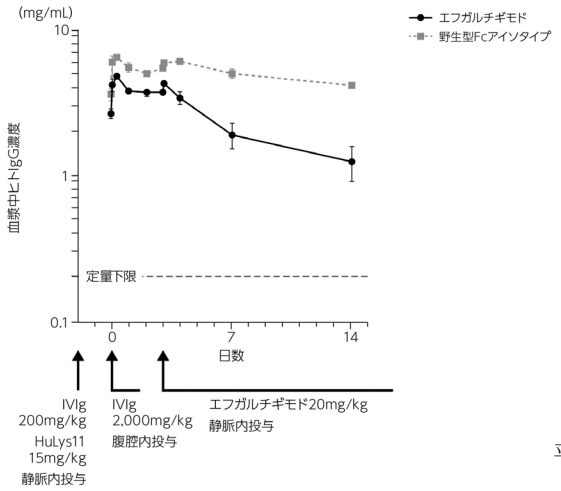
また、（試験1）及び（試験2）、（試験3）の血中ヒトIgG濃度推移は下図の通りであった。（試験1）及び（試験2）では、Tg32マウスにIVIgを腹腔内投与したとき、対照群と比較してエフガルチギモド群ではマウス血中ヒトIgG濃度が減少した。（試験1）では、（試験2）と比較してIgG濃度が顕著に減少した。（試験1）では、マウス血中ヒトIgG濃度は急速に減少し、投与後2～3日でベースライン付近の濃度に戻った。（試験2）では、マウス血中ヒトIgG濃度は12日間ベースラインより高い濃度を維持し、Day 14にベースラインに戻った。これらの結果から、エフガルチギモドは、IVIgと同時投与後2日以内にIgG減少作用を示すことが示唆された。（試験3）では、エフガルチギモド又は野生型Fcアイソタイプ対照の投与前3日間（試験期間1～71時間）のヒトIgGの半減期は、エフガルチギモド群と対照群で同様であった。一方、エフガルチギモド又は野生型Fcアイソタイプ対照の投与後2～3日（試験期間73～168時間）では、エフガルチギモド群では対照群と比較してヒトIgGの半減期は有意に短縮した。

Tg32マウスにエフガルチギモド（20mg/kg静脈内）及びIVIg（2g/kg腹腔内）又はPBS
を同時（試験1）又は連続投与（試験2）したときの血中ヒトIgG濃度推移



Fc-WT：ヒト野生型 Fc フラグメント

Tg32マウスにIVIg投与後3日にエフガルチギモド又は野生型Fcアイソタイプ対照を投与（試験3）したときのマウス血漿中ヒトIgG濃度



平均値±標準誤差

Fc：fragment, crystallized、HuLys11：抗ヒト lysozyme IgG1 抗体、
定量下限：200μg/mL、Tg32：ヒトFcRnトランスジェニックマウス

試験方法
（試験1）雄Tg32マウス（各群5例）にエフガルチギモド（20mg/kg、静脈内）及びヒトIgG（IVIg治療用量2g/kg、腹腔内）を同時投与した。対照群として、エフガルチギモド又はIVIgのいずれかを溶媒に置き換えた群及びエフガルチギモドをアイソタイプ対照のヒト野生型Fcフラグメント（20mg/kg、静脈内）に置き換えた群を設定した。血中エフガルチギモド、ヒトIgG及びトレーサー抗体濃度を、リガンド結合アッセイにより測定した。
（試験2）エフガルチギモド投与後2日にIVIgを投与（連続投与）したことを除き、試験1と同じ条件で実施した。対照群としてIVIgを溶媒に置き換えた群及びエフガルチギモドをヒト野生型Fcフラグメントに置き換えた群を設定した。
（試験3）雄Tg32マウス（5例）にヒトIgG（IVIg 2g/kg、腹腔内）投与後3日にエフガルチギモド（20mg/kg、静脈内）を投与した。対照群として、雄Tg32マウス（5例）にヒトIgG（IVIg 2g/kg、腹腔内）投与後3日に、野生型Fcアイソタイプ対照（20mg/kg、静脈内）を投与した。血漿中エフガルチギモド、ヒトIgG、HuLys11、IVIg に含まれている抗破傷風トキソイド（anti-TT）抗体及びマウス血清アルブミンをELISAアッセイにより測定した。

2）ヒトFcRnに結合する薬剤併用の影響[69)]

エフガルチギモドは、ヒトFcRnに結合する薬剤（免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体、IgGサブクラスのヒトFcドメインを含む抗体誘導体）の薬物動態及び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。

3）アルブミンを含む医薬品、アルブミン誘導体医薬品及びIgG以外の免疫グロブリン

（（参考）「ウィフガート®点滴静注400mg」外国人データ）

健康成人及び全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、エフガルチギモドの投与により、血中のIgA、IgD、IgE及びIgMへの影響はなく、アルブミン濃度に意味のある減少は認められなかった[70)]。したがって、本剤はアルブミンを含む医薬品、アルブミン誘導体医薬品及びIgG以外の免疫グロブリンの薬物動態及び薬力学を変化させないと推察される。エフガルチギモドはサイトカイン濃度に影響を与えないと考えられるため、チトクロームP450（CYP450）の発現にも影響せず、その結果、低分子医薬品の代謝にも影響しないと考えられる。

4）コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤併用の影響[69)]

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）では、全身型重症筋無力症患者はスクリーニング前からgMG治療薬の用量が一定で、併用薬はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤に限定した。経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤の併用の影響を、母集団薬物動態／薬力学解析の共変量探索により評価した。非ステロイド性免疫抑制剤併用の有無に関わらず経口副腎皮質ステロイドを併用している全身型重症筋無力症患者では、総IgGのベースライン濃度が13.6%低かった。この共変量はモデル解析で統計学的に有意であったが、臨床的に重要ではないと考えられた。

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

該当資料なし

rHuPH20は全身循環にほとんど移行しないと考えられることから、薬物代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により推定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[57)]

健康成人に2,000単位/mLのrHuPH20（投与量としてそれぞれ 9,091単位、15,152単位、21,212単位、又は 121単位/kg）と混合したエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg及び10mg/kgを単回皮下投与したとき、見かけの全身クリアランスは、皮下投与用量の増加に伴って減少し、範囲は0.204～0.158L/hであった。（「Ⅶ. 1．（2）1）単回投与時の薬物動態［健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）］」の項参照）

(5) 分布容積[57)]

健康成人に2,000単位/mLのrHuPH20（投与量としてそれぞれ 9,091単位、15,152単位、21,212単位、又は 121単位/kg）と混合したエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg及び10mg/kgを単回皮下投与したとき、見かけの分布容積は、皮下投与用量の増加に伴って減少し、範囲は21.9～14.6Lであった。（「Ⅶ. 1．（2）1）単回投与時の薬物動態［健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1901）］」の項参照）

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

〈全身型重症筋無力症〉[71]

ARGX-113-1501試験データ（外国人データ）を用いて、健康成人での母集団薬物動態／薬力学モデルを構築した。健康成人でのエフガルチギモド濃度推移を記述する母集団薬物動態モデルとして、分布容積が等しい2つの末梢コンパートメント（V2=V3）を仮定した線形3-コンパートメントモデルが選択された。その後、ARGX-113-1602試験に組み入れられた患者における本剤の薬物動態を説明するために、ARGX-113-1602試験データ（外国人データ）を用いて健康成人で構築した上記の母集団薬物動態モデルをさらに拡張した。さらにこのモデルを、ARGX-113-1704試験データ（一部日本人を含む）を用いて最適化した。ARGX-113-1704試験データを用いて構築した母集団薬物動態／薬力学モデルを基本モデルとし、ARGX-113-2001試験の実測値を用いて更に最適化し、2002試験のデータ（ARGX-113-2002-中間解析1）を用いてバリデーションした。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉[72]

健康成人及びgMG患者に点滴静注製剤及び本剤を投与したときの薬物動態及び薬力学的作用（総IgG）を説明する母集団薬物動態／薬力学モデルを、CIDP患者を対象としたARGX-113-1802試験のデータを説明する母集団薬物動態／薬力学解析の基本モデルとして使用した。この母集団薬物動態／薬力学解析では、これまでに同定された共変量の再評価を行った。母集団薬物動態／総IgGモデルは、総IgGの分解速度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た。

(2) パラメータ変動要因

〈全身型重症筋無力症〉[71]

あらかじめ選択された共変量がエフガルチギモドの薬物動態パラメータ及び／又は総IgGモデルパラメータのばらつきを説明できるかを特定するために共変量解析を実施した。

年齢、体重、BMI、人種、民族、性別、eGFR、アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、ALP、ADAの発現状況、gMG治療薬の併用（すなわち、経口副腎皮質ステロイドのみ、非ステロイド性免疫抑制剤のみ、経口副腎皮質ステロイドと非ステロイド性免疫抑制剤の両方、又はいずれも併用していない）、患者タイプ（健康成人又は全身型重症筋無力症患者）、抗AChR抗体の発現状況及び生物学的分析法（SGS又はLGC）を共変量として評価した。

その結果、評価した共変量のうち、クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2/V3）に対する体重の影響、CLに対するeGFRの影響及びV1に対する性別の影響が統計学的に有意な共変量として最終母集団薬物動態モデルに選択された。総IgGの薬物動態/薬力学モデルでは、ベースラインに対するgMG治療薬の併用の影響、分解速度（k_{out}）に対する患者タイプの影響、及びEC_{50}に対する投与経路の影響（点滴静注製剤投与を受けた全身型重症筋無力症患者）が統計学的に有意な共変量として特定されたが、いずれの共変量も臨床的に重要ではなかった。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉[72]

母集団薬物動態モデルでは、統計学的に有意な共変量として、体重（CL、V1及びV2/V3に対して）、eGFR（CLに対して）、性別（V1に対して）の共変量効果が確認された。母集団薬物動態／総IgGモデルでは、共変量解析の結果、過去に健康成人及びgMG患者用に構築したすべての共変量を含むモデルで存在していた共変量効果、並びに追加で検討した民族及び人種の共変量効果は、いずれもCIDP患者において有意ではなかった。

４．吸収

［エフガルチギモド　アルファ］

該当資料なし

（参考）「ウィフガート点滴静注400mg」

エフガルチギモド10mg/kgを単回皮下投与（rHuPH20なし）したときの絶対バイオアベイラビリティは47.21%（90%信頼区間：34.36, 64.86）であった。

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

該当資料なし

rHuPH20の全身曝露を評価した試験[73]において、rHuPH20 30,000単位を皮下投与した際に、全身循環血中では定量できず、血中rHuPH20濃度は全ての評価時点で定量下限未満であったことから、全身循環にほとんど移行しないと考えられる。そのため、本剤の投与量であるrHuPH20 11,200単位を皮下投与したときの血中のrHuPH20濃度を測定することは困難であると考え、rHuPH20の薬物動態試験を実施していない。

５．分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

［エフガルチギモド　アルファ］

該当資料なし

（参考）「ウィフガート点滴静注400mg」[74]

エフガルチギモドの胎児又は出生児への曝露量については評価していないため、見かけの胎児/母動物分布比は明らかとなっていない。ただし、治療用モノクローナル抗体を含む抗体は、FcRnに結合し、胎盤を通過して能動輸送されることが知られている[75]。したがって、本剤は胎盤を通過し、母親から発育中の胎児に移行する可能性がある。

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

[エフガルチギモド　アルファ][74)]

エフガルチギモドの乳汁排泄に関する試験を実施しておらず、乳汁中への移行は不明であるが、少量のエフガルチギモドがヒト乳汁中に排泄される可能性は除外できない。

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

[エフガルチギモド　アルファ]

該当資料なし

（参考）「ウィフガート点滴静注400mg」

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与時の分布容積は15～20Lであり（外国人データ）、モノクローナル抗体の分布容積（3～8L）[76)]よりも血液量を超えていることから、血流の豊富な臓器や組織液への分布が示唆され、抗体断片の分布と同様と考えられた。

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[エフガルチギモド　アルファ]

該当資料なし

（参考）「ウィフガート点滴静注400mg」[74)]

エフガルチギモドは、異化されて小さなペプチド及び各アミノ酸に分解され、ヒト内因性IgGと同様の経路で排泄又はリサイクルされると考えられる。

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄
[エフガルチギモド　アルファ]
該当資料なし
（参考）「ウィフガート点滴静注400mg」[77)]
健康成人にエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤0.2及び2.0mg/kgの用量で単回静脈内投与後0～72時間にわたって尿中のエフガルチギモドは定量できなかった。点滴静注製剤10mg/kg単回投与後の尿中排泄率は投与量の0.1%未満であった（外国人データ）。

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
(1) 腎機能障害
〈全身型重症筋無力症〉[78)]
腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤※を1週間間隔で計4回皮下投与したとき、軽度腎機能障害患者（eGFR：60mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満）は、腎機能正常患者（eGFR：90mL/min/1.73m^{2}以上）と比較して、4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が11%高くなると推定された。
なお、中等度（eGFR：30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満）及び重度（eGFR：30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害患者における有効性及び安全性を評価する十分な臨床試験データは得られていない。
※：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉[79]

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤※を週1回皮下投与したとき、軽度腎機能障害患者（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）は、腎機能正常患者（eGFR：90mL/min/1.73m²以上）と比較して、AUC_{ss}が21%高かった。

なお、中等度腎機能障害患者（eGFR：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）における有効性及び安全性を評価する十分な臨床試験データは得られていない。また、重度腎機能障害患者（eGFR：30mL/min/1.73m²未満）は、ARGX-113-1802試験に組み入れられなかった。

※：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位

(2) 肝機能障害

〈全身型重症筋無力症〉[80]

肝機能障害患者は、臨床試験の選択及び除外基準からはその組み入れは許容されていたものの、全身型重症筋無力症を有する肝機能障害患者が本剤の臨床試験に組み入れられたことはなく、肝機能障害患者の臨床データは得られていない。

本剤の薬物動態及び薬力学に対する肝機能障害の影響は検討されていないが、治療用タンパク質であるエフガルチギモドはCYP450による代謝を受けないことからも、肝機能障害患者で用量調節を必要とするような影響はないと考えられる。母集団薬物動態/薬力学解析において、肝機能マーカーを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は母集団薬物動態／薬力学最終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。肝機能障害によって本剤の薬物動態及び薬力学は影響を受けないと考えられる。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉[80]

肝機能障害患者は、臨床試験の選択及び除外基準からはその組み入れが許容されていたものの、肝機能障害を有するCIDP患者が本剤の臨床試験に組み入れられたことはなく、肝機能障害患者の臨床データは得られていない。

本剤の薬物動態及び薬力学に対する肝機能障害の影響は検討されていないが、影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。母集団薬物動態／薬力学解析において、肝機能マーカーを共変量として評価した。すべての共変量を含むモデルでは、健康成人及び全身型重症筋無力症患者の薬物動態／総IgGモデルの共変量としてAST及びALPが同定されたが、ARGX-113-1802試験のCIDP患者のモデルではいずれも有意ではなかった。CIDPの最終母集団薬物動態モデルでは、CLに対するアルブミンの影響は統計学的に有意ではなかった。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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

【解説】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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］

8.2　本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

【解説】

8.1 本剤投与によるIgG濃度の低下によって、感染症のリスクが高くなることや感染症が生じる又は悪化する可能性があることから、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起した。

8.2 自己投与の際に注意すべき事項を設定した。（「Ⅴ．5.（4）2）安全性試験」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

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。

【解説】

9.1.1 本剤は血中IgG濃度の一過性の低下を引き起こし、感染症が悪化するおそれがあることから記載した。

9.1.2 本剤のFcRn阻害作用が肝炎ウイルスキャリアの患者に影響を及ぼす可能性は不明であるが、このような患者に本剤を使用する際は十分注意すべきであることから記載した。点滴静注製剤の臨床試験と同様に、本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験（ARGX-113-2001及びARGX-113-2002）及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした臨床試験（ARGX-113-1802及びARGX-113-1902）でも予防的措置として肝炎ウイルスキャリアと診断された患者を除外した。（「Ⅴ．5.（4）検証的試験）」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2　腎機能障害患者

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

【解説】

軽度腎機能障害患者に本剤を投与した場合の薬物動態/薬力学に対する影響は小さく、臨床的な意義はないと考えられた。中等度及び重度腎機能障害患者の臨床試験データは十分ではないことから、注意喚起のため記載した。（「Ⅶ．10．（1）腎機能障害」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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、母体から移行するIgG抗体が減少し、感染のリスクが高まる可能性がある。

【解説】

妊婦における臨床データがなく、エフガルチギモドの生殖毒性に関する臨床試験は実施されていないため[82]、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旨を記載した。また、本剤投与による母体のIgG濃度の低下に伴い、新生児の受動免疫が低下することにより、新生児の感染防御機構が低下する可能性がある旨を記載した。

(6) 授乳婦

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。

【解説】

本剤のヒト乳汁への移行への影響は不明であるので、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旨を記載した。

(7) 小児等

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。

【解説】

小児等を対象とした海外臨床試験が終了していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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））		
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接種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。

【解説】

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（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え））：

本剤は、その作用機序によりヒトFcRnに結合する化合物（すなわち、人免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又はIgGサブクラスのヒトFcドメインを含む抗体誘導体）の消失に影響を与える可能性があるため[69]、点滴静注製剤と同様に本項を設定した。全身型重症筋無力症患者に点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回静脈内投与したARGX-113-1704試験では、最終投与後約2週間から、減少したIgG濃度が上昇し始めた。Cycle 1では、最終投与後2週間でのエフガルチギモド濃度は投与終了時点で認められた最高濃度253μg/mLに対し、3.24μg/mLと2%未満まで低下していた。このことから、最終投与の2週間後には、エフガルチギモドはIgGの異化作用に影響は与えず、IgGの分解速度が正常に戻っていると考えられた。したがって、抗体医薬品を本剤の最終投与から2週間以上後に投与しても、その薬物動態及び薬力学に臨床的に意味のある影響はないと考えられる。可能であれば、モノクローナル抗体又は抗体誘導体による治療開始は、本剤最終投与の2週間後まで延期することが推奨される。本剤による治療の開始時点で患者がこれらの抗体関連の医薬品による治療を受けている場合、又は本剤の投与中にこれらの医薬品による治療を開始する場合、これらの医薬品の効果が減弱しないかを慎重にモニターすることが推奨される。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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））：本剤は、FcRnに対する親和性を増大させるよう改変された抗FcRn抗体フラグメント製剤である。その作用機序により、他の抗FcRnモノクローナル抗体製剤は本剤と競合し、その親和性の差により本剤又は他の抗FcRnモノクローナル抗体製剤の血中濃度を低下させ、治療効果が減弱する可能性があるため、併用注意を設定した。

血液浄化療法：全身型重症筋無力症の治療において血漿交換法や免疫吸着療法といった血液浄化療法が行われることが想定され、血液浄化療法により循環血液中の本剤が除去され効果が減弱する可能性があることを注意喚起した。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

生ワクチン及び弱毒生ワクチン：これらのワクチンには、弱毒化した複製ウイルス又は細菌が少量含まれているため、免疫力が低下している状態等での使用は注意する必要があることから設定した。点滴静注製剤の臨床試験と同様に、本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験（ARGX-113-2001及びARGX-113-2002）でも、試験中及びスクリーニング前4週間から生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種を禁止した。また、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした臨床試験（ARGX-113-1802及びARGX-113-1902）では、スクリーニング前の28日間（ARGX-113-1802）及び試験中は弱毒生ワクチンの接種を禁止した。なお、これらのワクチン接種が必要な場合を考慮し、具体的な接種可能時期を記載した。

生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン：本剤はその作用機序により、これらのワクチンに対する免疫応答を妨げる可能性があることから設定した。

8．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1　重大な副作用
11.1.1　感染症（4.8%）［8.1、9.1.1、11.2参照］
11.1.2　ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

【解説】

11.1.1 ARGX-113-2001試験及びARGX-113-2002試験の統合解析データの治験薬との因果関係が否定できない感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）の発現割合及び事象を記載した。なお、ARGX-113-1802試験及びARGX-113-1902試験の統合解析データの治験薬との因果関係が否定できない感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）の発現割合は10.0%であった。

本剤は血中IgG濃度の一過性の低下を引き起こすため、感染症のリスクが増加する可能性がある。(「Ⅴ．5.（4）検証的試験」、「Ⅵ. 2.（2）3）臨床における薬力学試験」の項参照)

11.1.2 本剤の臨床試験において、アナフィラキシー反応を含むinfusion reactionに関連する致死的又は極めて重大な症例は発生しなかったが、点滴静注製剤の製造販売後においてアナフィラキシーショックが報告されたことから記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑、 注射部位疼痛、 注射部位そう痒感、 注射部位発疹	疲労
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
感染症および寄生虫症		帯状疱疹、尿路感染、 上咽頭炎、上気道感染
皮膚および皮下組織障害		発疹

【解説】

点滴静注製剤の電子化された添付文書の「11.2 その他の副作用」と比較し、事象を追加した。全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、 ISRである注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位発疹は、ARGX-113-2001試験の本剤群で5%以上に報告され、因果関係が否定されなかった。尿路感染はARGX-113-2001試験の点滴静注製剤群において5%以上に報告され、点滴静注製剤の臨床試験（ARGX-113-1704）ではプラセボ群より高い頻度で観察された。また、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした臨床試験において、COVID-19、注射部位内出血、注射部位紅斑は、ARGX-113-1802試験の本剤群で5%以上に報告され、プラセボ群より発現割合が2%以上高かった。COVID-19は副作用と判断されず、ISRである注射部位内出血、注射部位紅斑は既知の副作用であった。（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 バイアル中が帯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。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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は腹部又は大腿部とし、同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。皮膚に異常のある部位（発赤、傷、硬結、瘢痕等）は避けること。

14.2.2 本剤5.6mLを通常、30～90秒かけて投与すること。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【解説】

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験（ARGX-113-2001及びARGX-113-2002）での実施内容等に基づき、用法・用量欄に記載した以外の薬剤の準備、保存、注射及び廃棄についての詳細を記載した。慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした臨床試験でも同様の実施内容であった。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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〉

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）において、本剤が投与され抗体が測定された55例のうち、エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体が19例（34.5%）、中和抗体が2例（3.6%）に認められた。ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体は3例（5.5%）に認められ、中和抗体は検出されなかった。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

15.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）において、本剤が投与され抗体が測定された患者のうち、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体が317例中22例（6.9%）、中和抗体が1例（0.3%）に認められた。ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体は316例中87例（27.5%）に認められ、中和抗体は検出されなかった。

【解説】

15.1.1 ARGX-113-2001試験の免疫原性の結果に基づき記載した。（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

15.1.2 ARGX-113-1802試験の免疫原性の結果に基づき記載した。（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

[エフガルチギモド　アルファ] [83)]

(参考)「ウィフガート®点滴静注400mg」

エフガルチギモドを2日に1回又は週1回100mg/kgまでは、いずれの試験でも安全性薬理パラメータに関して特記すべき異常は認められなかった。

安全性薬理試験の結果（カニクイザル）

試験項目	動物種/系統 (性別/例数)	投与量 mg/kg (投与経路、[投与時間])	結果
①中枢神経系に及ぼす影響			
機能観察総合評価法	サル/カニクイザル (雌雄/各群2例)	0、10、30、100 q7d 計5回 (iv、[0.5時間])	影響なし 中枢神経系機能に対する無毒性量： 100mg/kg q7d
②心血管系に及ぼす影響			
心拍数及び血圧 心電図	サル/カニクイザル (投与試験：雌雄/各群3例、回復試験：雌雄/各群2例)	0、10、30、50、100 単回 回復期間：3又は28日 (iv、[2時間])	影響なし 心臓及び循環機能に対する無毒性量： 100mg/kg
		0、3、30、100 q2d 計15回 (iv、[2時間]) 29日まで反復 回復期間：28日	影響なし 心臓及び循環機能に対する無毒性量： 100mg/kg q2d
	サル/カニクイザル (投与試験：雌雄/各群4例、回復試験：雌雄/各群2例)	0、10、30、100 q7d 計27回 (iv、[0.5時間]) 183日まで反復 回復期間：8週	影響なし 心臓及び循環機能に対する無毒性量： 100mg/kg q7d
③呼吸器に及ぼす影響			
呼吸数	サル/カニクイザル (雌雄/各群2例)	0、10、30、100 q7d 計5回 (iv、[0.5時間])	影響なし 呼吸機能に対する無毒性量： 100mg/kg q7d

q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ] [84)]

カニクイザルを用いた39週間反復皮下投与毒性試験において、rHuPH20投与による一般状態、心電図、血圧及び呼吸数に対する影響を検討した結果、rHuPH20投与による影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

[エフガルチギモド　アルファ]

(参考)「ウィフガート®点滴静注400mg」

1) ADCC活性及びCDC活性[85] (*in vitro* FcγRs又はC1qとの相互作用) (*in vitro*)

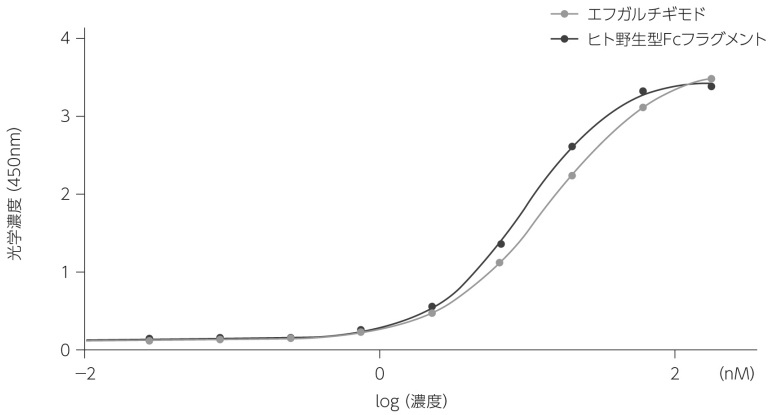
抗体エフェクター機能は、IgGのFc領域とFcγ受容体(FcγR)又は補体タンパク1q(C1q)との相互作用を介して作用する。エフガルチギモドはヒトIgG1由来Fcフラグメントであるため、FcγR及びC1qへの結合を評価した。エフガルチギモドとヒトFcγRI(CD64)、FcγRⅡa(CD32a)、FcγRⅡb(CD32b)及びFcγRⅢa(CD16a)並びにC1qとの結合親和性をELISAで測定し、ヒト野生型Fcフラグメントとの結合親和性と比較した結果は下表の通りであった。

エフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントのヒト FcγRsへの結合親和性 (ELISA) (*in vitro*)

受容体	EC_{50} (nmol/L)	
	エフガルチギモド	ヒト野生型 Fc フラグメント
ヒト CD16a (FcγRⅢa)	47.71	15.00
ヒト CD32a (FcγRⅡa)	232.5	62.56
ヒト CD32b (FcγRⅡb)	82424	144.7
ヒト CD64 (FcγRI)	0.1154	0.08043

また、C1qは補体依存性細胞傷害(CDC)に重要であるため、*in vitro*でエフガルチギモドのC1qへの見かけの結合親和性をヒト野生型Fcフラグメントと比較した。エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのC1qへの見かけのEC_{50}はそれぞれ14.7及び9.9nmol/Lであった。

エフガルチギモド及びヒト野生型 Fc フラグメントのヒト C1q への結合親和性 (ELISA) (*in vitro*)



	エフガルチギモド	ヒト野生型 Fc フラグメント
EC_{50} (nmol/L)	14.73	9.926

エフガルチギモドは、FcRn上の天然ヒトIgG1結合部位に結合するが、抗体エフェクター機能※を阻害するために必要な抗原結合領域を有していない。抗原結合領域は、標的に結合した後、アビディティ及び架橋を介して抗体依存性細胞傷害（ADCC）及びCDCを誘発する。エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのFcγR又はC1qへの結合親和性を検討した結果から、エフガルチギモドがADCC及びCDCに関わる経路を直接活性化する可能性は低いと考えられる。

※：Fc領域を介した抗体エフェクター機能は、ADCC、抗体依存性細胞貪食及びCDCを誘発する経路の活性化又は阻害を誘発することが知られている。FcγRが抗体のFc領域に結合し、細胞表面に発現している標的に結合することによってクラスターを形成すると、ADCCが誘発される。この相互作用は細胞傷害性顆粒の放出を導き、細胞を死滅させる。ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球、単球及びマクロファージがADCCを誘発する可能性を有するが、FcγRⅢaのみ発現しているNK細胞が主としてADCCに関与していると考えられている[86]。さらに、C1qは古典的補体系の最初の成分であり、抗原–抗体複合体に結合して古典的経路を開始させる。この相互作用はCDCに重要である[87]。

2）NK細胞の活性化[85]（*in vitro*）

NK細胞は抗体がエフェクター機能を発揮するための必須メディエーターである。そこで、*in vitro*でエフガルチギモドによるNK細胞の活性化を評価した。

単離した新鮮なヒトNK細胞50,000個を、エフガルチギモド（50μg/mL）又はヒト野生型Fcフラグメントとインキュベートした。PBSを陰性対照とし、CD16aへの結合親和性が100倍を超えて増加したFcフラグメントを陽性対照とした。そこで、CD107a※をNK細胞活性化のマーカーとして、インキュベーション後4及び24時間のNK細胞活性を測定した。インキュベーション後4及び24時間に活性化されたNK細胞の割合は、陽性対照ではおよそ9～12%であったが、エフガルチギモド及びヒト野生型Fcフラグメントでは0.5%未満であった。

エフガルチギモドは抗原結合領域を有しておらず、ヒト野生型Fcフラグメントと比較して結合親和性が低く、免疫細胞上に発現しているFcγRと架橋しないことから、非標的免疫細胞の活性化を誘発しないと考えられる。

※：CD107aはNK細胞活性化後に顕著にアップレギュレートされ、NK細胞を介した溶解及びサイトカイン分泌と相関することが知られている[88]。

3）エフガルチギモドの特異性

エフガルチギモドが作用機序により内因性IgGのみを減少させ、内因性IgA、IgM及びアルブミンには影響を及ぼさないことを、ラット及びカニクイザルで検討した。ラット及びカニクイザルともに、エフガルチギモドにより内因性IgG濃度は減少したが、IgA、IgM及びアルブミン濃度に明らかな減少はみられなかった。エフガルチギモドはラットで反復静脈内投与100mg/kgまで、カニクイザルで単回静脈内投与200mg/kgまで及び反復静脈内投与100mg/kgまで、内因性IgA、IgM及びアルブミン濃度に影響を及ぼさなかった[89]。

ヒトにおいてもエフガルチギモド投与による、血中のIgA、IgD、IgE及びIgMへの影響はなく、アルブミン濃度の明らかな減少は認められなかった[70]。

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[エフガルチギモド　アルファ] [90)]

(参考)「ウィフガート®点滴静注400mg」

雌雄カニクイザルにエフガルチギモド0、10、30、50及び100mg/kgを投与したところ、局所及び全身の忍容性は良好であった。投与部位の病理組織学的検査所見は可逆性であり、使用したパイロットバッチに含まれていたエンドトキシンに起因する変化であると考えられた。エフガルチギモドの無毒性量は最高用量である100mg/kgであった。

動物種/系統 (性別/例数)	投与量(mg/kg) (投与経路、[投与時間])	無毒性量(mg/kg)
サル/カニクイザル (雌雄/各群5例)	0、10、30、50、100 (iv、[2時間]) 単回 回復期間：3又は28日	100

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ] [91, 92)]

雌カニクイザルにrHuPH20を皮下投与及び静脈内投与したところ、皮下投与時及び静脈内投与時の概略の致死量は30mg/kg（3,300,000単位/kg）超であった。

動物種/系統 (性別/例数)	投与経路・投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
カニクイザル (雌/各群3例)	sc：1、3、10、30 iv：0.3、3、15、30	>30

(2) 反復投与毒性試験[84)]

カニクイザルの雌雄各20例に、2,000単位/mLのrHuPH20と混合したエフガルチギモドの30又は100mg/kg、若しくはrHuPH20を含まないエフガルチギモド100mg/kg（溶媒：2,000単位/mLのrHuPH20を含む調製用緩衝液）の用量で、合計13回（週1回の頻度で）皮下投与した。

動物種/系統 (性別/例数)	投与期間 (週)	投与量(mg/kg) (投与経路)	無毒性量 (mg/kg)	所見
サル/ カニクイザル (雌雄/各群20例)	12	0、30、100 + 2,000単位/mLのrHuPH20 SC、q7d 回復期間：12週	100mg/kg SC、q7d	0mg/kg：脾臓及びリンパ球過形成、リンパ節の組織球増加が軽微から軽度 30mg/kg：脾臓及びリンパ球過形成、リンパ節の組織球増加、リンパ球浸潤が軽微から軽度 100mg/kg：脾臓及びリンパ球過形成、リンパ節の組織球増加、赤髄過形成が軽微から軽度
	12	100 SC、q7d 回復期間：12週		脾臓の過形成及びリンパ球過形成、リンパ節の組織球増加、リンパ球浸潤が軽微から軽度

q7d：週1回投与

死亡例又は瀕死例は認められなかった。

エフガルチギモドとrHuPH20の混合投与群では、脾臓及びリンパ節の腫大が散発的に認められたが、エフガルチギモドの用量との間に明らかな関連性は認められなかった。溶媒対照群（rHuPH20）又はエフガルチギモド単独投与群では、投与部位の変化以外に病理組織学的所見は認められなかった。

溶媒対照群を含むすべての試験群で脾臓及びリンパ節で認められた用量依存性のない病理組織学的所見として、両組織のリンパ球過形成及びリンパ節の組織球の増加、好中球又は好酸

球性細胞浸潤が軽微から軽度に認められた。回復期間終了時検査で認められた免疫系組織の病理組織学的変化は、ほとんどが軽微から軽度であり、投与期間終了時に認められた変化と概ね類似していた。
rHuPH20と混合したエフガルチギモドをカニクイザルに反復皮下投与したところ、100mg/kg q7dまでの用量では良好な忍容性を示したことから、全身毒性に関するNOAELは、試験した最高用量であるエフガルチギモド100mg/kg q7d及びエフガルチギモド100mg/kg q7d + rHuPH20 2,000単位/mLであった。

(3) 遺伝毒性試験[93)]

[エフガルチギモド　アルファ]

該当資料なし

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

(4) がん原性試験

[エフガルチギモド　アルファ]

(参考)「ウィフガート®点滴静注400mg」[94)]

エフガルチギモドの作用機序からがん原性は想定されず、カニクイザル26週間反復投与毒性試験での無毒性量で、ヒトを上回る曝露量において、前腫瘍性又は腫瘍性病変がみられなかったことから、エフガルチギモドのがん原性試験を実施しなかった。

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

[エフガルチギモド　アルファ][95)]

(参考)「ウィフガート®点滴静注400mg」

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[96)]（ラット）

動物種/系統 (性別/例数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD (雌雄/各群20例)	1日1回反復静脈内ボーラス投与/ 雄：交配前4週間から42又は43日目まで 雌：交配前2週間から妊娠日齢7日(GD7)まで	0、30、100	一般毒性（雌雄）：100 受胎能及び初期胚発生：100

・一般毒性：雌雄ともにいずれの群でも局所又は全身性の毒性徴候及びエフガルチギモド投与に関連すると考えられる早期死亡はみられなかった。
・発生毒性：検討した雌雄受胎能パラメータ、すなわち受胎率及び全般の生殖パラメータ（吸収胚率、着床前及び着床後胚損失率、黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数）に影響はみられなかった。
・ラットにおける一般毒性及び雌雄の受胎能の無毒性量は、100mg/kg/日であった。

2）胚・胎児発生試験

①胚・胎児発生試験[96)]（ラット）

動物種/系統 （性別/例数）	投与方法/投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット/SD （妊娠雌/各群25例）	1日1回反復静脈内ボーラス投与/ GD6～GD17（胎児器官形成期）	0、30、100	母動物一般毒性：100 胚・胎児発生：100 催奇形性認めず

・局所又は全身毒性の徴候はなく、母動物/胎児/胚毒性は報告されず、生殖パラメータに影響はなかった。母動物毒性及び胎児毒性の無毒性量は、100mg/kg/日であった。

②胚・胎児発生試験[96)]（ウサギ）

動物種/系統 （性別/例数）	投与方法/投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ウサギ/NW （妊娠雌/各群20～22例）	1日1回反復静脈内ボーラス投与/ GD6～GD28（胎児器官形成期）	0、30、100	母動物一般毒性：100 胚・胎児発生：100 催奇形性認めず

・投与に関連した局所又は全身毒性の徴候、母動物/胎児/胚毒性は認められなかった。生殖パラメータに対する影響は報告されなかった。ウサギにおける母動物毒性及び胎児毒性の無毒性量は、検討した最高用量である100mg/kg/日であった。

3）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験[96)]（ラット）

動物種/系統 （性別/例数）	投与方法/投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット/SD （雌/各群19～21例）	1日1回反復静脈内ボーラス投与/ GD6から授乳日齢21日（LD21）	0、30、100	母動物一般毒性：100 出生児：100 催奇形性認めず

・F0世代の母動物並びにその子孫であるF1及びF2世代に対してエフガルチギモドは影響を及ぼさなかった。一般毒性及び生殖毒性に関するF0世代への影響に関する無毒性量は、100mg/kg/日であった。
・F1出生児、親となったF1世代、及びF2出生児の出生前及び出生後の発生・発達（胚から離乳まで）の無毒性量は、100mg/kg/日であった。

生殖発生毒性試験の結論：
・エフガルチギモドの胎盤移行や乳汁排泄の可能性を除外できないが、胚・胎児発生及び出生後の発生へのエフガルチギモド投与の影響はみられなかった。
・無毒性量は、検討したすべての生殖発生毒性試験で最高用量である100mg/kg/日であった。

以上のように、エフガルチギモドはラット及びウサギで催奇形性を示さず、さらにラットでは雌雄受胎能及び出生前及び出生後のF1動物の発生並びに成長に有害な影響を及ぼさなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ］

1）胚・胎児発生試験

①胚・胎児発生試験[97]（マウス）

マウスにおいて投与に関連した母動物/胎児毒性は認められなかった。母動物毒性の無毒性量は18mg/kg/日であり、胚・胎児毒性の無毒性量は3mg/kg/日であった。

動物種/系統 （性別/例数）	投与方法/投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
マウス/CD-1 （雌/各群25例）	1日1回皮下投与/ （妊娠6日～15日）	0、3、9、18	母動物（一般毒性、生殖能）：18 胎児・胚：3

②胚・胎児発生試験（非げっ歯類）

マウスにおいて母動物毒性が認められた用量で胚・胎児発生への影響が認められていることに加え、ヒアルロン酸は心臓形成等の胚発生に必要な役割を有しており[98]、rHuPH20のヒアルロン酸の分解作用により胚・胎児発生への影響は否定できないことから、実施されていない。

2）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験[99]（マウス）

マウスにおいて投与に関連した母動物/ F1出生児毒性は認められなかった。母動物毒性及び F1出生児毒性の無毒性量は、検討した最高用量である9mg/kg/日であった。

動物種/系統 （性別/例数）	投与方法/投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
マウス/CD-1 （雌/各群25例）	1日1回皮下投与/ （母動物：妊娠6日～分娩後20日）	0、3、6、9	母動物：9 F1 出生児：9

（6）局所刺激性試験[100]

①カニクイザル

カニクイザルを用いた12週間反復皮下投与毒性試験で、反復投与時の局所刺激性を評価した。投与部位の病理組織学的検査では、大部分が皮下、まれに真皮に、リンパ球、好中球及び好酸球の細胞浸潤が認められた。これらは軽微から軽度であり、用量の増加に伴って発現頻度が増加した。回復期間終了時の投与部位では肉眼的及び病理組織学的所見は完全に回復していた。したがって、カニクイザルにrHuPH20単独（溶媒対照）、エフガルチギモド単独、又はrHuPH20と混合したエフガルチギモドを反復皮下投与したところ、投与部位における局所刺激性の徴候は認められなかったと結論された。

②ウサギ

ニュージーランドホワイトウサギ（雌6例）にエフガルチギモドをrHuPH20と混合して、皮下又は筋肉内投与し、投与後48及び96時間、並びに投与後14日に剖検を実施、投与部位に対する肉眼的観察及び病理組織学的に評価した。ウサギにおいてエフガルチギモド（180mg/mL）+ rHuPH20（2,000単位/mL）は、皮下又は筋肉内投与後に良好な忍容性を示し、一般状態や体重への影響は認められなかった。皮下又は筋肉内投与後の各観察時点で、被験物質投与部位及び溶媒対照（調製用緩衝液）投与部位の肉眼的変化（Draizeスコアリングにより評価した紅斑、痂皮、浮腫）は認められなかった。病理組織学的検査では、被験物質に関連した形態学的変化は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

[エフガルチギモド　アルファ][101)]

・不純物の毒性評価

12週間反復皮下投与毒性試験のエフガルチギモド投与群では、使用した原薬ロットでは十分に管理された不純物のみに低濃度曝露された。不純物の安全域は、理論上の最高濃度（定量上限）を用いて算出した。ヒトにおける不純物摂取量は、原薬の不純物の規格及び試験方法から算出され、推奨基準値を十分下回っていた。残留HCP及びプロテインAのレベルについては規制上の限界が存在しないため、リスクに基づくアプローチを用いてこれらのレベルについて考察した。

①残留HCP

ヒトにおける投与1回当たりの残留HCP摂取量は、提案された判定基準［目標値100ng/mL（治療用蛋白質100ng/mg）］より約14倍低いと推定された。したがって、エフガルチギモド製剤中に含まれるHCPが患者に対する安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

②残留DNA

ヒトにおけるエフガルチギモド曝露後の残留DNAの推定摂取量は投与1回あたり0.1ng未満であり、世界保健機構及び米国食品医薬品局が設定する最終産物中の残留DNA（残留断片を含む）の基準値［10ng/dose、200塩基対（機能性遺伝子のサイズ）］の約100倍低い。したがって、エフガルチギモド製剤中に含まれる残留DNAが患者に対する安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

③残留プロテインA

ヒトにおけるエフガルチギモド曝露後の残留プロテインAの推定摂取量は投与1回当たり1.0μg未満であり、これは一般的な許容限界値（10~12ng/mg）の約10倍低い。したがって、エフガルチギモド製剤中に残留するプロテインAが患者に対する安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

[ボルヒアルロニダーゼ　アルファ]

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：ヒフデュラ®配合皮下注　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

有効成分：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）

ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

２．有効期間

有効期間：18箇月

３．包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

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。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ヒフデュラ®配合皮下注による治療を受ける患者さんとご家族の方へ - 全身型重症筋無力症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）（「Ⅰ．４．適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ．２．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：

〈全身型重症筋無力症〉

・ウィフガート®点滴静注400mg［エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）］

・ソリリス®点滴静注300mg［エクリズマブ（遺伝子組換え）］

・ユルトミリス®HI点滴静注300mg/3mL、ユルトミリス®HI点滴静注1100mg/11mL［ラブリズマブ（遺伝子組換え）］

・献血ヴェノグロブリン®IH5%、10%静注［ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン］

・プログラフ®顆粒0.2、1mg、カプセル0.5、1mg［タクロリムス水和物］

・ネオーラル®内用液10%、10、25、50mgカプセル［シクロスポリン］

・リスティーゴ®皮下注280mg［ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）］

・ジルビスク®皮下注16.6mgシリンジ、ジルビスク®皮下注23.0mgシリンジ、ジルビスク®皮下注32.4mgシリンジ［ジルコプランナトリウム］

X. 管理的事項に関する項目

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉
・プレドニン®錠5mg［プレドニゾロン］
・デカドロン®錠0.5mg、4mg［デキサメタゾン］
・献血グロベニン®-I 静注用500mg、2500mg、5000mg［乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン］
・献血ヴェノグロブリン®IH5%、10%静注［ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン］
・ピリヴィジェン® 10%静注［pH4処理人免疫グロブリン］

7. 国際誕生年月日

2023年6月20日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ヒフデュラ®配合皮下注

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
発売時	2024年1月18日	30600AMX00007000	2024年4月17日	2024年4月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

①効能追加及び用法用量の追加　2024年12月27日
追加された効能又は効果
　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
追加された用法及び用量
＜慢性炎症性脱髄性多発根神経炎＞
　通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

全身型重症筋無力症
8年間：2024年1月18日～2032年1月19日（ウィフガート®点滴静注400mgの再審査期間の残余期間）

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
10年間：2024年12月27日～2034年12月26日（希少疾患用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT番号	レセプト電算処理システム用コード
ヒフデュラ® 配合皮下注	6399501A1020	6399501A1020	1992786010101	629927801

14. 保険給付上の注意

〈全身型重症筋無力症〉

本製剤はエフガルチギモド　アルファ・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ配合剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものである。

（令和6年4月16日付　保医発0416 第21号　使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）

XI. 文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID/管理番号
1）	Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195.	12578848
2）	Akilesh S, et al.: J Immunol. 2007; 179(7): 4580-4588.	17878355
3）	Latvala S, et al.: J Histochem Cytochem. 2017; 65(6): 321-333.	28402755
4）	Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.	17703228
5）	Ulrichts P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372–4386.	30040076
6）	Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283–1288.	16186811
7）	Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277.	30010142
8）	Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88.	3621677
9）	Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368.	11231638
10）	Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202.	24200689
11）	本村政勝．自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療．臨床神経学．2011; 51(11): 872–876.	EFG00013
12）	Jacob S, et al.: Arch Neurol. 2012; 69(8): 994-1001.	22689047
13）	難病情報センター.重症筋無力症（指定難病11）.2020. https://www.nanbyou.or.jp/entry/120.（2023年6月14日時点）	―
14）	難病情報センター. 令和3年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別 令和3年度衛生行政報告例. 2023. https://www.nanbyou.or.jp/wpcontent/uploads/2023/02/koufu20221.pdf（2023年6月14日時点）	―
15）	Murai H, et al.: Clin Exp Neuroimmunol. 2014; 5(1): 84-91.	EFG00015
16）	Suzuki S, et al.: BMC Neurol. 2014; 14: 142.	24996227
17）	Bunschoten C, et al.: Lancet Neurol. 2019; 18(8): 784-794.	31076244
18）	Mathey EK, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(9): 973-985.	25677463
19）	Koike H, et al.: Neurol Ther. 2020; 9(2): 213-227.	32410146
20）	Querol LA, et al.: Neurotherapeutics. 2022; 19(3): 864-873.	35378684
21）	Aotsuka Y, et al.: Neurology. 2024; 102(6): e209130.	38408295
22）	難病情報センター. 令和4年度末現在 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別 令和4年度衛生行政報告例. 2024. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/01/koufu20231.pdf（2024年12月9日時点）	―
23）	社内資料：第1相試験 ARGX-113-1901 試験（2024年1月18日承認、CTD2.7.6.1）	EFG90081
24）	社内資料：第1相試験 ARGX-113-1907 試験（2024年1月18日承認、CTD2.7.6.2）	EFG90082
25）	社内資料：2001 試験（第3 相試験：エフガルチギモドPH20 SC 又はエフガルチギモドIV）（2024年1月18日承認、CTD2.7.3.2.1）	EFG90053
26）	社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001試験）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.3）	EFG90050
27）	社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4）	EFG90008
28）	社内資料：ARGX-113-1704 試験（第Ⅲ相）（2022年1月20日承認、CTD2.7.3.2.1）	EFG90016
29）	Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.	34146511
30）	社内資料：1802試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.2.1）	EFG90110

XI. 文　献

番号	書　誌　事　項	PMID/管理番号
31）	社内資料：第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802試験）（2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.1）	EFG90116
32）	ヒフデュラ®配合皮下注 審査報告書（2024年12月27日承認）	－
33）	社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-2002試験）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.4）	EFG90051
34）	社内資料：効果の持続、耐薬性（2024年1月18日承認、CTD2.7.3.5）	EFG90078
35）	社内資料：第Ⅱ相試験（ARGX-113-1902試験）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6.2）	EFG90117
36）	社内資料： 1902試験（中間解析1）（2024年12月27日承認、CTD 2.7.3.2.2）	EFG90111
37）	Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260.	29655448
38）	Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268.	27103470
39）	Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.	30143244
40）	Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26.	24215230
41）	Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160.	21552317
42）	Koneczny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671.	31269763
43）	Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	8605939
44）	Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	8643606
45）	Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	31354709
46）	Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007; 4（4）: 427-440.	17683255
47）	社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1）	EFG90010
48）	社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2.3）	EFG90011
49）	社内資料：疾患モデル動物でのエフガルチギモドの薬理評価（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.3.3）	EFG90020
50）	社内資料：rHuPH20 の一過性の局所拡散促進作用（2024年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2）	EFG90066
51）	社内資料： 2001 試験（第3 相試験：エフガルチギモドPH20 SC 又はエフガルチギモドIV）（2024年1月18日承認、CTD2.7.3.2.1）	EFG90053
52）	社内資料： gMG患者での薬力学的作用 - 2001試験（第3相）（2024年1月18日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）	EFG90079
53）	社内資料：2002試験（第3相）（中間解析1）（2024年1月18日承認、CTD2.7.2.2.2.2.2）	EFG90085
54）	社内資料：CIDP患者での薬力学的作用 - 1802試験（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）	EFG90107
55）	社内資料：CIDP患者での薬力学的作用 - 1902試験（中間解析1）（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2）	EFG90118
56）	社内資料：薬力学（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2）	EFG90006
57）	社内資料：健康被験者での薬物動態 - 1901 試験（第1 相）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1）	EFG90060
58）	社内資料：薬物動態（ARGX-113-1907試験）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2）	EFG90047
59）	社内資料：gMG 患者での薬物動態 - 2001 試験（第3 相）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.1）	EFG90061
60）	社内資料：gMG 患者での薬物動態 - 2002 試験（第3 相）（中間解析1）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.2.2）	EFG90062

XI. 文　献

番号	書　誌　事　項	PMID/管理番号
61）	社内資料：CIDP患者での薬物動態 - 1802 試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1）	EFG90105
62）	社内資料：CIDP 患者での薬物動態 - 1902 試験（中間解析1）（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2）	EFG90106
63）	社内資料：薬物動態（ARGX-113-2001試験）（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3.10.1.1）	EFG90046
64）	社内資料：薬物動態 - 1802試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.9.1.1）	EFG90119
65）	社内資料：薬物動態 - 1902試験（中間解析1）（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.9.1.2）	EFG90120
66）	社内資料：外因性要因（薬物間相互作用）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.8）	EFG90024
67）	社内資料：薬力学的薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.5）	EFG90025
68）	社内資料：薬力学的薬物相互作用試験（2024年1月18日承認、CTD2.6.2.5）	EFG90067
69）	社内資料：外因性要因（薬物間相互作用）（2024年1月18日承認、CTD2.7.2.3.9）	EFG90068
70）	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、2.7.4.3.2.1）	EFG90043
71）	社内資料：母集団PK/PD 解析（2024年1月18日承認、CTD2.7.2.3.1）	EFG90069
72）	社内資料：母集団PK/PD 解析（2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.1）	EFG90121
73）	Knowles SP et al. Expert Opin Drug Deliv. 2021;18(11):1673-1685.	34585991
74）	社内資料：薬物動態試験 分布、代謝、排泄（2022年1月20日承認、CTD2.4.3.3、2.4.3.4、2.4.3.5）	EFG90027
75）	Pentsuk N, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86(4): 328-344.	19626656
76）	Ovacik M, et al.: Clin Transl Sci. 2018; 11(6): 540-552.	29877608
77）	社内資料：第I相試験（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.1）	EFG90012
78）	社内資料：腎機能障害（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3.8.5）	EFG90048
79）	社内資料：腎機能障害（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.7.5）	EFG90108
80）	社内資料：肝機能障害（2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3.8.6）	EFG90070
81）	社内資料：肝機能障害（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.7.6）	EFG90122
82）	社内資料：妊娠及び授乳時の使用（2024年1月18日承認、CTD2.7.4.5.4）	EFG90071
83）	社内資料：安全性薬理試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4）	EFG90029
84）	社内資料：rHuPH20（2024年1月18日承認、CTD2.6.6.3.2）	EFG90072
85）	社内資料：In vitro 試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.3.1）	EFG90030
86）	van Erp EA, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 548.	30967872
87）	Thielens NM, et al.: Mol Immunol. 2017; 89: 73-83.	28601358
88）	Alter G, et al.: J Immunol Methods. 2004; 294(1-2): 15-22.	15604012
89）	社内資料：エフガルチギモドの特異性（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.3.2）	EFG90031
90）	社内資料：単回投与毒性試験（2022年1月20日承認、CTD2.4.4.1、2.6.6.2、2.6.7.5）	EFG90032
91）	社内資料：rHuPH20 - 単回投与PK試験（2024年1月18日承認、CTD2.6.4.3.2.1）	EFG90073
92）	ヒフデュラ®配合皮下注 審査報告書（2024年1月18日承認）	－
93）	社内資料：遺伝毒性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4）	EFG90035

XI. 文　献

番号	書　誌　事　項	PMID/管理番号
94）	社内資料：がん原性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5）	EFG90036
95）	社内資料：生殖発生毒性試験（2022年1月20日承認、CTD2.4.4.5）	EFG90037
96）	社内資料：生殖発生毒性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6）	EFG90038
97）	社内資料：生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（2024年1月18日承認、CTD2.6.7.13）	EFG90074
98）	Baldwin HS, et al.: Circ Res. 1994; 74: 244-252.	8293563
99）	社内資料：生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2024年1月18日承認、CTD2.6.7.14）	EFG90075
100）	社内資料：局所刺激性試験 - エフガルチギモド（2024年1月18日承認、CTD2.6.6.7.1）	EFG90064
101）	社内資料：その他の毒性試験（2024年1月18日承認、CTD2.6.6.8）	EFG90076

２．その他の参考文献

該当しない

Ⅻ. 参考資料

１．主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

2024年12月現在、本剤は米国及び欧州を含む30以上の国や地域で承認されている。なお、外国における開発状況は以下の通りである。

主要国の承認状況（2024年12月現在）

国又は地域	販売名	承認年月	効能又は効果
米国	VYVGART® HYTRULO	2023 年 6 月	成人患者における抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症
		2024 年 6 月	成人患者における慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
欧州	Vyvgart 1,000mg solution for injection	2023 年 11 月	成人患者における抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症の標準治療へのアドオン療法

(2) 外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦及び外国における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

【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）

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

【用法及び用量】

〈全身型重症筋無力症〉

通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を週1回皮下投与する。

Ⅻ. 参考資料

米国における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	VYVGART HYTRULO は、以下の成人患者の治療薬として適応を有している： ・抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG） ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）
用法及び用量	〈全身型重症筋無力症〉 VYVGART HYTRULO の推奨用量は、1,008mg/11,200 単位 （エフガルチギモド　アルファ 1,008mg 及びヒアルロニダーゼ 11,200 単位）で週 1 回 4 週間を 1 サイクルとして、約 30~90 秒かけて皮下投与する。 次サイクルは臨床評価に基づいて実施する。前の投与サイクル開始から 50 日よりも短い期間で次サイクルを開始することの安全性は確立されていない。 あらかじめ定めた投与が出来なかった場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日後まで投与することができる。その後は、投与サイクルが終了するまで元のあらかじめ定めた日に投与を再開する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉 VYVGART HYTRULO の推奨用量は、1,008mg/11,200 単位 （エフガルチギモド　アルファ 1,008mg 及びヒアルロニダーゼ 11,200 単位）で週 1 回、約 30~90 秒かけて皮下投与する。 あらかじめ定めた投与が出来なかった場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日後まで投与することができる。その後は、元のあらかじめ定めた日に投与を再開する。

（2024年8月改訂版）

欧州における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	Vyvgart は、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の成人患者における全身型重症筋無力症（gMG）の標準治療へのアドオン療法として適応を有している。
用法及び用量	推奨用量は、1 回 1,000mg で週 1 回 4 週間を 1 サイクルとして、皮下投与する。その後の治療サイクルは臨床評価に基づいて実施する。患者によって治療サイクルの頻度は異なる。 臨床開発プログラムでは、次のサイクルを開始する最も早い時期は、前のサイクルの初回投与から 7 週間後であった。前のサイクルの開始から 7 週間より早く次のサイクルを開始することの安全性は確立されていない。 現在エフガルチギモド　アルファを静脈内投与されている患者には、皮下注製剤を代替として使用できる。新しい治療サイクルの開始時に製剤を切り替えることを推奨する。同じサイクル中に製剤を切り替えた患者の安全性と有効性のデータは得られていない。

（2024年5月改訂版）

Ⅻ. 参考資料

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国及び欧州の添付文書の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

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、母体から移行するIgG抗体が減少し、感染のリスクが高まる可能性がある。

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。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VYVGART HYTRULO during pregnancy. Healthcare providers and patients may call 1-855-272-6524 or go to https://www.Vyvgartpregnancy.com to enroll in or to obtain information about the registry.

Risk Summary

There are no available data on the use of VYVGART HYTRULO or efgartigimod alfa containing products during pregnancy. There was no evidence of adverse developmental outcomes following the intravenous administration of efgartigimod alfa at up to 100 mg/kg/day in rats and rabbits (see Data).

The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Therefore,

efgartigimod alfa may be transmitted from the mother to the developing fetus.

As VYVGART HYTRULO is expected to reduce maternal IgG antibody levels, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Risk and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to VYVGART HYTRULO in utero *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Data

Animal Data
VYVGART HYTRULO for subcutaneous injection contains efgartigimod alfa and hyaluronidase *[see Description (11)].*

Efgartigimod alfa:
- Intravenous administration of efgartigimod alfa (0, 30, or 100 mg/kg/day) to pregnant rats and rabbits throughout organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development in either species. Maternal efgartigimod alfa exposures at the highest no-effect doses were approximately 8 and 62 times, respectively, that in humans at the recommended human dose (RHD) of 1008 mg.
- Intravenous administration of efgartigimod alfa (0, 30, or 100 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. Maternal exposures at the highest no-effect dose were approximately 13 times that in humans at the RHD.

Hyaluronidase:
- In a study in which hyaluronidase (human recombinant) was administered by subcutaneous injection to pregnant mice throughout organogenesis, increased embryofetal mortality and decreased fetal body weights were observed at the highest doses tested. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in the mouse was approximately 1800 times the dose of hyaluronidase at the recommended human dose (RHD) of VYVGART HYTRULO (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 U hyaluronidase), on a U/kg basis.
- There were no adverse effects on pre- and postnatal development following subcutaneous administration of hyaluronidase (human recombinant) to mice throughout gestation and lactation at doses up to 5,000 times the dose of hyaluronidase at the RHD of VYVGART HYTRULO, on a U/kg basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa or hyaluronidase, from administration of VYVGART HYTRULO, in human milk, the effects on the breastfed infant,

or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VYVGART HYTRULO and any potential adverse effects on the breastfed infant from VYVGART HYTRULO or from the underlying maternal condition.

（2024年8月改訂版）

EMA（欧州添付文書の記載）

Pregnancy

There is no available data on the use of efgartigimod alfa during pregnancy. Antibodies including therapeutic monoclonal antibodies are known to be actively transported across the placenta (after 30 weeks of gestation) by binding to the FcRn.

Efgartigimod alfa may be transmitted from the mother to the developing foetus. As efgartigimod alfa is expected to reduce maternal antibody levels, and is also expected to inhibit the transfer of maternal antibodies to the foetus, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Therefore, risks and benefits of administering live/live-attenuated vaccines to infants exposed to efgartigimod alfa *in utero* should be considered (see section 4.4).

Treatment of pregnant women with Vyvgart should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks.

Breast-feeding

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa in human milk, the effects on the breastfed child or the effects on milk production. Animal studies on the transfer of efgartigimod alfa into milk have not been conducted, and therefore, excretion into maternal milk cannot be excluded. Maternal IgG is known to be present in human milk. Treatment of lactating women with efgartigimod alfa should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks.

Fertility

There is no available data on the effect of efgartigimod alfa on fertility in humans. Animal studies showed no impact of efgartigimod alfa on male and female fertility parameters (see section 5.3).

（2024年5月改訂版）

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下の通りであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

FDA（米国添付文書の記載）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

（2024年8月改訂版）

EMA（欧州添付文書の記載）

Paediatric population

The safety and efficacy of efgartigimod alfa in paediatric population have not yet been established. No data are available.

（2024年5月改訂版）

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動に関連する資材：

・医療従事者向け資材（適正使用ガイド 全身型重症筋無力症）
・医療従事者向け資材（適正使用ガイド 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）
・患者向け情報提供資材（ヒフデュラ®配合皮下注による治療を受ける患者さんとご家族の方へ 全身型重症筋無力症）
・患者向け情報提供資材（ヒフデュラ®配合皮下注による治療を受ける患者さんとご家族の方へ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）

医療従事者向け資材：

・ヒフデュラ®配合皮下注を調剤する調剤薬局薬剤師さんへ

患者向け資材：

・ヒフデュラ®自己注射ガイドブック

アルジェニクスジャパン株式会社　医療関係者向け情報サイト：https://www.vyvgart.jp/
アルジェニクスジャパン株式会社　患者向け情報サイト：
https://www.patients.vyvgart.jp/vyvdura/gmg（全身型重症筋無力症）
https://www.patients.vyvgart.jp/cidp（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎）

JP-VDJCIDP-24-00038
(2024年12月作成)