

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

総合製品情報概要

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

薬価基準未収載



ヒフデュラ[®] 配合皮下注

VYVDURA[®] Combination Subcutaneous Injection

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

発売
準備中

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

目 次

開発の経緯	1
ヒフデュラ®の特性	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
臨床成績	7
1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001)	7
2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002)	18
薬物動態	25
血中濃度	25
分布	28
代謝	28
排泄	28
特定の背景を有する患者	28
薬効薬理	29
全身型重症筋無力症 (gMG) の病態	29
ヒフデュラ®の作用機序	30
臨床薬理試験	31
非臨床試験	34
安全性薬理試験及び毒性試験	41
安全性薬理試験	41
その他の薬理試験	42
毒性試験	44
有効成分に関する理化学的知見	47
製剤学的事項	47
製剤の安定性	47
ヒフデュラ®の投与	48
ヒフデュラ®の投与方法	48
ヒフデュラ®投与前の注意	48
ヒフデュラ®投与時の注意	48
ヒフデュラ®の注射手技	48
取扱い上の注意	49
包装	49
関連情報	50
主要文献	51
製造販売業者の名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	53

開発の経緯

ヒフデュラ®配合皮下注は、エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)(一般名:以下、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)(一般名:以下、ボルヒアルロニダーゼ)を配合した皮下投与用注射製剤です。

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フラグメントの改変体であり、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いました。内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し¹⁻⁴⁾、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{5,6)}。

エフガルチギモドは、これまで「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月に点滴静注製剤(販売名:ウィフガート®点滴静注400mg)の承認を取得しました。

ヒフデュラ®の申請にあたっては、2021年2月より日本人も参加した全身型重症筋無力症(gMG)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-2001試験)及び2021年4月からその継続投与試験(ARGX-113-2002試験)を実施しました。その結果、ヒフデュラ®の有効性及び安全性が検討され、「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ました。なお、argenx BVは世界的にヒフデュラ®を開発しており、2023年6月には米国で、2023年11月には欧州で承認を取得しました。

参考

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ます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、アセチルコリン受容体(AChR)、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質4(LRP4)などがあります。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抗体陽性です¹¹⁾。残りの数%から十数%は、いわゆる、double seronegative MG(DS-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ます。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人と推定されています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人でした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ますが、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ます。

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

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

ヒフデュラ®の特性

開発の経緯

ヒフデュラ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデュラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

1 本剤は、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）を配合したエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）の皮下投与用注射製剤です。

2 エフガルチギモドは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濃度を減少させます。 P. 30

3 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（主要評価項目）は、ヒフデュラ®群で-66.4%、ウィフガート®群で-62.2%で、ヒフデュラ®はウィフガート®に対し非劣性でした [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共分散分析 (ANCOVA)]（検証的な解析結果）。【ARGX-113-2001試験】 P. 9

4 全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）におけるMG-ADLレスポンス※1の割合は、ヒフデュラ®群で69.1%、ウィフガート®群で69.1%、QMGLレスポンス※2の割合は、ヒフデュラ®群で58.2%、ウィフガート®群で55.6%でした。また、抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLレスポンスの割合は、ヒフデュラ®群で71.1%、ウィフガート®群で71.7%、QMGLレスポンスの割合は、ヒフデュラ®群で62.2%、ウィフガート®群で55.6%でした。【ARGX-113-2001試験】 P. 10, 12

※1：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から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：最終投与から1週間後までにQMGL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、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

5 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回皮下投与します。これを1サイクルとして、投与を繰り返します。 P. 48

6 重大な副作用として、感染症（4.8%）、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）が起こることがあります。
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、注射部位発疹及び頭痛が報告されています。
電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2024年1月作成(第1版)電子添文に基づき作成

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤1バイアル(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) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	1008mg 11200単位
添加剤	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-メチオニン 塩化ナトリウム 精製白糖 ポリソルベート20	8mg 12mg 8mg 32mg 115mg 2mg

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。

*四捨五入した値

3.2 製剤の性状

性状	帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.3(対生理食塩液比)

4. 効能又は効果

全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験有効成分に
関する
理化学的知見製剤学的
事項ヒフデユラ®
の投与包装
上の
取扱い
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

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。

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。

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]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤 (エクリズマブ (遺伝子組換え)、ラブリズマブ (遺伝子組換え))		
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、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症 (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)

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		带状疱疹、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

製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
| 取り扱い上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

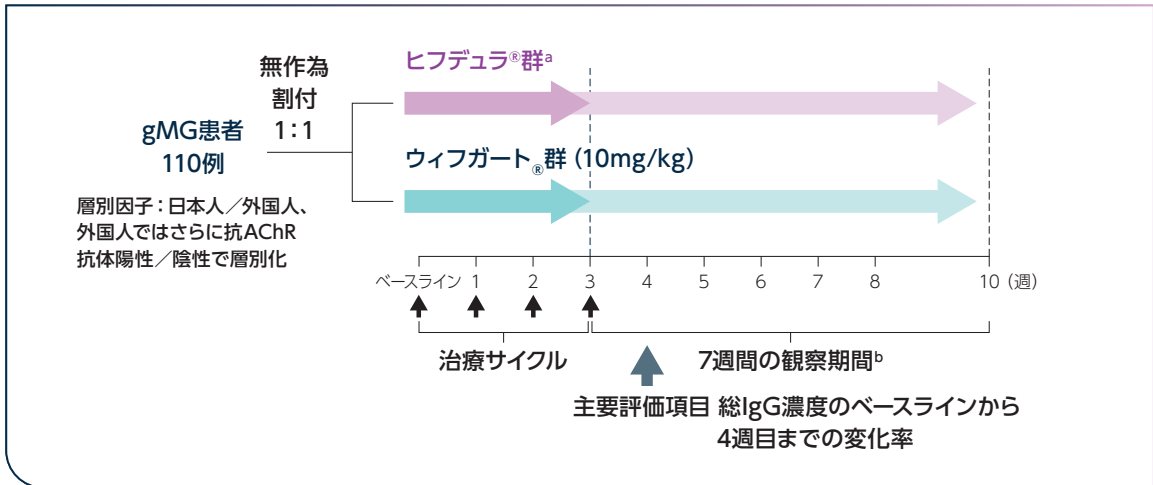
国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-2001)において、本剤が投与され抗体が測定された55例のうち、エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体が19例(34.5%)、中和抗体が2例(3.6%)に認められた。ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体は3例(5.5%)に認められ、中和抗体は検出されなかった¹⁷⁾。

1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001)¹⁸⁻²²⁾

- 18) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001試験) (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.3) (EFG90050)
 19) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月18日承認、CTD2.7.3.3.3.2) (EFG90057)
 20) 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)
 21) 社内資料：総IgGのベースラインからの変化 (2024年1月18日承認、CTD2.5.4.1) (EFG90049)
 22) 社内資料：自己投与 (2024年1月18日承認、CTD2.7.4.5.2.2) (EFG90059)

試験概要

目的	gMG患者に対するヒフデュラ®の薬力学的作用のウィフガート®に対する非劣性を評価する
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、ロシア、日本の43施設)
対象	gMG患者111*例(日本人8例) ヒフデュラ®群：55例(日本人4例)、ウィフガート®群：56例(日本人4例) ※計111例の患者を組み入れ、ヒフデュラ®群に55例、ウィフガート®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	・gMG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 - 塩化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
投与方法	試験薬投与期の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。 ヒフデュラ®群：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回計4回皮下投与 ウィフガート®群：10mg/kgを週1回計4回、1時間かけて静脈内投与 (両投与群ともに一定の用量で使用しているgMG治療薬と併用)



a: ヒフデュラ®の初回投与は試験責任医師が行った。ヒフデュラ®を投与された患者又はその介護者は、自身で投与するためのトレーニングを受けた。患者又は介護者が投与できると判断された場合、2回目(1週目)から医療スタッフ監督の下、医療機関で試験薬を投与することが認められた。
 b: フォローアップ期間は、毎週訪問する8週目までと、8週目から試験終了(10週目)までの2週間の期間で構成された。

評価項目	【主要評価項目】 ・総IgG濃度のベースラインから4週目(試験薬最終投与1週間後)までの変化率(検証項目) 【副次評価項目(臨床的有効性)】 ・MG-ADLレスポンス^{*1}の割合 ・QMGLレスポンス^{*2}の割合 ・ベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移 ・ベースラインからのQMGL総スコアの変化量の推移 ※1 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から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 最終投与から1週間後までにQMGL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、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者
------	---

臨床成績

【探索的及びその他の評価項目】

- ・ヒフデュラ®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
- ・ヒフデュラ®群で自己投与／介護者支援投与を行うのに十分な能力があると実施医療機関のスタッフに判断された患者／介護者数及び割合
- ・ヒフデュラ®群で実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与／介護者支援投与した患者／介護者数及び割合
- ・MSEの定義に合致した患者の割合

【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】

投与群を因子、ベースラインの総IgG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】

副次評価項目及び探索的評価項目は、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。

患者背景

■ 患者背景及びベースラインの疾患特性

		ヒフデュラ®群 (N=55)		ウィフガート®群 (N=55)	
		外国人 (N=51)	日本人 (N=4)	外国人 (N=51)	日本人 (N=4)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	51.1 (15.7)	48.3 (19.7)	55.9 (15.3)	54.8 (19.0)
性別、例数 (%)	女性	28 (54.9)	3	30 (58.8)	4
	男性	23 (45.1)	1	21 (41.2)	0
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	81.5 (20.7)	57.7 (12.7)	83.2 (21.9)	59.7 (12.5)
診断からの期間 (年)	平均値 (標準偏差)	6.4 (6.6)	5.4 (4.2)	7.6 (8.7)	10.1 (5.7)
胸腺摘除術からの期間 (年)	例数	14	2	13	0
	平均値 (標準偏差)	5.5 (4.1)	8.4 (3.0)	6.6 (6.2)	-
スクリーニング時のMGFA分類、例数 (%)	IIa	13 (25.5)	0	9 (17.6)	2
	IIb	15 (29.4)	1	10 (19.6)	1
	IIIa	14 (27.5)	1	17 (33.3)	1
	IIIb	7 (13.7)	2	12 (23.5)	0
	IVa	0	0	2 (3.9)	0
	IVb	2 (3.9)	0	1 (2.0)	0
スクリーニング時のMG-ADL総スコア	平均値 (標準偏差)	8.5 (2.4)	10.3 (2.5)	8.7 (2.6)	9.3 (2.9)
ベースラインのMG-ADL総スコア	平均値 (標準偏差)	8.6 (2.4)	11.8 (3.1)	8.5 (2.6)	8.8 (3.3)
ベースラインのMG-ADL総スコア分類、例数 (%)	5-7	20 (39.2)	0	23 (45.1)	1
	8-9	15 (29.4)	1	10 (19.6)	2
	10以上	16 (31.4)	3	18 (35.3)	1
ベースラインのQMG総スコア	平均値 (標準偏差)	14.7 (4.4)	17.3 (4.0)	15.5 (4.4)	15.0 (6.4)
抗AChR抗体、例数 (%)	陽性	42 (82.4)	3	43 (84.3)	3
	陰性	9 (17.6)	1	8 (15.7)	1

日本人例数10例未満のため (%) は記載していない

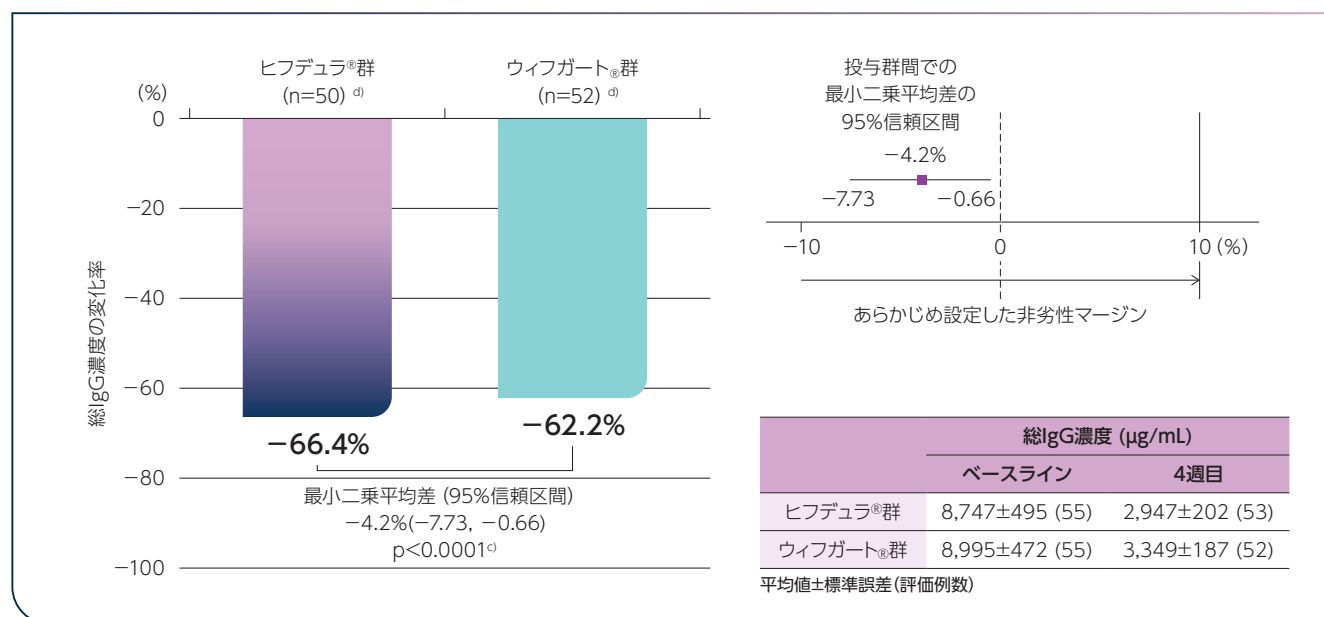
有効性評価

主要評価項目

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

総IgG濃度のベースラインから4週目までの変化率は、ヒフデュラ®群で-66.4%、ウィフガート®群で-62.2%でした。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、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、ヒフデュラ®はウィフガート®に対し非劣性でした [$p < 0.0001$ 、投与群を因子、ベースラインの総IgGを共変量とした共分散分析(ANCOVA)] (検証的な解析結果)。

■ 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^{a,b)}



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被験者(ヒフデュラ®群2例、ウィフガート®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被験者(ヒフデュラ®群3例)は除外された。

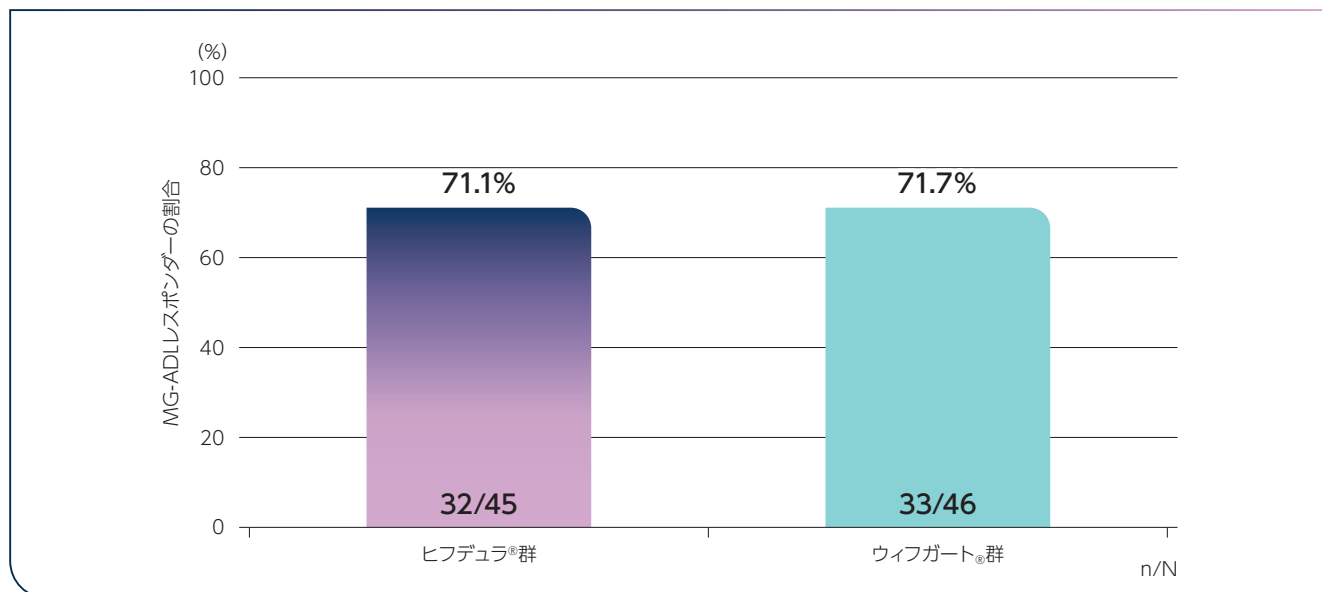
副次評価項目

MG-ADLレスポnderの割合

抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLレスポnder^{*1}の割合は、ヒフデュラ[®]群が32例/45例(71.1%)、ウィフガート[®]群が33例/46例(71.7%)でした。抗AChR抗体陰性集団におけるMG-ADLレスポnderの割合は、ヒフデュラ[®]群が6例/10例、ウィフガート[®]群が5例/9例でした(非提示)。

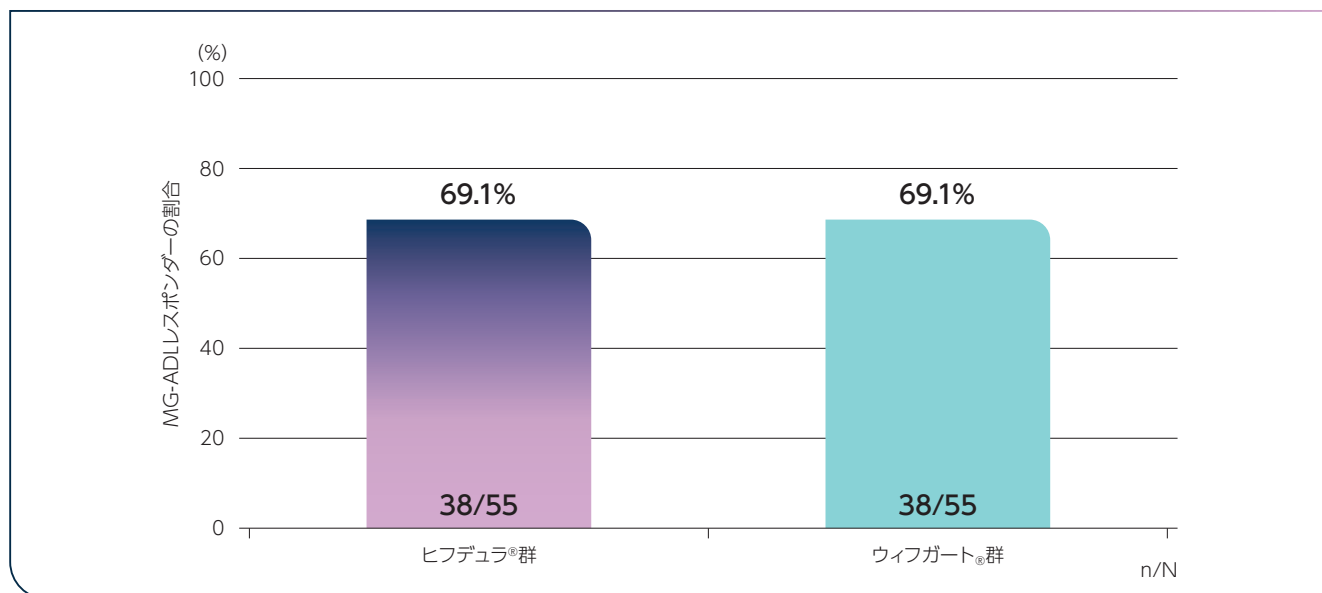
^{*1} 最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアがベースラインから2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

■ 抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLレスポnderの割合^{*2}



全体集団におけるMG-ADLレスポnderの割合は、ヒフデュラ[®]群、ウィフガート[®]群とも38例/55例(69.1%)でした。

■ 全体集団におけるMG-ADLレスポnderの割合^{*2}



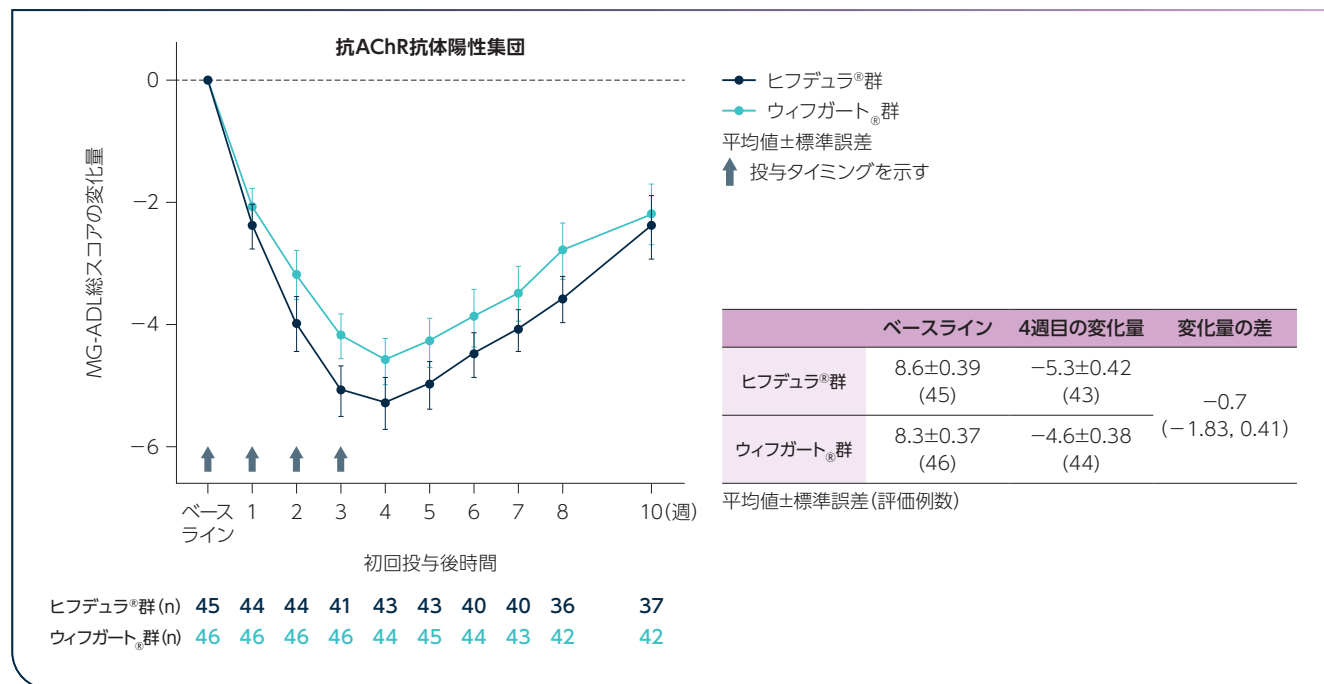
^{*2} 解析対象: intent-to-treat (ITT) 集団

副次評価項目

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移

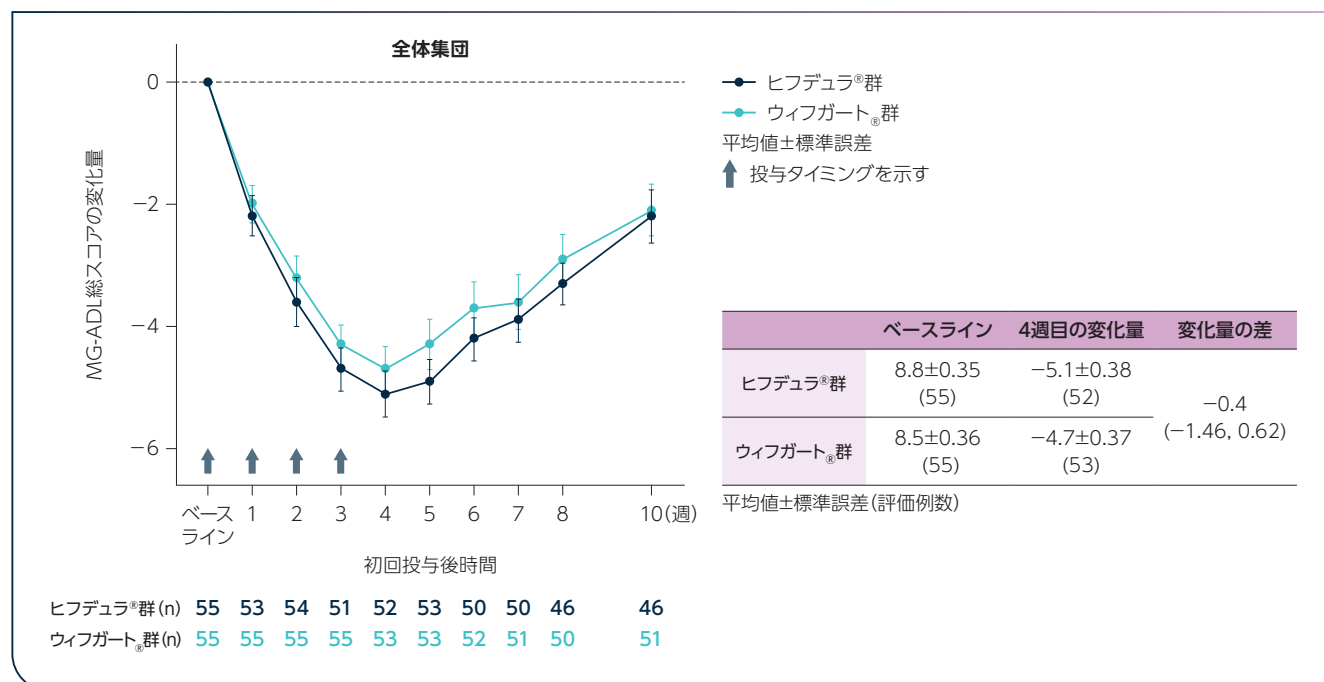
抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

■ 抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移*



全体集団におけるベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

■ 全体集団におけるベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移*



*解析対象：ITT集団

開発の経緯

ヒフデュラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデュラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

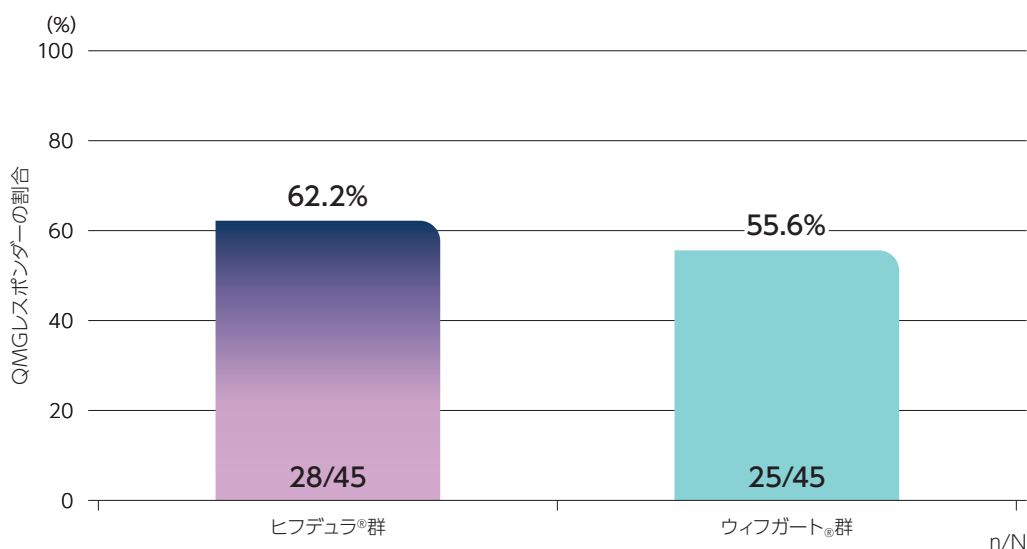
副次評価項目

QMGLレスポnderの割合

抗AChR抗体陽性集団におけるQMGLレスポnder^{*1}の割合は、ヒフデュラ[®]群が28例/45例 (62.2%)、ウィフガート[®]群が25例/45例 (55.6%) でした。抗AChR抗体陰性集団におけるQMGLレスポnderの割合は、ヒフデュラ[®]群が4例/10例、ウィフガート[®]群が5例/9例でした (非提示)。

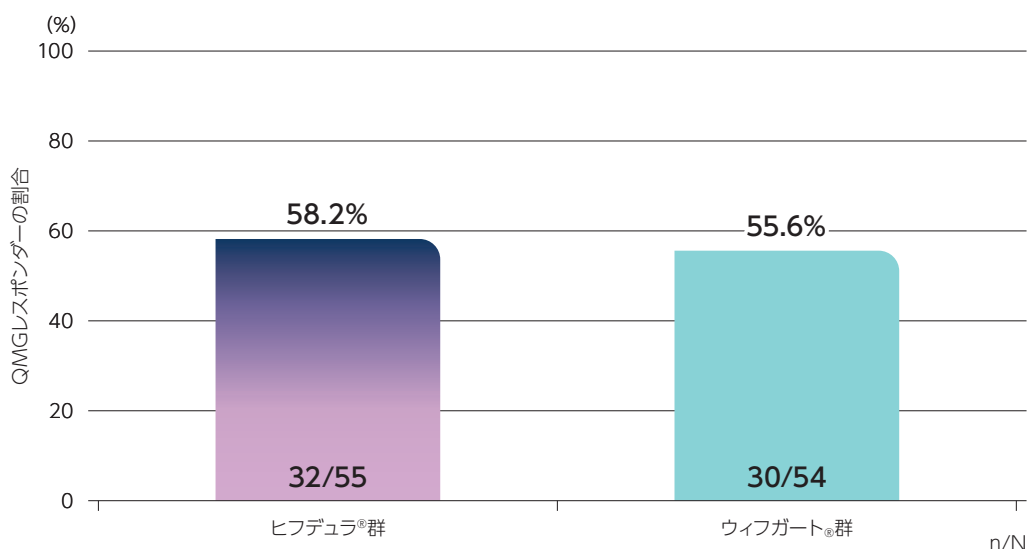
^{*1} 最終投与から1週間後までにQMGL総スコア (肺活量がグレードFの場合、最悪値3点で補完した値) がベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

■ 抗AChR抗体陽性集団におけるQMGLレスポnderの割合^{*2}



全体集団におけるQMGLレスポnderの割合は、ヒフデュラ[®]群が32例/55例 (58.2%)、ウィフガート[®]群が30例/54例 (55.6%) でした。

■ 全体集団におけるQMGLレスポnderの割合^{*2}



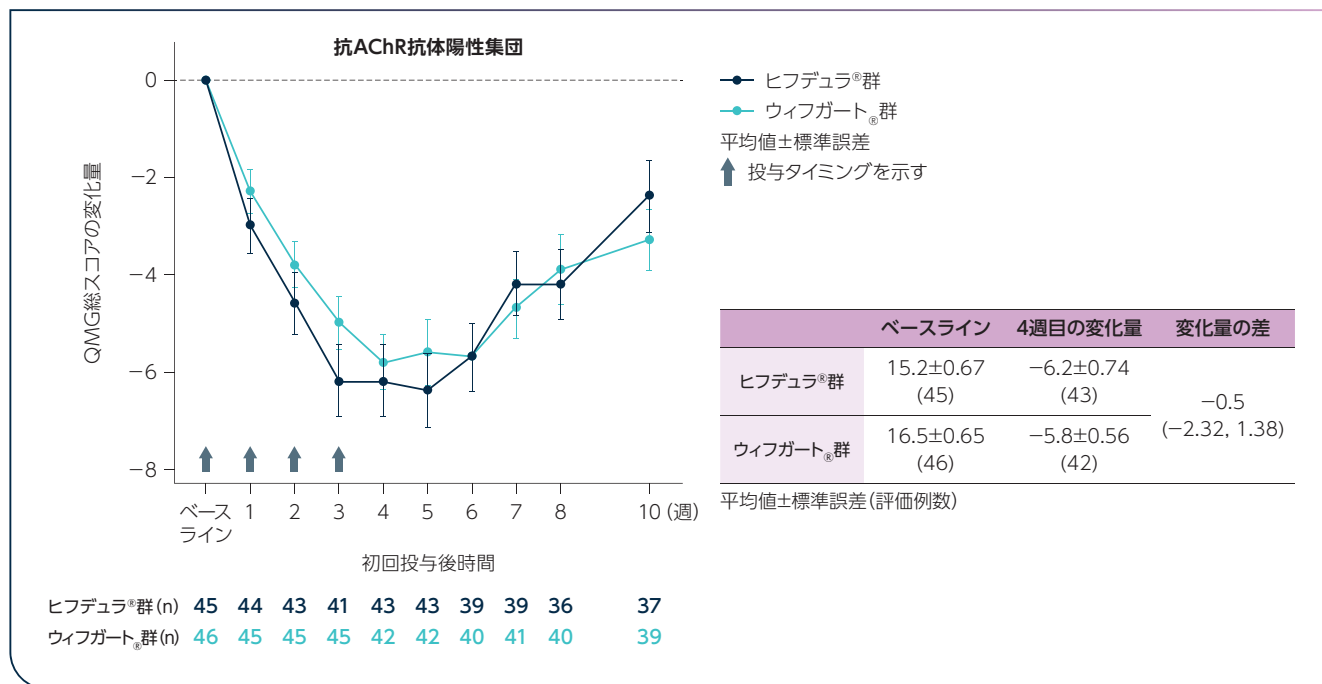
^{*2} 解析対象: ITT集団

副次評価項目

ベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移

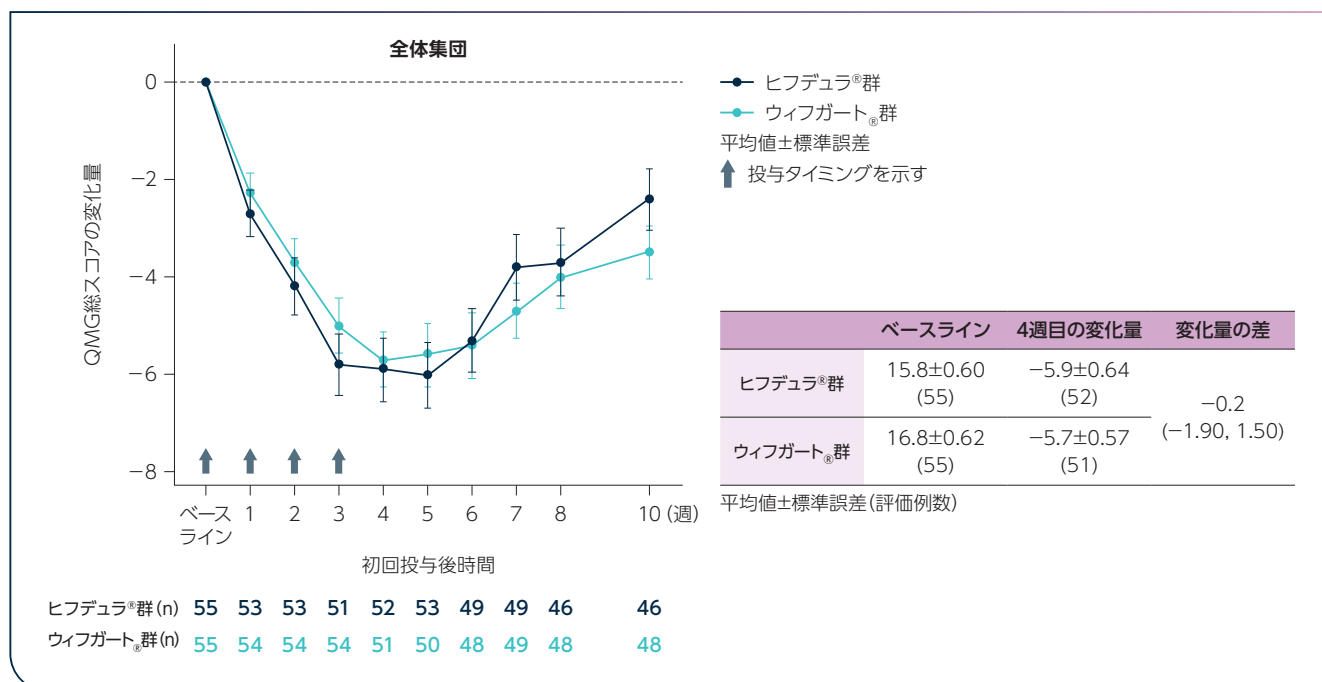
抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

■ 抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移*



全体集団におけるベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

■ 全体集団におけるベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移*



※スパイロメトリーのグレードF(スパイロメトリーによる肺活量の評価ができない状態)は報告されたQMG総スコアに基づいており、肺活量は最低スコア3とみなされなかった。
*解析対象: ITT集団

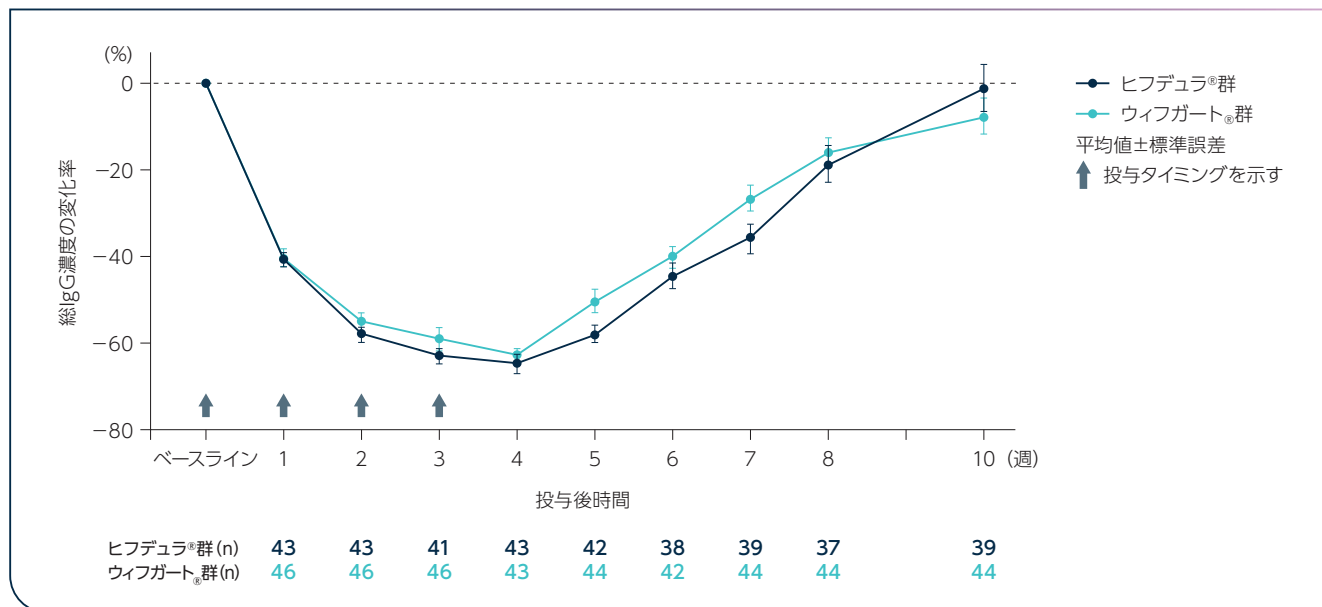
臨床成績

副次評価項目

ベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移

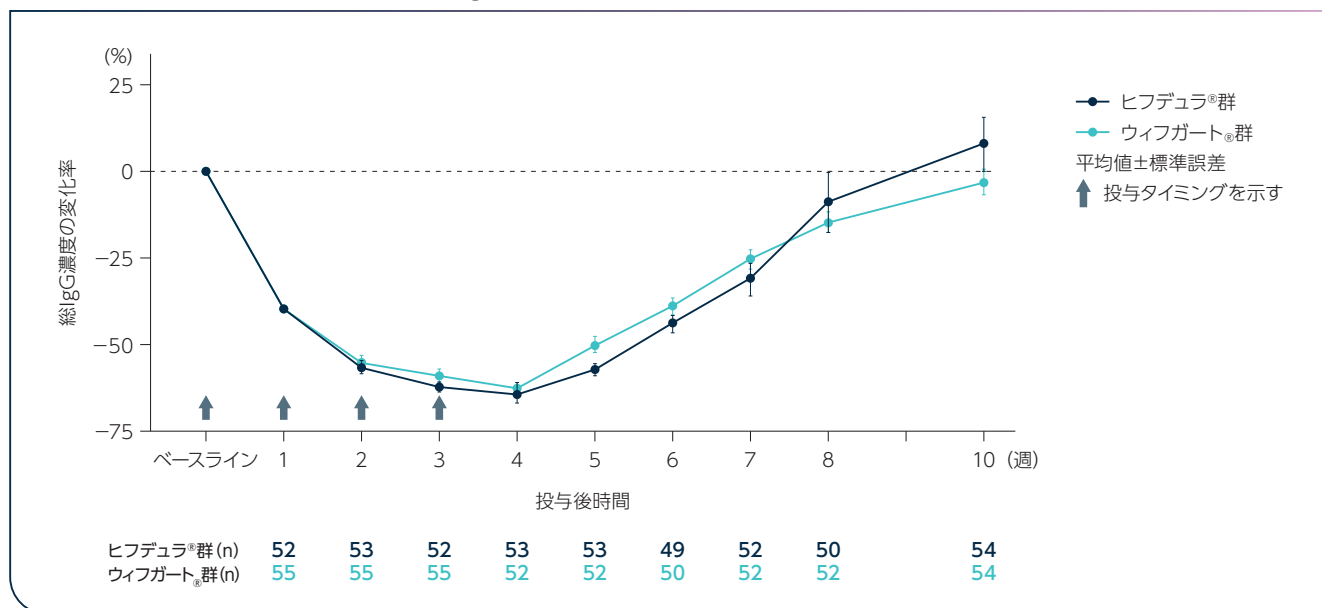
抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移は下図のとおりでした。

■ 抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移*



全体集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移は下図のとおりでした。

■ 全体集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移*



※免疫グロブリン療法又は血液浄化療法を受けた後の評価は除外された。

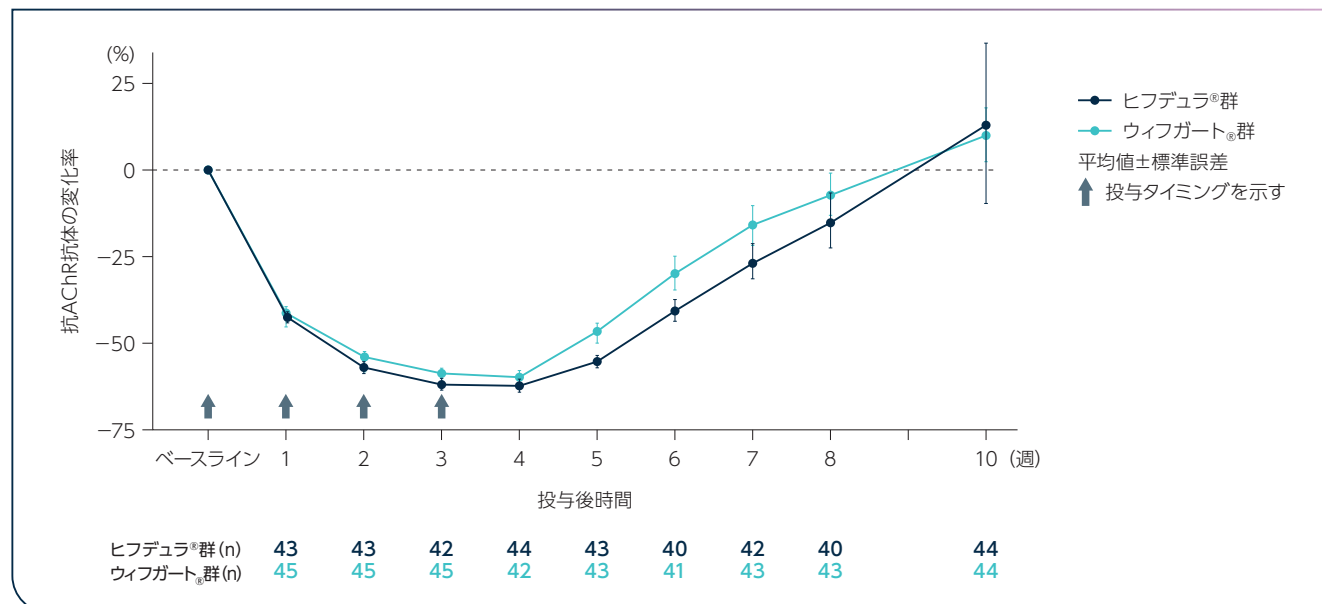
*解析対象：ITT集団

副次評価項目

抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移

抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインの平均値(標準誤差)は、ヒフデュラ®群とウィフガート®群でそれぞれ48.2(15.9)nmol/L、74.8(34.2)nmol/Lであり、ベースラインからの変化率の推移は下図のとおりでした。

■ 抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移*



*解析対象: mITT集団

探索的評価項目

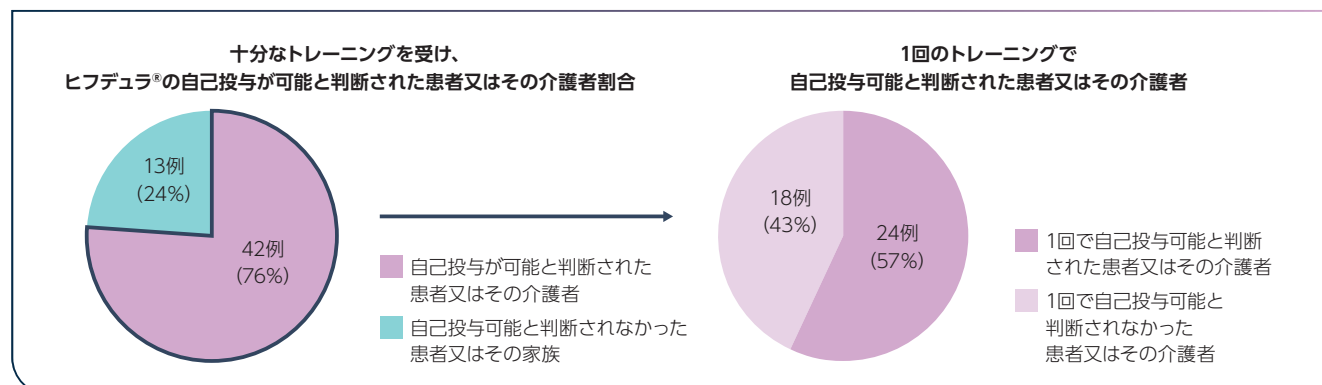
- ・ヒフデュラ®群で自己投与/介護者支援投与のトレーニングを完了した患者/介護者数及び割合
- ・ヒフデュラ®群で自己投与/介護者支援投与が可能と実施医療機関のスタッフに判断された患者/介護者数及び割合
- ・ヒフデュラ®群で実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与/介護者支援投与した患者/介護者数及び割合

ヒフデュラ®群55例中54例の患者又はその介護者がヒフデュラ®の自己投与/介護者支援投与のトレーニングを受け、42例(76.4%)が、ヒフデュラ®の自己投与/介護者支援投与が可能と判断されました。

そのうち、1回のトレーニングで自己投与/介護者支援投与が可能と判断されたのは、42例中24例(57.1%)でした。

上記のヒフデュラ®の自己投与/介護者支援投与が可能と判断された42例のうち、23例が実施医療機関スタッフの監督下で少なくとも1回は自己投与/介護者支援投与を実施しました。

■ 自己投与/介護者支援投与が可能と実施医療機関のスタッフに判断された患者/介護者数及び割合



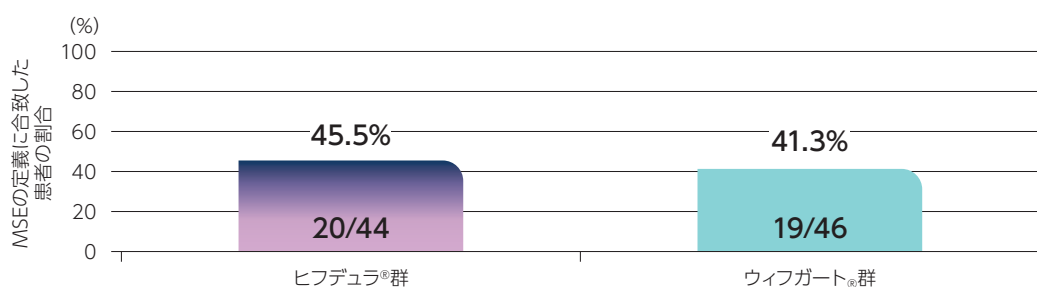
※治験時は薬液採取には注射針、投与時には翼状針を使用したため、薬事承認後と使用機器が異なる。

その他の評価項目

MSEの定義に合致した患者の割合

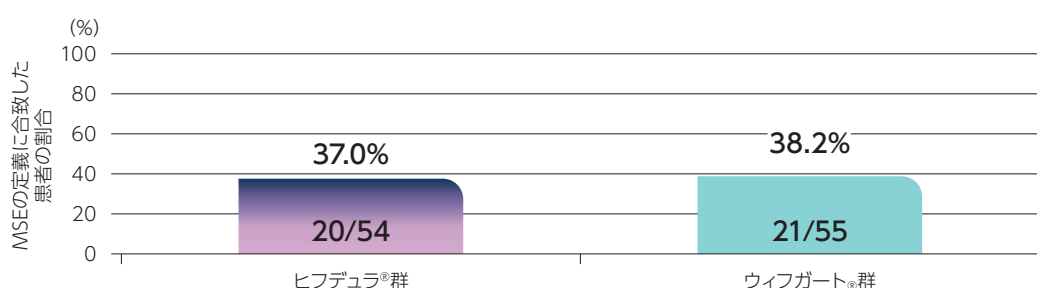
試験期間中のいずれかの時点で、MSE*の定義に合致した患者の割合は、抗AChR抗体陽性集団ではヒフデュラ®群が45.5%、ウィフガート®群が41.3%でした。

■ 抗AChR抗体陽性集団におけるMSEの定義に合致した患者の割合



試験期間中のいずれかの時点で、MSE*の定義に合致した患者の割合は、全体集団ではヒフデュラ®群が37.0%、ウィフガート®群が38.2%でした。

■ 全体集団におけるMSEの定義に合致した患者の割合



*最小のMG-ADL総スコアが0又は1点となった患者

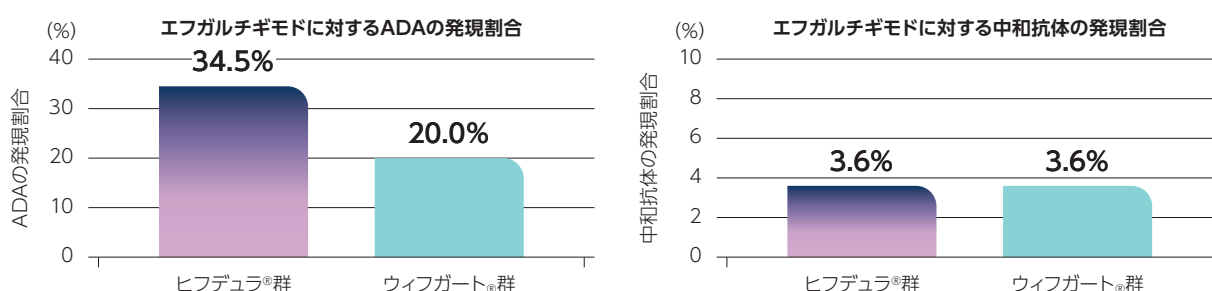
免疫原性の結果¹⁷⁾

エフガルチギモドに対する抗薬物抗体 (ADA) 及び中和抗体、並びにボルヒアルロニダーゼに対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、臨床的有效性性及び安全性パラメータに明らかな影響を与えませんでした。

エフガルチギモドに対するADAの発現割合は、ヒフデュラ®群で34.5%、ウィフガート®群で20.0%でした。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%でした。

ヒフデュラ®群では、ボルヒアルロニダーゼに対する抗体の発現割合は5.5%であり、ボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体は検出されませんでした。

■ エフガルチギモドに対するADAの発現割合と中和抗体の発現割合



安全性評価

- ・全体集団における有害事象はヒフデュラ®群で55例中37例(67.3%)、ウィフガート®群で55例中28例(50.9%)に認められました。
- ・主な有害事象(5%以上に発現)は、ヒフデュラ®群で注射部位発疹が8例(14.5%)、頭痛、注射部位紅斑が各7例(12.7%)、重症筋無力症*が6例(10.9%)、注射部位そう痒感が5例(9.1%)、注射部位内出血が4例(7.3%)、注射部位疼痛が3例(5.5%)、ウィフガート®群で頭痛が7例(12.7%)、下痢、疲労、尿路感染、挫傷、転倒が各3例(5.5%)でした。なお、ヒフデュラ®群では、局所の注射部位反応関連事象が21例(38.2%)に発現しましたが、いずれもグレード1又はグレード2であり、また、重篤ではありませんでした。これらの事象は治療を制限するものではなく、治験薬の投与中止には至りませんでした。
- ・重篤な有害事象は、ヒフデュラ®群で重症筋無力症が3例、視神経炎・重症筋無力症、上腕骨骨折・重症筋無力症、呼吸困難、蜂巣炎、失神が各1例、ウィフガート®群で重症筋無力症、うっ血性心不全、胸痛・呼吸困難、精巣嚢胞が各1例でした。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ました。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ました。
- ・投与中止に至った有害事象は、ヒフデュラ®群でCOVID-19、重症筋無力症が各1例認められました。
- ・本試験では、死亡例は認められませんでした。

*重症筋無力症の新規発現ではなく、重症筋無力症の増悪を示す。

■ 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	ヒフデュラ®群 (N=55)	ウィフガート®群 (N=55)
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)

器官別大分類 基本語	ヒフデュラ®群 (N=55)	ウィフガート®群 (N=55)
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
外陰部腔カンジダ症	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
神経系障害	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、胸郭および縦隔障害	0	1(1.8)
口咽頭痛	0	1(1.8)

MedDRA version 24.1
n(%)

開発の経緯

ヒフデュラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的
知見

製剤学的
事項

ヒフデュラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002)^{19,23-25)}

19) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月18日承認、CTD2.7.3.3.2) (EFG90057)

23) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2002試験) (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.4) (EFG90051)

24) 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)

25) 社内資料：2002試験 (補足試験：2001試験及び1705試験の非盲検継続投与第3相試験) 中間解析1 (2024年1月18日承認、CTD2.7.3.2.3) (EFG90058)

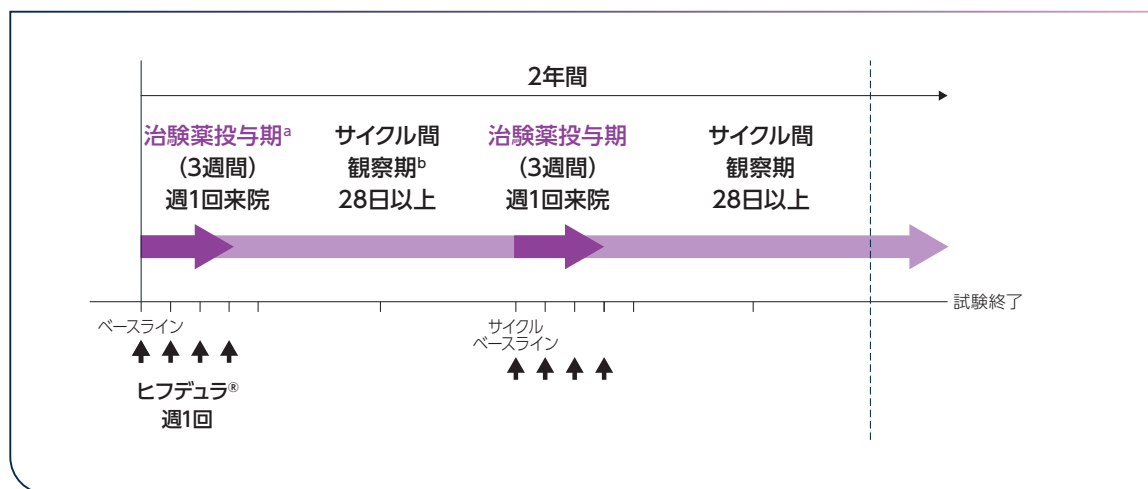
※本試験は実施中であり、これまでに2回の中間解析を実施しました。試験の概要、安全性及び有効性の結果は1、2回目の両中間解析 (中間解析1：2022年3月2日、中間解析2：2022年12月1日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載し、薬力学及び免疫原性の結果は1回目の中間解析 (2022年1月12日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載しています。

試験概要

目的	gMG患者に対する、ヒフデュラ®の長期安全性と忍容性を評価する
試験デザイン	第Ⅲ相、ARGX-113-1705試験・ARGX-113-2001試験の継続投与、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、ロシア、日本の47施設)
対象	ARGX-113-2001試験又はARGX-113-1705試験 ^{※1)} に参加したgMG患者184例 (日本人16例) 中間解析1の時点での投与患者：164例 (日本人14例) ・ARGX-113-2001試験でヒフデュラ®の投与を受けた患者51例 (日本人4例) ・ARGX-113-2001試験でウィフガート®の投与を受けた患者48例 (日本人3例) ・ARGX-113-1705試験でウィフガート®の投与を受けた患者65例 (日本人7例) 中間解析2の時点での投与患者：179例 (日本人16例) ・ARGX-113-2001試験でヒフデュラ®の投与を受けた患者52例 ・ARGX-113-2001試験でウィフガート®の投与を受けた患者50例 ・ARGX-113-1705試験でウィフガート®の投与を受けた患者77例 ^{※1} ：ARGX-113-1705試験は、第Ⅲ相ARGX-113-1704試験からの3年間の継続投与試験であり、パートA (1年) 及びパートB (最長2年) の連続した2つのパートで実施されている。
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試験に参加した患者： - 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試験に参加した患者： - パートAの最終時点の規定の評価を実施した。 又は - パートBを開始し、ARGX-113-1705試験の参加期間が1年以上で、かつ、最後のウィフガート®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」 ^{※2)} 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)。 - 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)。 ^{※2} ：「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。

投与 方法

ヒフデユラ®[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回計4回皮下投与する。これを1サイクルとし、臨床評価に基づき必要に応じてこれを繰り返す。必要な場合、28日以上の間隔をあけて投与期を繰り返す。



a 患者は、ヒフデユラ®を1回の治療薬投与期で週4回注射された。①エフガルチギモドの最終投与から28日以上経過し、②治療責任医師により再治療が必要と判断された場合に治療薬投与が開始された。

b サイクル間観察期の初回来院はヒフデユラ®の最終投与から7日後とした。その後は21日毎に来院した。サイクル間観察期は臨床反応に基づき、患者間で異なった。

評価 項目

【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
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
総IgG濃度のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率のサイクルごとの推移
抗AChR抗体陽性患者を対象とした、抗AChR抗体濃度のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率のサイクルごとの推移
薬物動態、免疫原性、QOLへの影響、自己投与の実施可能性 など

【探索的評価項目】

ヒフデユラ®治療に対する選好性及び満足度評価

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試験のヒフデユラ®群から移行した患者(SC 2001群)
- ・ ARGX-113-2001試験のウィフガート®群から移行した患者(IV 2001群)
- ・ ARGX-113-1705試験から移行した患者(IV 1705群)
- ・ これらの先行試験でウィフガート®の投与を受けた患者全体(Total IV群)

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。

特に指定のない限り、全ての有害事象及び臨床検査値異常は治療薬による治療下で発現したものを表示した。

各治療サイクルの期間(中央値)(2022年12月1日データカットオフ時点)

ヒフデユラ®各治療サイクルの初回投与時から次のサイクル投与開始時までの期間の中央値は、サイクル1が57.0日、サイクル2が57.0日、サイクル3が52.5日、サイクル4が51.0日、サイクル5が51.0日、サイクル6が51.0日、サイクル7が51.0日、サイクル8が50.0日、サイクル9が50.0日であり、約7.1～8.1週間の範囲でした。

主要評価項目

安全性評価

有害事象(2022年12月1日データカットオフ時点)

- 有害事象はヒフデュラ®全体群179例中152例(84.9%)に認められました。治験担当医師により因果関係が否定されなかった有害事象は96例(53.6%)に発現しました。これらの有害事象のほとんどは局所の注射部位反応でした。
- 主な有害事象(全体群の10%以上に発現)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%)及び注射部位内出血が18例(10.1%)でした。
- 重篤な有害事象は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例でした。
- 投与中止に至った有害事象は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)に認められました。
- 本試験では4例(心停止、遠隔転移を伴う腎癌、肺腫瘍、COVID-19及び呼吸不全が各1例)の死亡が報告されました。いずれの事象も治験担当医師によりヒフデュラ®との因果関係は否定されました。

■ いずれかのサイクルで2%以上の患者に発現した有害事象(サイクル別) (ARGX-113-2001試験及びARGX-113-2002試験の統合解析)

	サイクル 1(N=168)	サイクル 2(N=149)	サイクル 3(N=117)	サイクル 4(N=80)
すべての有害事象	107 (63.7)	79 (53.0)	54 (46.2)	29 (36.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (40.5)	39 (26.2)	18 (15.4)	10 (12.5)
注射部位紅斑	32 (19.0)	19 (12.8)	13 (11.1)	9 (11.3)
注射部位発疹	15 (8.9)	4 (2.7)	2 (1.7)	0
注射部位そう痒感	14 (8.3)	9 (6.0)	0	0
注射部位疼痛	11 (6.5)	6 (4.0)	2 (1.7)	1 (1.3)
注射部位内出血	10 (6.0)	3 (2.0)	3 (2.6)	0
注射部位腫脹	6 (3.6)	3 (2.0)	2 (1.7)	2 (2.5)
疲労	5 (3.0)	2 (1.3)	0	0
注射部位浮腫	3 (1.8)	3 (2.0)	1 (0.9)	2 (2.5)
発熱	3 (1.8)	3 (2.0)	0	0
神経系障害	31 (18.5)	17 (11.4)	6 (5.1)	10 (12.5)
頭痛	20 (11.9)	9 (6.0)	5 (4.3)	6 (7.5)
重症筋無力症	8 (4.8)	2 (1.3)	1 (0.9)	2 (2.5)
感染症および寄生虫症	21 (12.5)	23 (15.4)	18 (15.4)	9 (11.3)
COVID-19	4 (2.4)	9 (6.0)	5 (4.3)	1 (1.3)
上咽頭炎	3 (1.8)	4 (2.7)	2 (1.7)	2 (2.5)
胃腸障害	19 (11.3)	14 (9.4)	9 (7.7)	3 (3.8)
下痢	4 (2.4)	7 (4.7)	3 (2.6)	0
悪心	3 (1.8)	3 (2.0)	3 (2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (7.7)	9 (6.0)	7 (6.0)	7 (8.8)
筋痙攣	3 (1.8)	3 (2.0)	1 (0.9)	0
関節痛	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.9)	2 (2.5)
背部痛	2 (1.2)	2 (1.3)	3 (2.6)	1 (1.3)
頸部痛	1 (0.6)	0	1 (0.9)	2 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.8)	6 (4.0)	3 (2.6)	6 (7.5)
咳嗽	1 (0.6)	1 (0.7)	0	2 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.6)	8 (5.4)	3 (2.6)	2 (2.5)
そう痒症	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.9)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	4 (2.7)	2 (1.7)	0
貧血	1 (0.6)	4 (2.7)	2 (1.7)	0

MedDRA version 24.1

発現例数(%)

対象・方法：対象はARGX-113-2001試験及びARGX-113-2002試験(継続中、2022年3月3日の安全性データカットオフ日まで)でヒフデュラ®の投与を受けた168例。

解析は試験を問わずサイクル別に実施し、サイクル1でのデータはARGX-113-2001試験及びARGX-113-2002試験から入手し、サイクル2以降のデータは2002試験から入手した。

主要評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化 (2022年3月2日データカットオフ時点)

臨床検査値

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査では、各パラメータのベースラインからの変動は多くは見られませんでした。グレード3の臨床検査値異常の多くは、各1例(0.6%)に発現しました。臨床検査値異常のリンパ球数減少は、グレード3が12例(7.5%)、グレード4が1例(0.6%)に認められました。

バイタルサイン

バイタルサインの測定値について、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められませんでした。

心電図

心電図パラメータについて、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められませんでした。

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
|
取り扱い上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

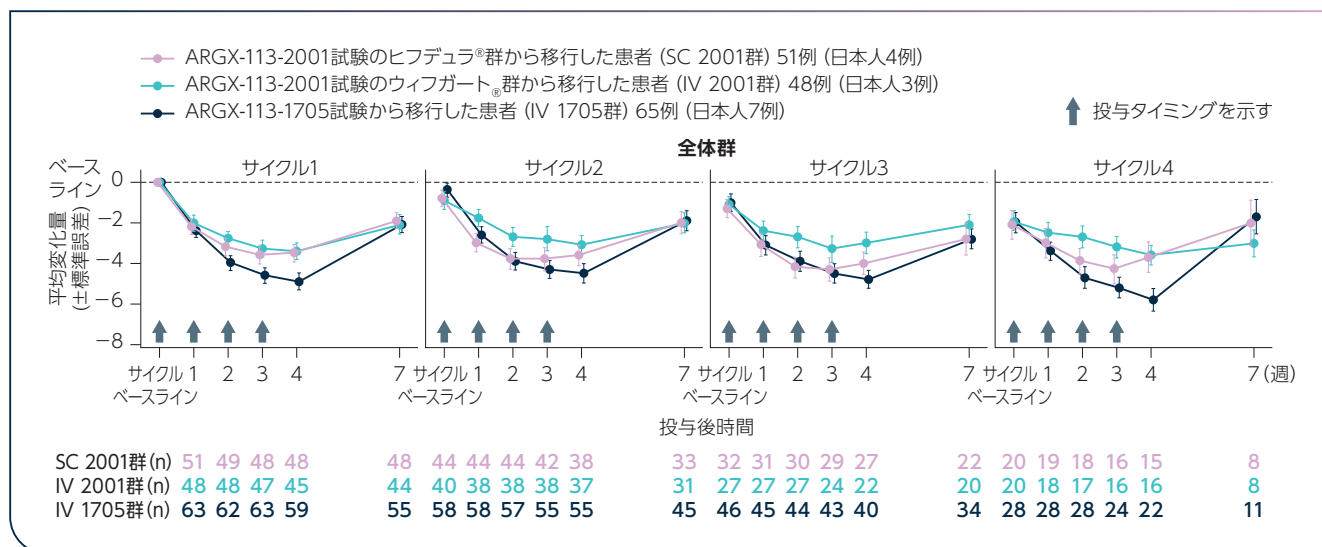
有効性評価(2022年3月2日データカットオフ時点)

副次評価項目

MG-ADL総スコア変化量のサイクルごとの推移

全体群におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準誤差)のサイクルごとの推移は下図のとおりでした。ベースラインのMG-ADL総スコアの平均値(標準誤差)は7.9点(0.27)で、4週目のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)及び4週目のMG-ADL総スコアのサイクルベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は下表のとおりでした。

MG-ADL総スコア変化量のサイクルごとの推移



※試験のベースラインは、サイクル1のヒフデュラ®初回投与前の最後の入手可能なスコアに相当する。サイクルベースラインは、そのサイクルのヒフデュラ®初回投与前の最後の入手可能なスコアに相当する。

	サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4
4週目のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)	-4.0点(0.25)	-3.8点(0.29)	-4.1点(0.31)	-4.5点(0.37)
4週目のMG-ADL総スコアのサイクルベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)	-4.0点(0.25)	-3.0点(0.27)	-2.9点(0.29)	-2.5点(0.40)

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)の推移: 抗AChR抗体陽性/陰性別

	全体集団(N=164)		抗AChR抗体陽性集団(N=134)		抗AChR抗体陰性集団(N=30)	
	n	平均値(標準誤差)	n	平均値(標準誤差)	n	平均値(標準誤差)
ベースライン	164	7.9(0.27)	134	7.6(0.30)	30	8.9(0.63)
サイクル1						
4週目	152	-4.0(0.25)	122	-4.1(0.29)	30	-3.6(0.53)
サイクル2						
サイクルベースライン	142	-0.7(0.23)	114	-0.7(0.26)	28	-0.7(0.48)
4週目	130	-3.8(0.29)	104	-4.0(0.32)	26	-3.2(0.71)
サイクル3						
サイクルベースライン	105	-1.1(0.25)	83	-1.2(0.27)	22	-0.8(0.63)
4週目	89	-4.1(0.31)	71	-4.2(0.35)	18	-3.8(0.59)
サイクル4						
サイクルベースライン	68	-2.0(0.33)	52	-1.9(0.39)	16	-2.4(0.56)
4週目	53	-4.5(0.37)	40	-4.6(0.46)	13	-4.3(0.57)

※ベースラインは、サイクル1における最初のヒフデュラ®投与前の値である。サイクルベースラインは、各サイクルにおける最初のヒフデュラ®投与前の値である。サイクル1~4におけるベースラインでのMG-ADL総スコア、サイクルベースラインでのベースラインからの変化量、4週目でのベースラインからの変化量を示す。

副次評価項目（参考情報）

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

MG-QoL15r総スコアは、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減少を示しました。

副次評価項目（参考情報）

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

EQ-5D-5L VASスコアは、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を示しました。EQ-5D-5L VASスコアの最大値は、各サイクルの4週目に認められました。

探索的評価項目

ウィフガート®とヒフデュラ®の両方の投与を受けたことがある患者の選好性

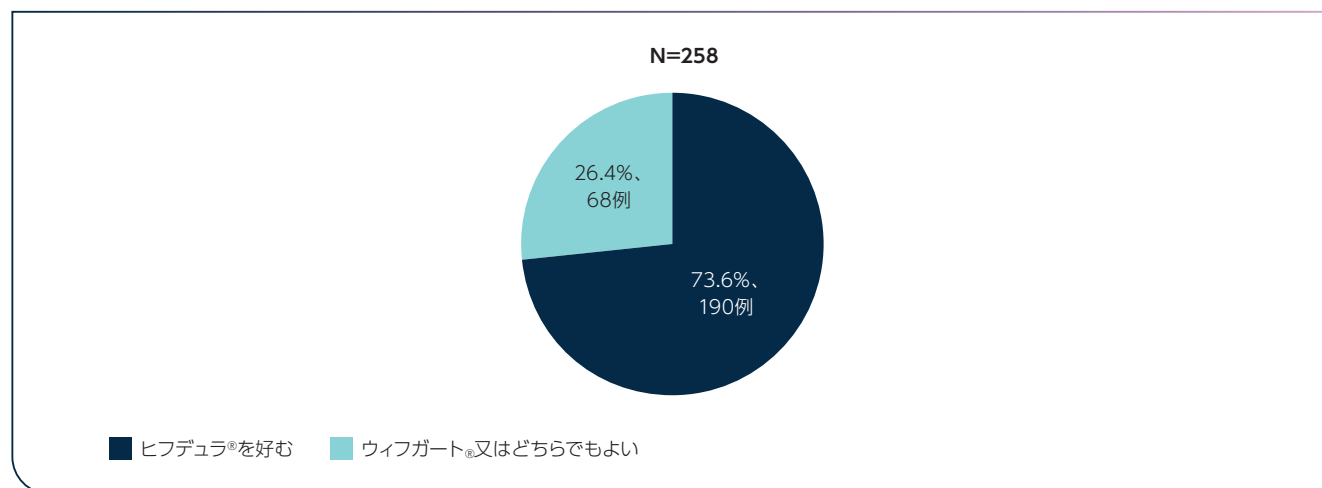
ウィフガート®とヒフデュラ®の両方の投与を受けたことがある患者（ARGX-113-1705試験又はARGX-113-2001試験でウィフガート®の投与を受けており、ARGX-113-2002試験でヒフデュラ®の投与を受けた患者）に対し、MAPQ (Mode of Administration Preference Question: 投与方法の好みに関する質問)を用いて、ウィフガート® (点滴静注) 又はヒフデュラ® (皮下投与)のどちらを好むかを評価しました。

ウィフガート®とヒフデュラ®の両方の投与を受けたことがある患者におけるヒフデュラ®の各サイクル投与終了後の結果として、サイクル1で104例中74例(71.2%)、サイクル2で92例中67例(72.8%)、サイクル3で62例中49例(79.0%)の患者がウィフガート®よりもヒフデュラ®の投与方法を好みました。

全体では、患者の73.6%がウィフガート®投与よりもヒフデュラ®投与を好みました($p<0.0001$ 、一般化推定方程式)。

ウィフガート®よりもヒフデュラ®を好むオッズ比は21.2(95%信頼区間: 9.57, 47.14)でした($p<0.0001$)。

■ 先行試験でウィフガート®を投与された患者のMAPQ選好性



※ 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。

開発の経緯

ヒフデュラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデュラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

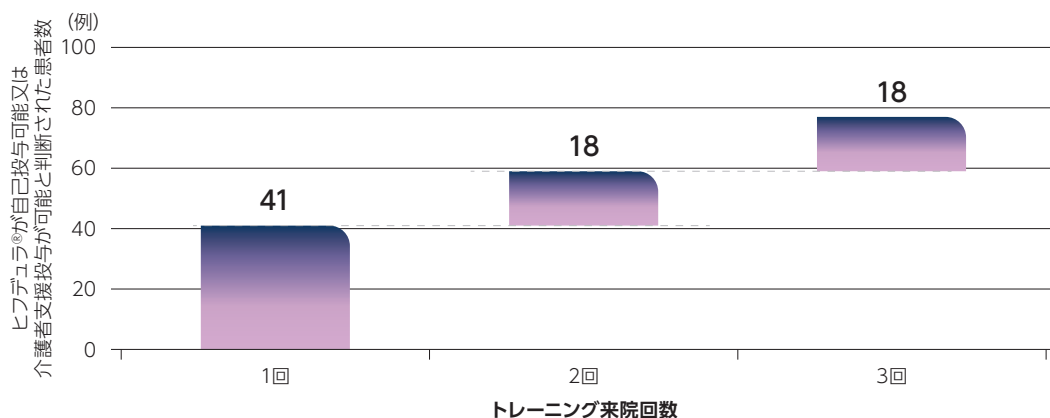
製造販売
業者の名称
及び住所

副次評価項目

患者又は介護者がヒフデュラ®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

全体群164例の患者又はその介護者が、医療従事者によるヒフデュラ®投与を開始するためのトレーニングを受け、そのうち145例(88.4%)がヒフデュラ®の自己投与又は介護者支援投与が可能と判断されました。

先行試験でヒフデュラ®投与ではなかった患者 (Total IV群) 113例では、ヒフデュラ®が投与可能と判断されるまでのトレーニング来院回数は、1回が41例、2回が18例、3回が18例でした。



※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。

副次評価項目

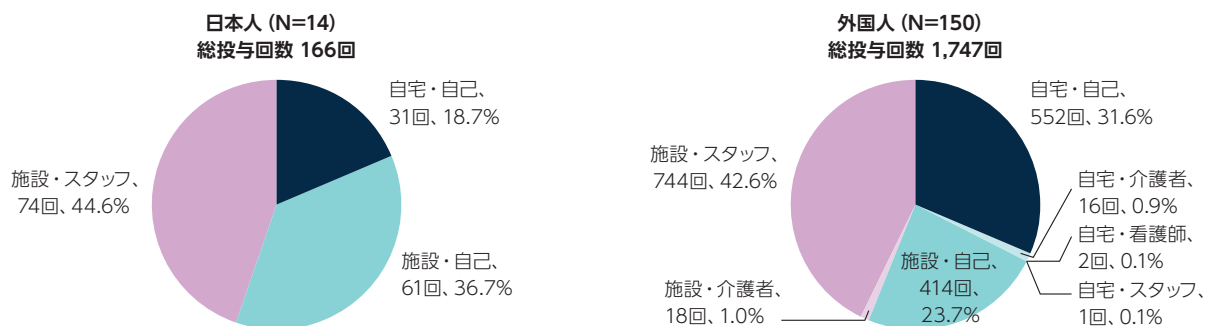
自己投与及び介護者支援投与の実施状況(日本人／外国人別)

ヒフデュラ®の総投与回数における投与方法の内訳

日本人患者集団：治験実施施設のスタッフによる投与44.6%、治験実施施設での自己投与36.7%、在宅での自己投与18.7%

外国人患者集団：治験実施施設のスタッフによる投与42.6%、在宅での自己投与31.6%、治験実施施設での自己投与23.7%、治験実施施設での介護者支援投与1.0%、在宅での介護者支援投与0.9%、在宅での訪問看護師による投与0.1%、在宅での治験実施施設のスタッフによる投与0.1%

日本人患者14例中9例(64.3%)が、ヒフデュラ®のトレーニング後に自己投与可能と判断され、実際に在宅で自己投与を行った患者は5例でした。



グラフ中の記載は、投与場所・投与者・投与回数・総投与回数に占める割合

※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

8.重要な基本的注意

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。

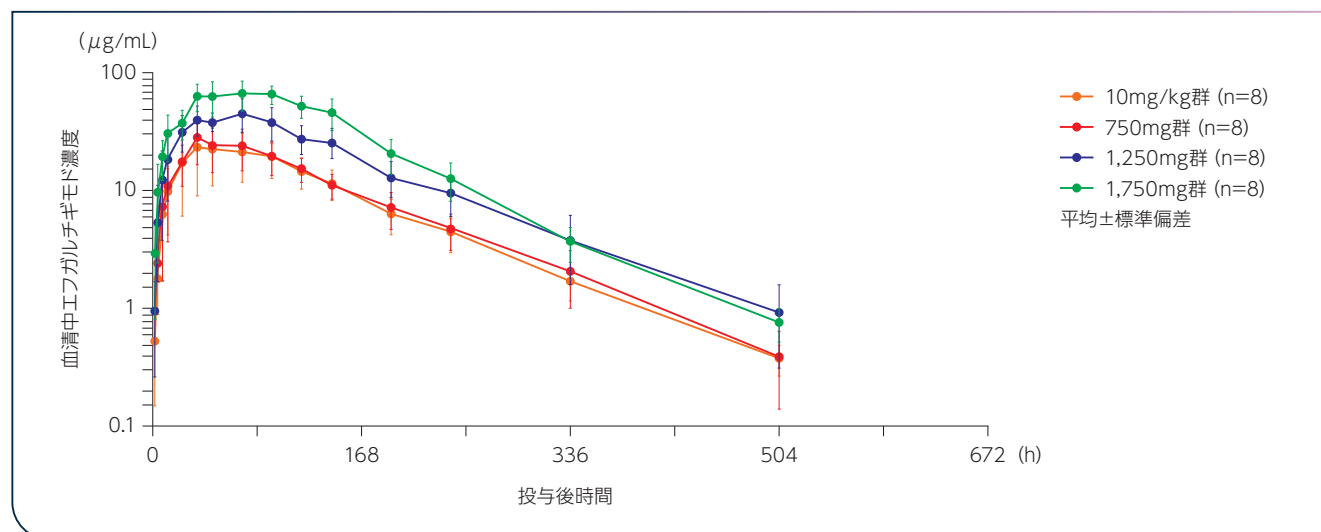
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

血中濃度

(1) 単回投与(健康成人; 外国人データ)²⁶⁾

ボルヒアルロニダーゼ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ました。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ました。

■ 健康成人にボルヒアルロニダーゼと混合してエフガルチギモドを単回皮下投与したときの 平均血清中エフガルチギモド濃度推移



※投与直前にエフガルチギモドとボルヒアルロニダーゼを混ぜ合わせた。

■ 健康成人にボルヒアルロニダーゼと混合してエフガルチギモドを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-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-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)	7,421 (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。C_{max}: 最高血中濃度、t_{max}: 最高血中濃度到達時間、AUC_{0-t}: 0時間から最終測定時間までのAUC、AUC_{0-inf}: 0~無限大までのAUC、t_{1/2}: (見かけの)半減期、CL(F): (見かけの)全身クリアランス、Vz(F): (見かけの)分布容積

(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」は以下のとおりです。

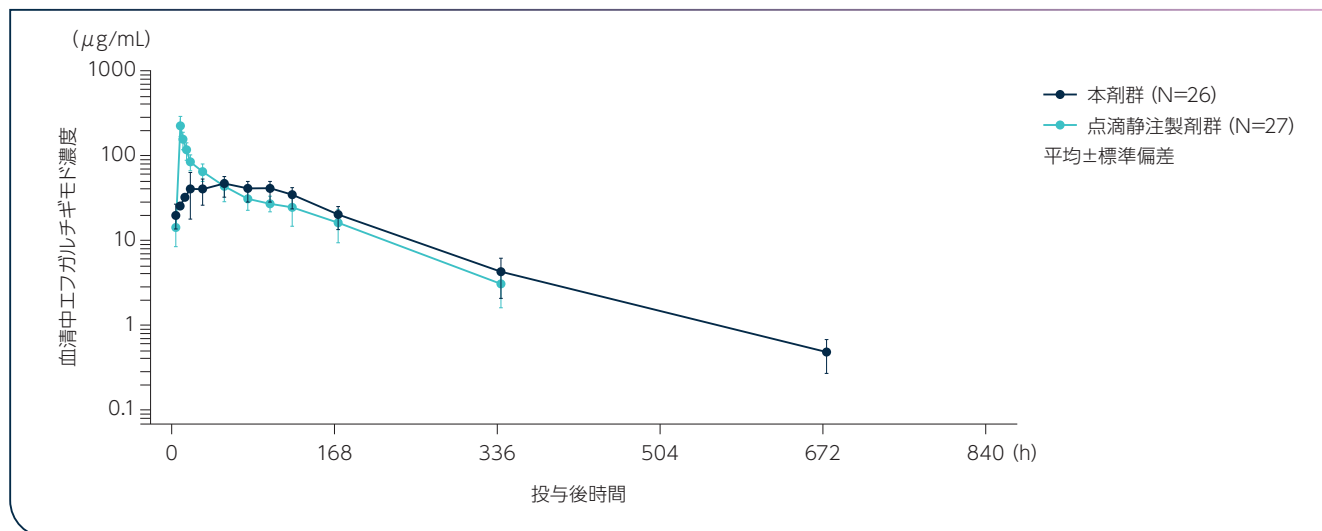
効能又は効果: 「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」

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) 反復投与(健康成人; 外国人データ)²⁷⁾

健康成人54例に本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,006.5mg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12,200単位)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)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行いました。4回目投与 (Day 22) 後のエフガルチギモドの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

■ 健康成人に本剤又は点滴静注製剤を1週間間隔で4回投与したときの4回目投与後の血清中エフガルチギモド濃度推移



本剤又は点滴静注製剤を22日目に4回目の投与後に認められたPKプロファイル

パラメータ	本剤群		点滴静注製剤群	
	n	平均 (SD)	n	平均 (SD)
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 _{0-168h} (μg·h/mL)	25	5841 (1506)	26	6918 (1388)
t _{1/2} (h)	24	80.7 (14.3)	26	112 (134)
CL (L/h)	25	0.182 (0.0434)	26	0.115 (0.0250)
V _d (L)	24	20.9 (5.67)	26	18.6 (25.6)

SD: 標準偏差

t_{max}は中央値(最小値 - 最大値)を示す。

(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」は以下のとおりです。

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り)」

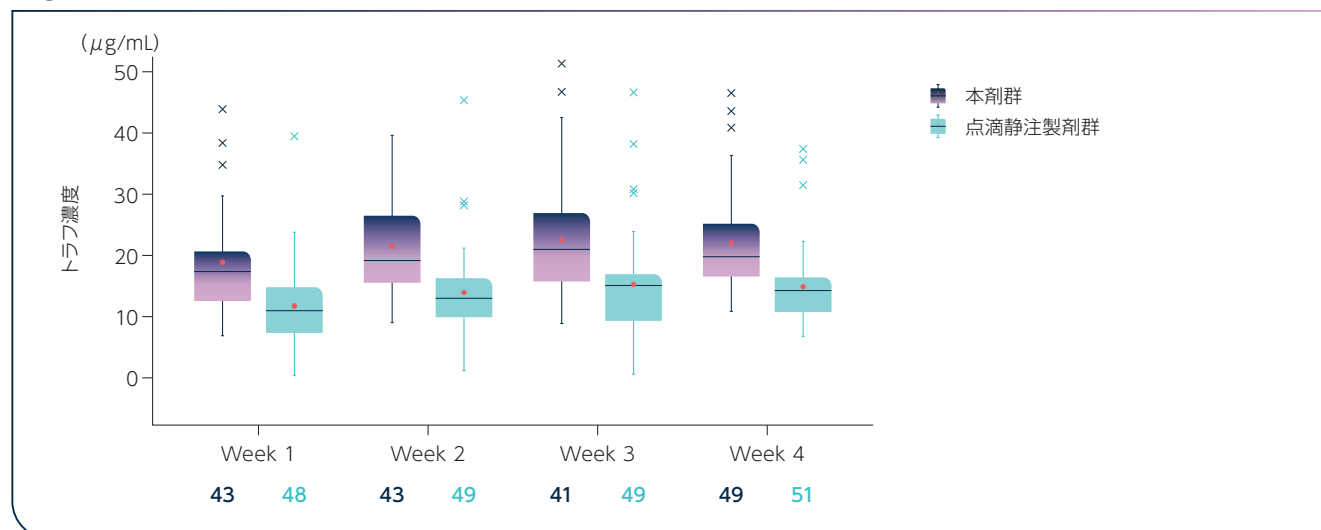
用法及び用量: 「通常、成人には本剤1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

gMG患者での薬物動態

(3) 反復投与【ARGX-113-2001試験(gMG患者；外国人データを含む)】²⁸⁾

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)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え) 10mg/kg)を1週間間隔で計4回投与したときのエフガルチギモドのC_{trough}は下図のとおりでした。点滴静注製剤と比較して、本剤の各投与後のC_{trough}は50～60%高かった。本剤投与後のC_{trough}の平均値(標準偏差)は18.3μg/mL(8.05)から22.5μg/mL(9.61)の範囲でした。

■ gMG患者に本剤又は点滴静注製剤を1週間間隔で計4回投与したときのエフガルチギモドのトラフ値(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。赤い点は算術平均値、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。

(4) ARGX-113-2002試験(第Ⅲ相)(中間解析1)²⁹⁾

全患者で、試験ベースラインで薬物動態評価用サンプルを得ました。また、薬物動態評価用サンプルは各治療サイクルの4回目投与の1週間後(Day 29)に採血しました。Day 29でのC_{trough}はサイクル1、サイクル2及びサイクル3の間で同程度であり、平均値(標準偏差)はそれぞれ21.5μg/mL(8.17)、20.3μg/mL(7.57)及び21.9μg/mL(10.7)でした。

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

分布

■血液-胎盤関門通過性³⁰⁾

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おりません。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³¹⁾ことから、エフガルチギモドは母体から胎児に移行する可能性があります。

■乳汁への移行性

エフガルチギモドの乳汁への移行性に関する試験は実施していません。

■分布容積(外国人データ)³²⁾

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注投与時の分布容積は15～20Lでした。

代謝

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)は、一般的なタンパク質異化経路によってアミノ酸に分解されると推定されます。

排泄(外国人データ)³²⁾

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 10mg/kg単回投与後の尿中排泄率は投与量の0.1%未満でした。

特定の背景を有する患者

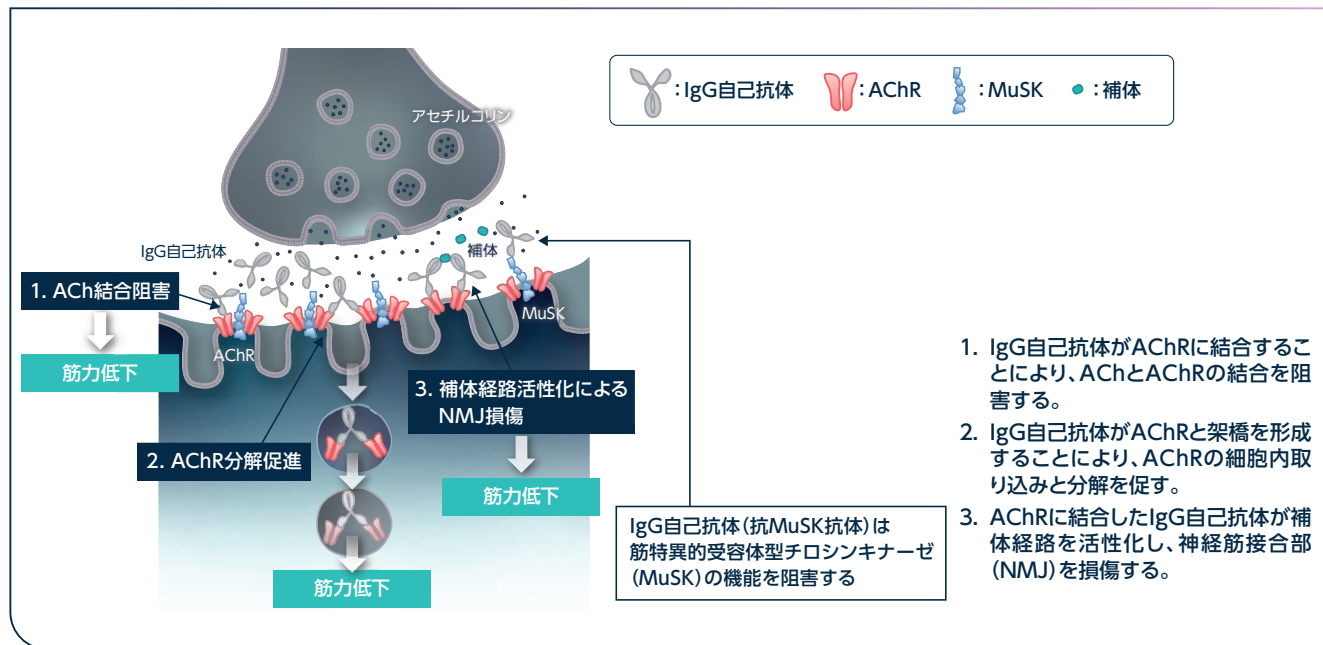
■腎障害患者(外国人データ)³³⁾

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ません。母集団薬物動態解析の結果から、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)を1週間間隔で計4回投与したとき、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、4回目投与後のAUC_{0-168h}が11%高くなると推定されました。なお、中等度(eGFR:30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)及び重度(eGFR:30mL/min/1.73m²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ありません。

全身型重症筋無力症 (gMG) の病態

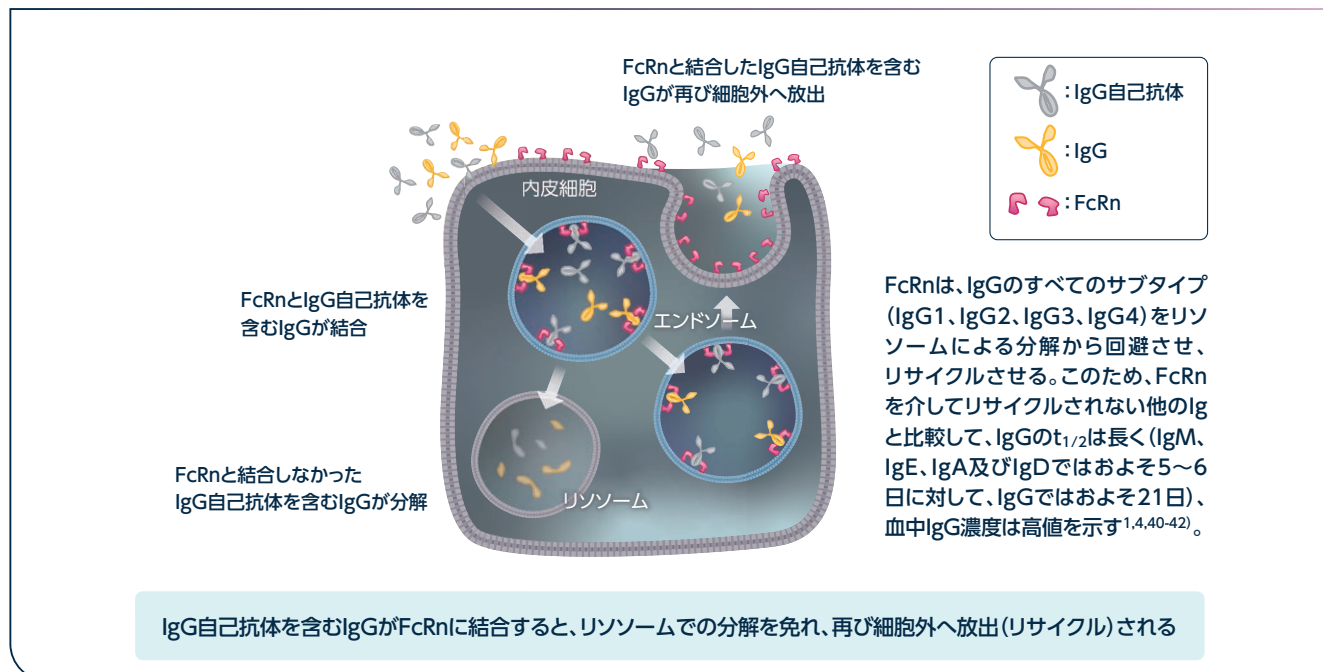
IgG自己抗体による神経伝達阻害メカニズム

重症筋無力症 (MG) 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す。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つがあります^{4,34-39)}。



胎児性Fc受容体 (FcRn) はIgG自己抗体を含むIgGの血中濃度を維持

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



36) Ward ES, et al.: *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(10): 892-904. (EFG00050)
[COI]本研究はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社と金銭的利益関係のある者が含まれる。

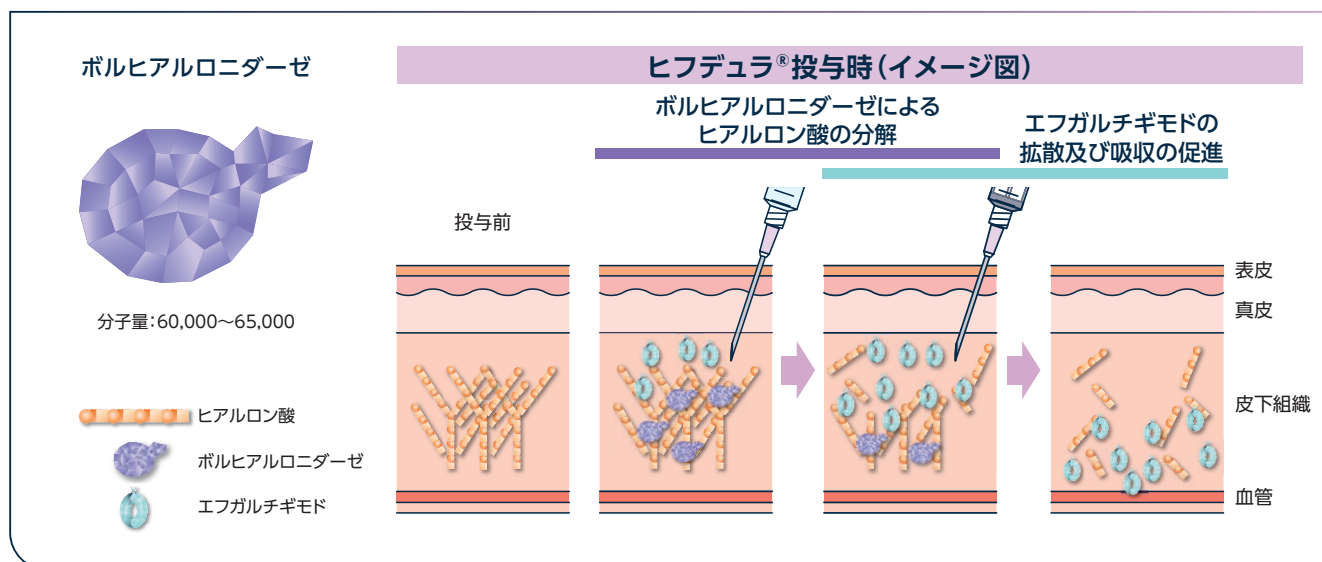
ヒフデュラ®の作用機序

ヒフデュラ®は、エフガルチギモドとボルヒアルロニダーゼとを配合した皮下投与用注射剤です。

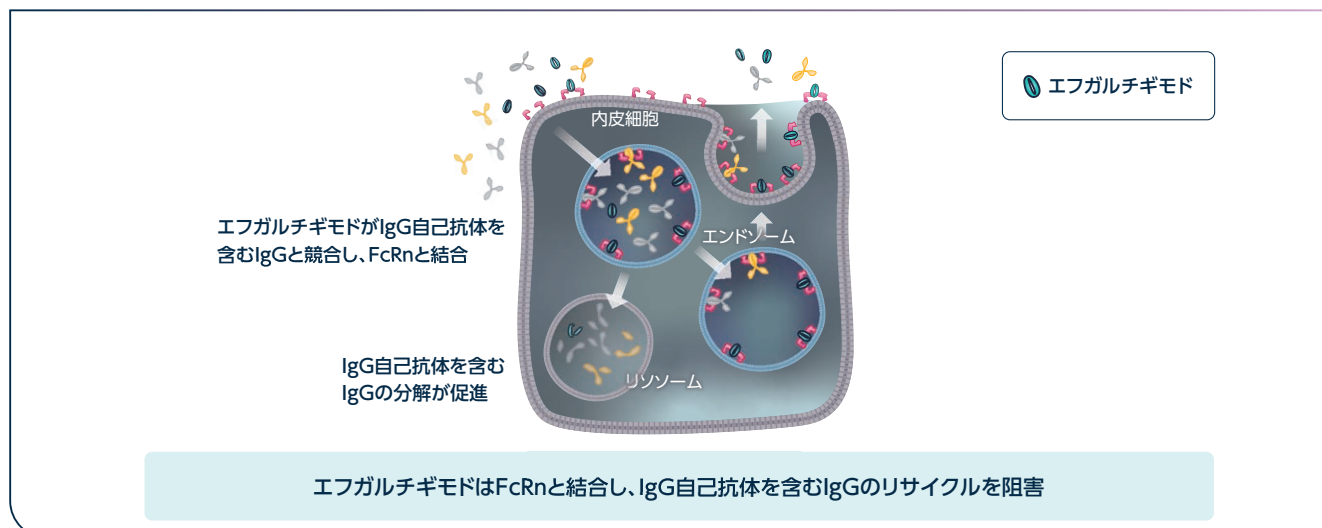
エフガルチギモドは、胎児性Fc受容体 (FcRn) を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントです⁴³⁾。



ボルヒアルロニダーゼは主に真皮の結合皮質であるヒアルロン酸を加水分解し、一過性かつ局所的に皮下組織の浸透性を増加させ⁴⁴⁾、エフガルチギモドの体内への拡散、吸収を促進させます⁴⁵⁾。



内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{5,6)}。



43) Howard JF Jr, et al.: *Lancet Neurol.* 2021; 20(7): 526-536. (EFG00001)

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

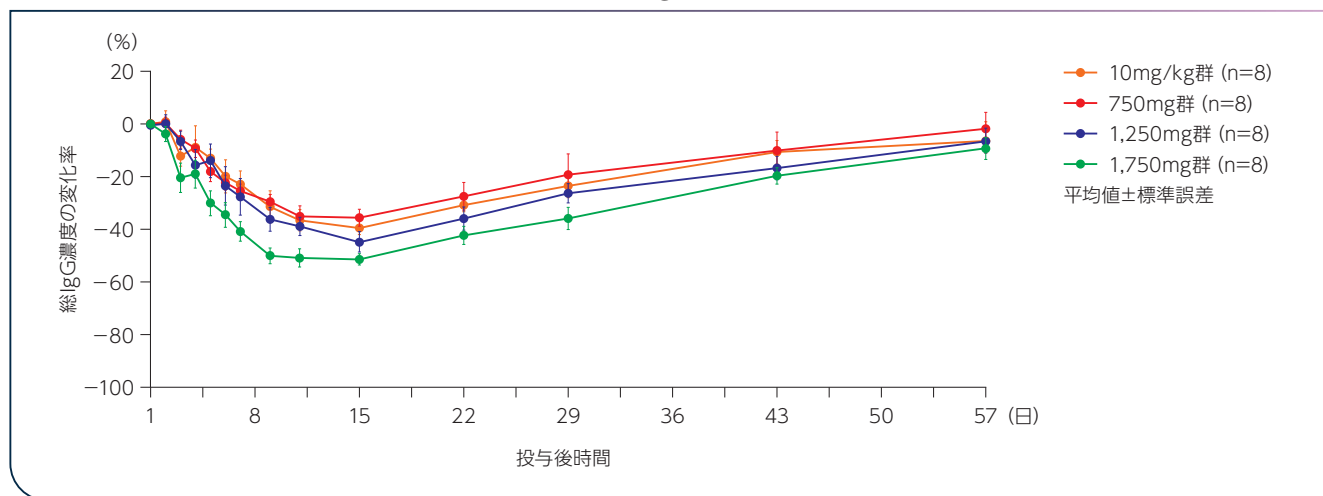
臨床薬理試験

健康成人での薬力学的作用

(1) 健康成人に単回皮下投与したときのベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移(外国人データ)⁴⁶⁾

エフガルチギモド750mg、1,250mg及び1,750mgをボルヒアルロニダーゼと混合して単回皮下投与したときのベースラインからの総IgG濃度の最大減少率 (E_{max}) は、それぞれ38.5%、45.3%及び55.3%でした。総IgGの平均(標準誤差) ベースライン濃度は、750mg、1,250mg及び1,750mg投与群でそれぞれ8,135 μ g/mL(710)、8,879 μ g/mL(304) 及び9,158 μ g/mL(1,076)、最大平均減少時の総IgG濃度は5,303 μ g/mL(623)、4,884 μ g/mL(325) 及び4,428 μ g/mL(549) でした。

■ 健康成人に単回皮下投与したときのベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移

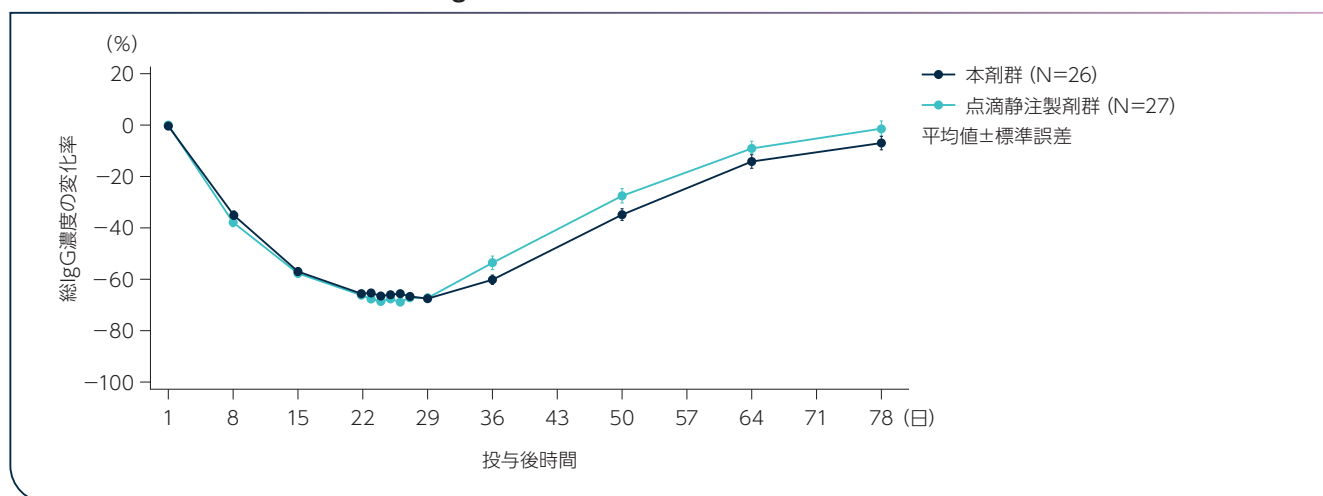


※投与直前にエフガルチギモドとボルヒアルロニダーゼを混ぜ合わせた。

(2) 健康成人に反復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の推移(外国人データ)⁴⁷⁾

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)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え) 10mg/kg)を1週間間隔で計4回投与したときの総IgG濃度のベースラインの平均値(標準誤差)は、本剤群及び点滴静注製剤群それぞれで8,152(330) μ g/mL、8,898(498) μ g/mLであり、総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移は下図のとおりでした。

■ 健康成人に反復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の推移



(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」は以下のとおりです。

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)」

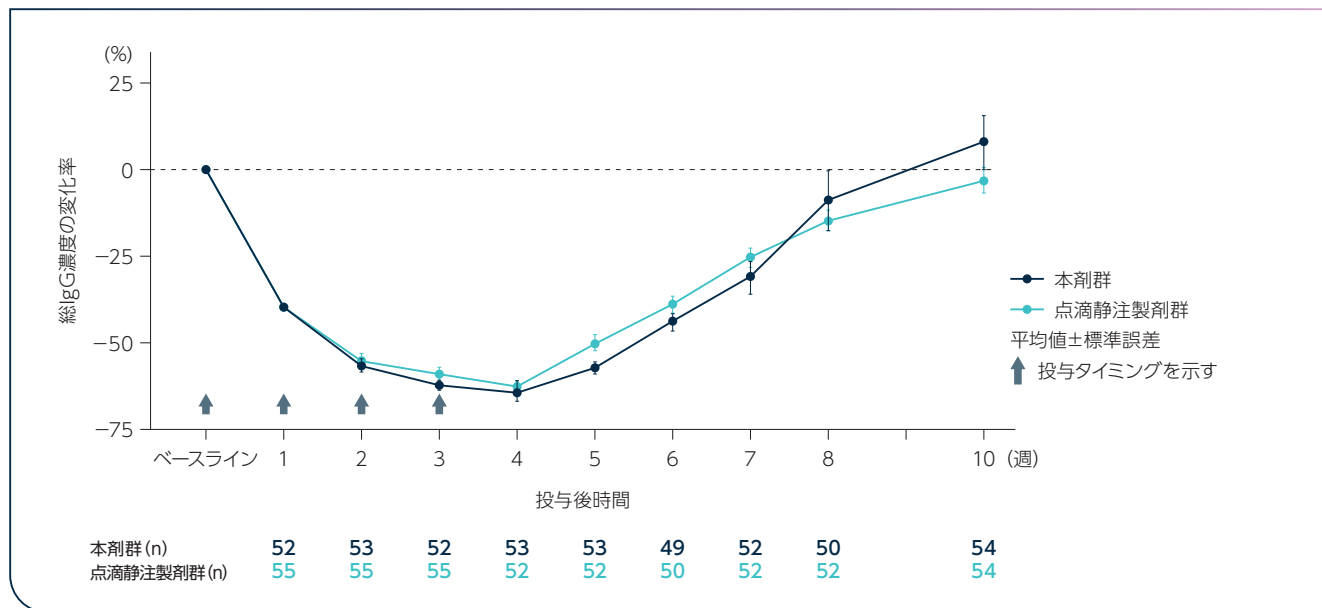
用法及び用量：「通常、成人には本剤1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

gMG患者での薬力学的作用

(3) 全体集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率及びMG-ADL総スコアの推移²¹⁾

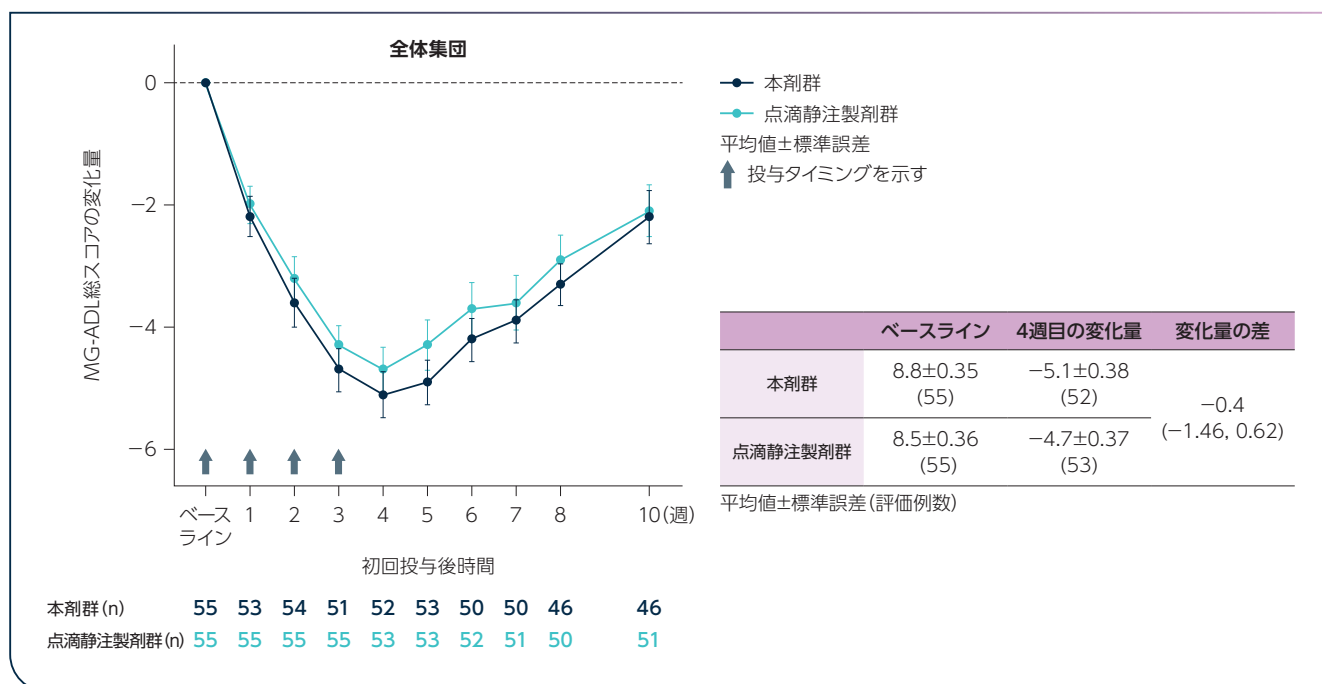
本剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）又は点滴静注製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）10mg/kg）を1週間間隔で計4回投与したときの全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性gMGを有する患者）におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率及びMG-ADL総スコアの推移は下図のとおりでした。

■ 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（再掲）



※免疫グロブリン療法又は血液浄化療法を受けた後の評価は除外された。

■ 全体集団におけるベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移*（再掲）

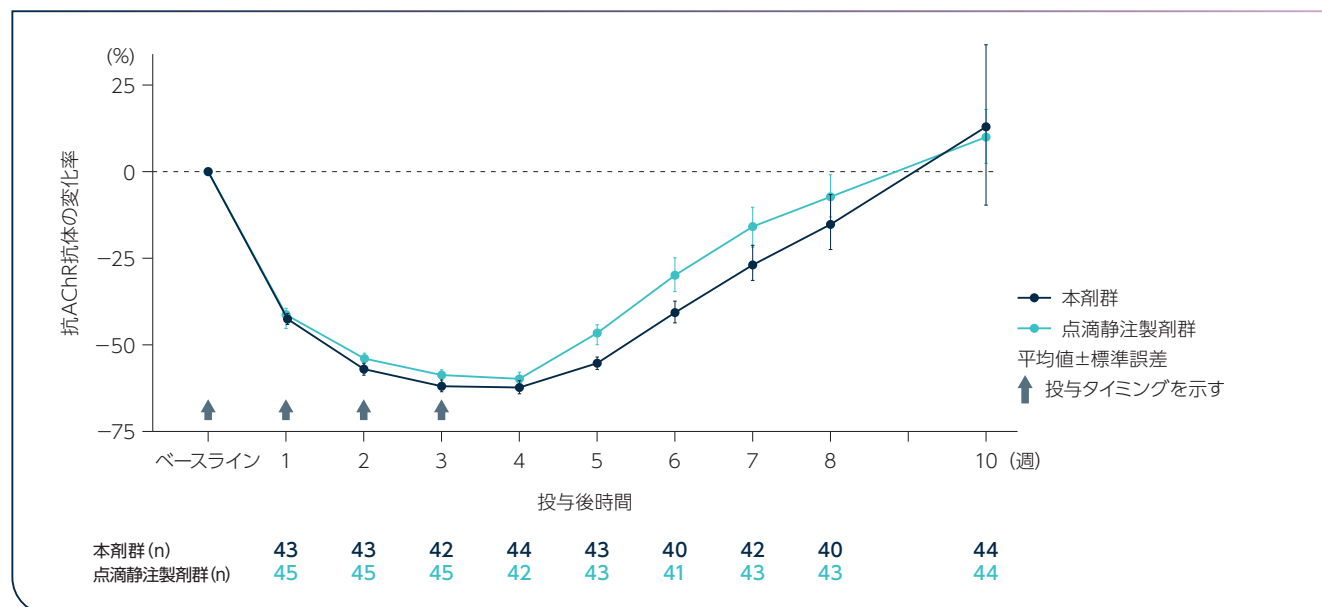


*解析対象：ITT集団

(4) 抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移⁴⁸⁾

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)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)10mg/kg)を1週間間隔で計4回投与したときの抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移は下図のとおりでした。

■ 抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移(再掲)



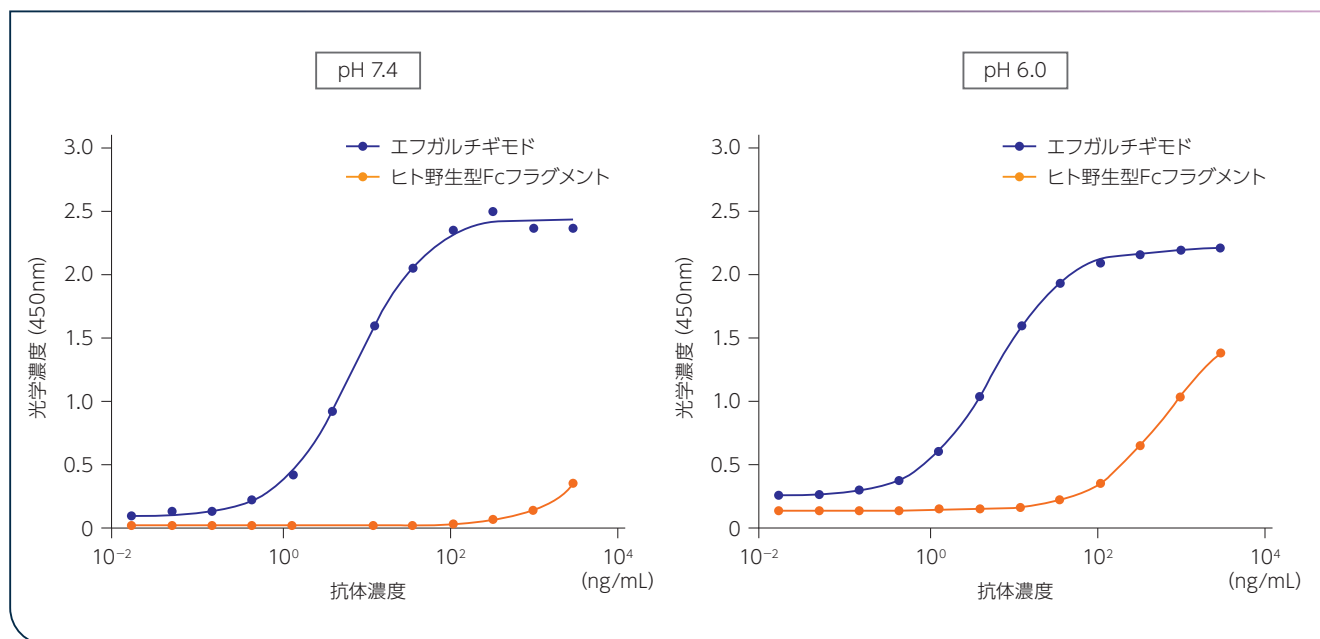
非臨床試験

(1) *in vitro*での試験

1) ヒトFcRnへの結合親和性 (*in vitro*)⁴⁹⁾

酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) の結果、pH7.4において、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ませんでした。エフガルチギモドのEC₅₀は0.14nmol/L (7.32ng/mL) でした。pH6.0でのEC₅₀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フラグメントのヒトFcRnへの結合親和性 (SPR) (*in vitro*)

pH	平衡解離定数 (K _d)	
	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

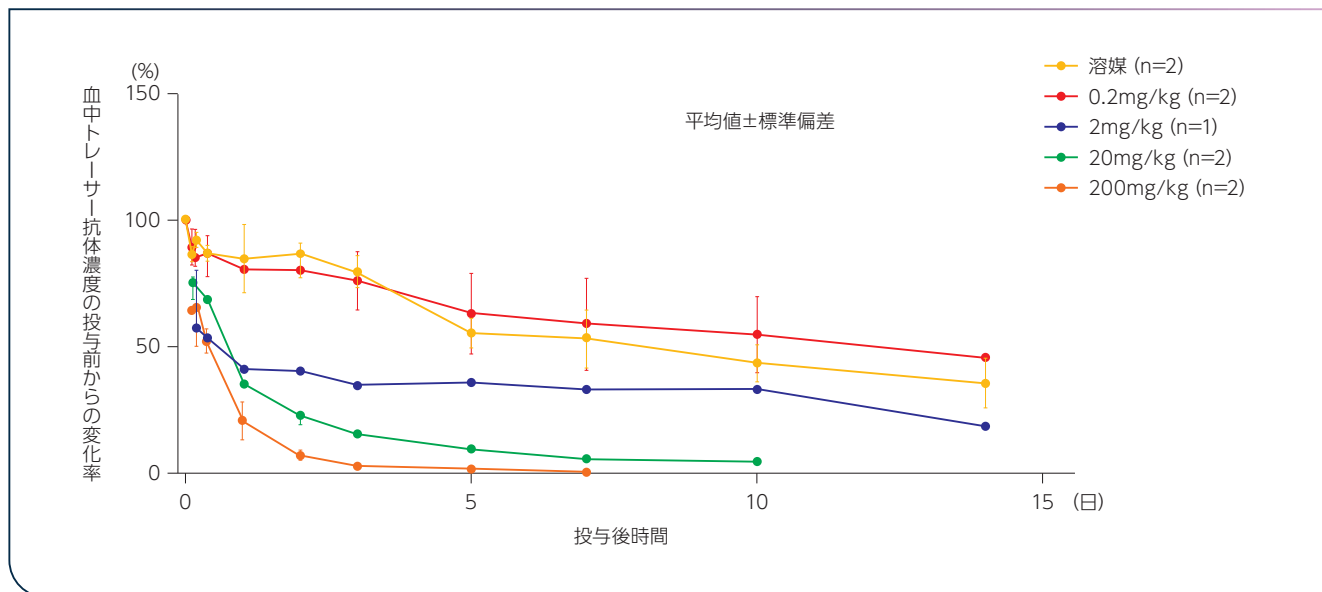
試験方法：エフガルチギモドのヒトFcRnへの結合親和性を、pH6.0及びpH7.4でELISA及びBiacoreT200™によるSPRにより測定した。ELISAでは、固相化したマキシソーププレートにビオチン化ヒトFcRnを反応させた後、0.02～3000ng/mLのエフガルチギモド又はヒト野生型FcフラグメントをpH6.0及びpH7.4で反応させた。SPRにおいても、エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのpH6.0及びpH7.4でのヒトFcRnへの結合親和性を測定し、K_dを求めた。

(2) *in vivo*での試験

1) 内因性IgGに対する薬理作用(単回投与)(カニクイザル)⁵⁰⁾

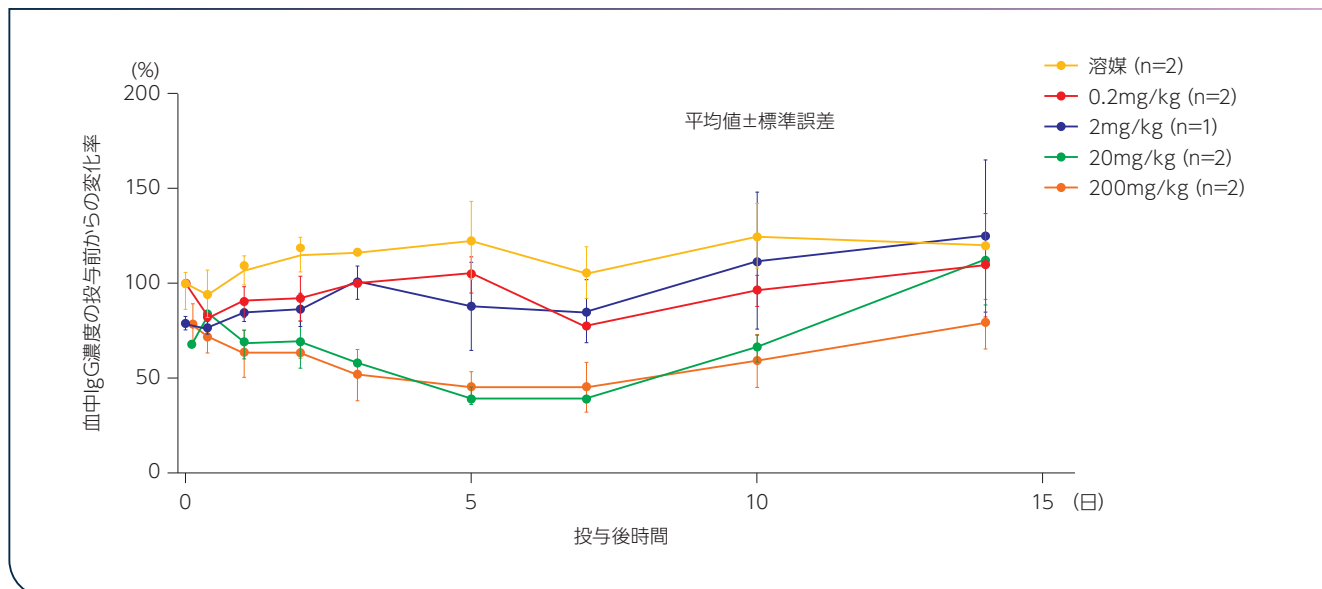
エフガルチギモドのIgG減少に対する用量範囲を決定するため、カニクイザルでGLP非適用の用量反応試験を実施しました。カニクイザルに非標的結合ヒトIgG1標識抗体[FR70-hIgG1(トレーサー抗体)]を投与後、エフガルチギモドを静脈内投与したときの血中トレーサー抗体及びIgG濃度の変化率は下図の通りでした。20mg/kg群での血中IgG濃度は、投与後5日に投与前と比較して最大55%(平均値)減少しました。

■ 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



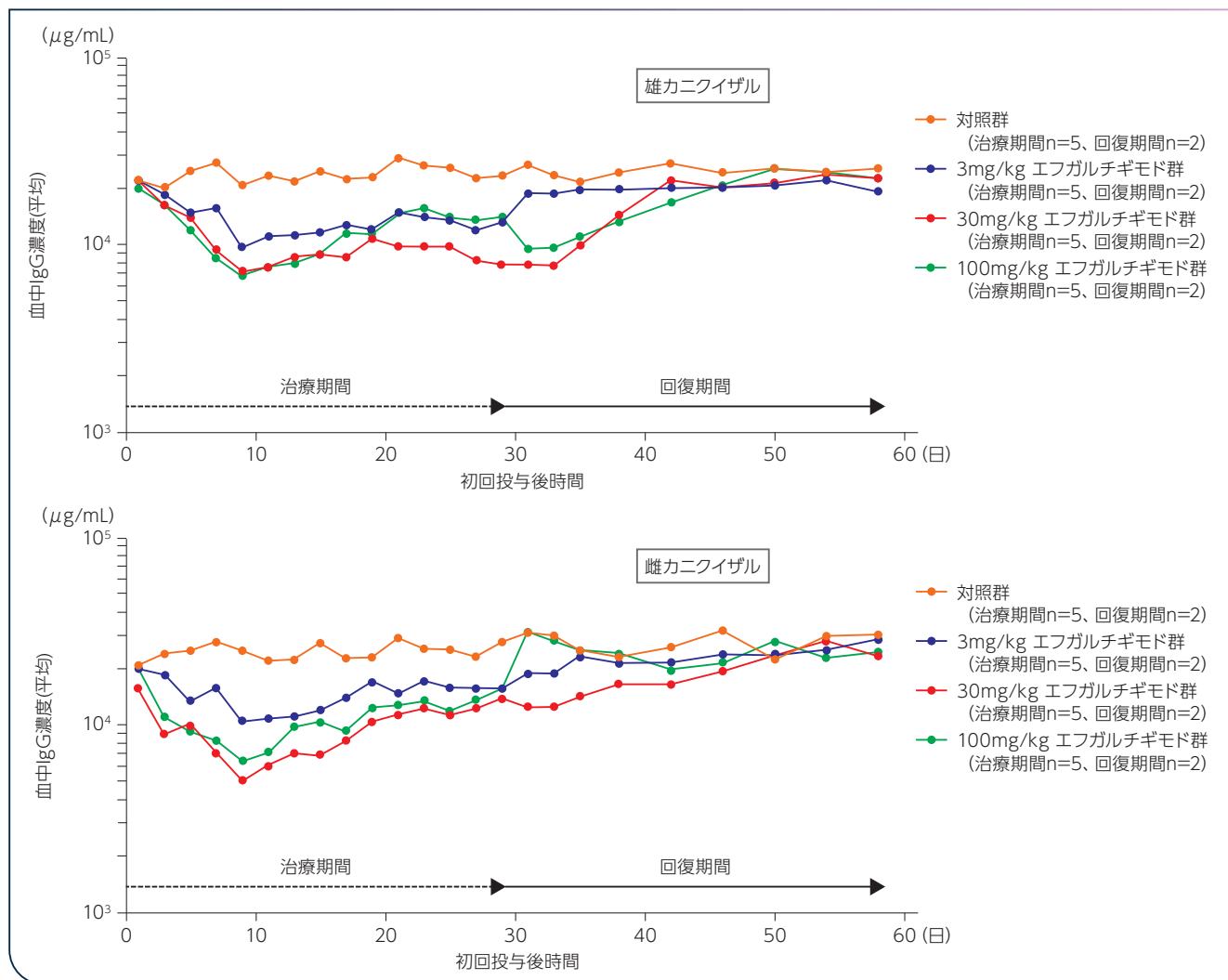
2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

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(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、並びに投与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。

2) 内因性IgGに対する薬理作用 (4週間反復投与) (カニクイザル)⁵⁰⁾

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ました。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までに回復しました。

■ 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)



■ カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度の対照群との相対変化率 (2日に1回4週間反復投与)

用量(mg/kg)	性別	IgG(% to control) (平均値)				
		Day 1	Day 3	Day 5	Day 15	Day 29
3	M	-3	-9	-40*	-53*	-44*
3	F	-6	-23	-46*	-56*	-43
30	M	+1	-20	-44*	-64*	-67*
30	F	-25	-63*	-59*	-75*	-50
100	M	-9	-18	-52*	-64*	-40*
100	F	-3	-54*	-63*	-62*	-45

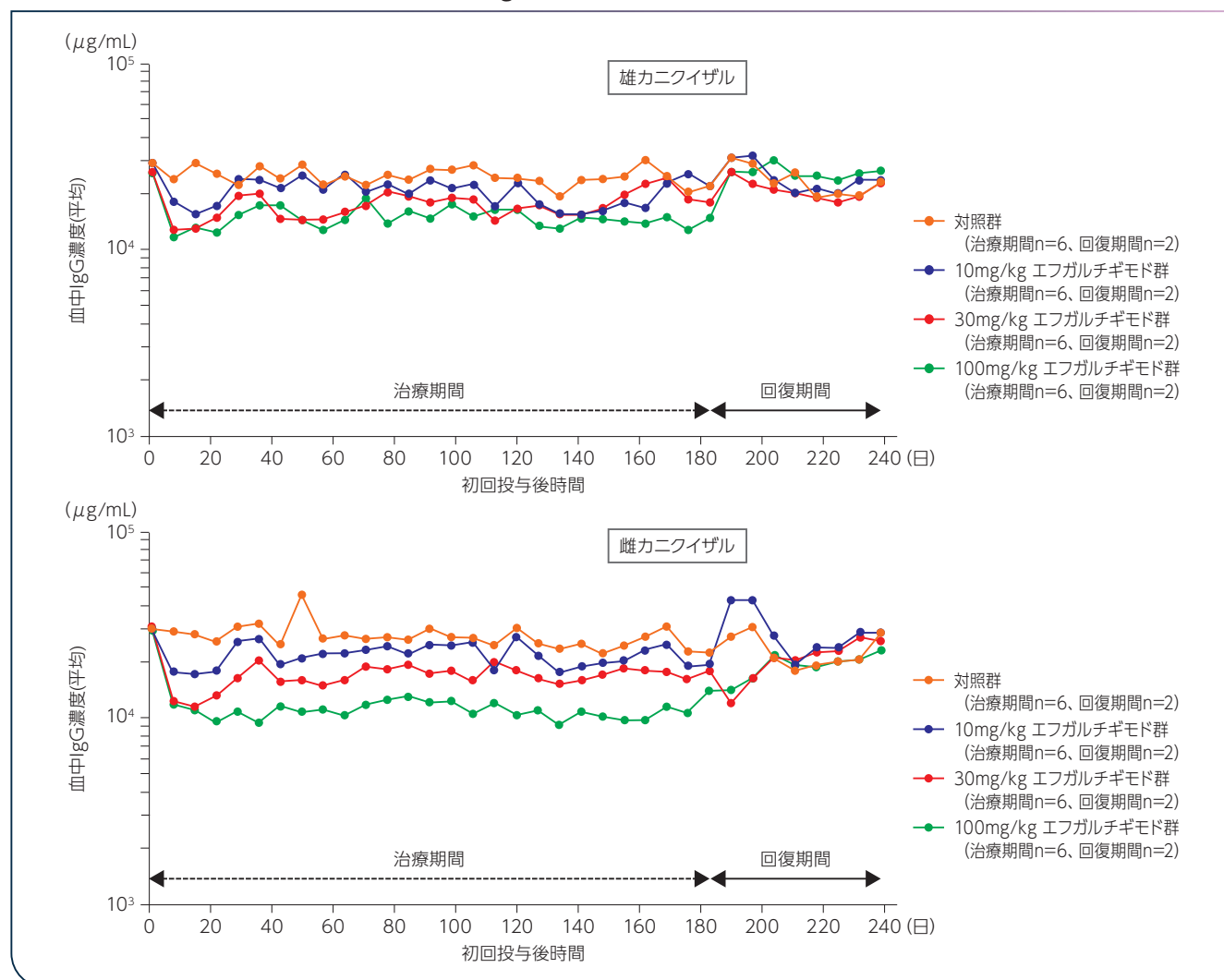
F: 雌、M: 雄、*P≤0.01 (ダネット検定)

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。

3) 内因性IgGに対する薬理作用 (26週間反復投与) (カニクイザル)⁵⁰⁾

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ました (下表参照)。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ました。

■ 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)



■ カニクイザルに反復静脈内投与したときの血中IgG濃度の対照群との相対変化率 (週1回26週間反復投与)

用量 (mg/kg)	性別	IgG (% to control) (平均値)			
		Day 1	Day 8	Day 92	Day 183
10	M	-1	-25	-13	+1
10	F	+6	-40*	-18	-14
30	M	-8	-46*	-33	-19
30	F	-7	-58*	-42	-21
100	M	-12	-52*	-46	-33
100	F	-2	-60*	-60**	-37

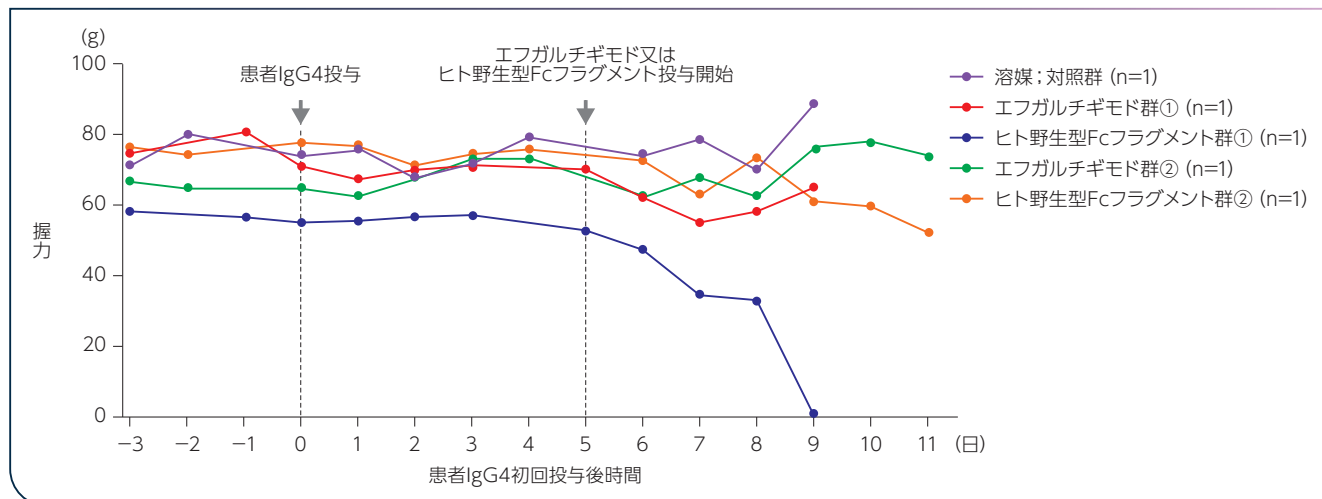
F: 雌、M: 雄、統計解析: ANOVA及びダネット検定
*P≤0.01 (ダネット検定)、**P≤0.05 (ダネット検定)

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。

4) 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⁵¹⁾

MuSK-MG患者の病原性IgG4画分を投与し、MG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ました。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した。

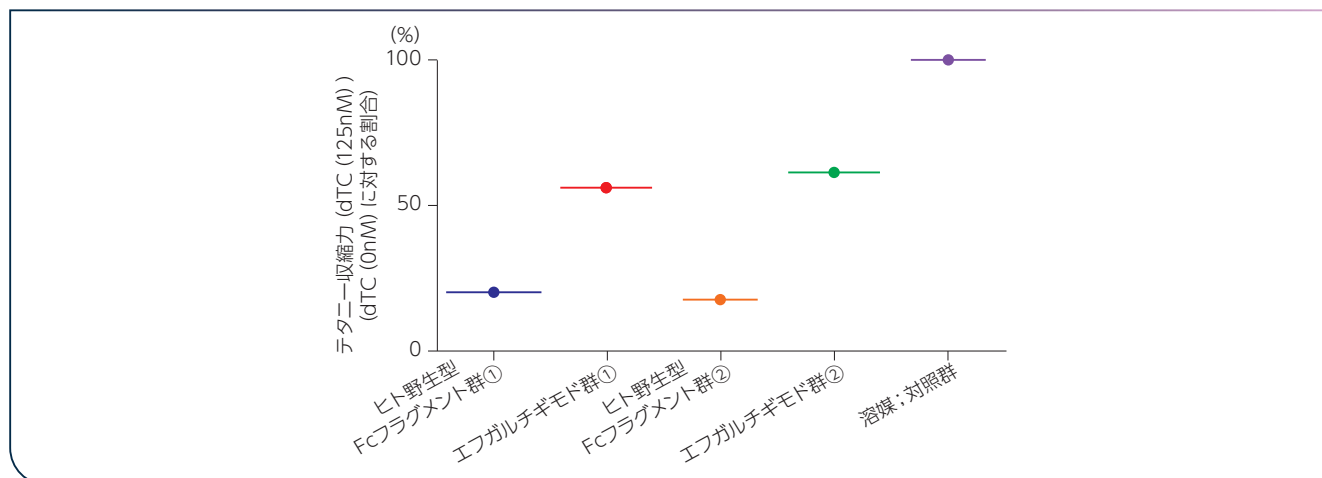
■ MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド(0.5mg/day)又はヒト野生型Fcフラグメントを6日間反復腹腔内投与したときの握力の機能評価



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ました。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)に対する感受性が低下しました。この結果は、エフガルチギモド群では横隔膜の神経筋接合部で機能的なAChR複合体が多いことを示しており、エフガルチギモド群では全般的に健康状態も良好でした。

■ 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



dTC: d-ツボクラリン

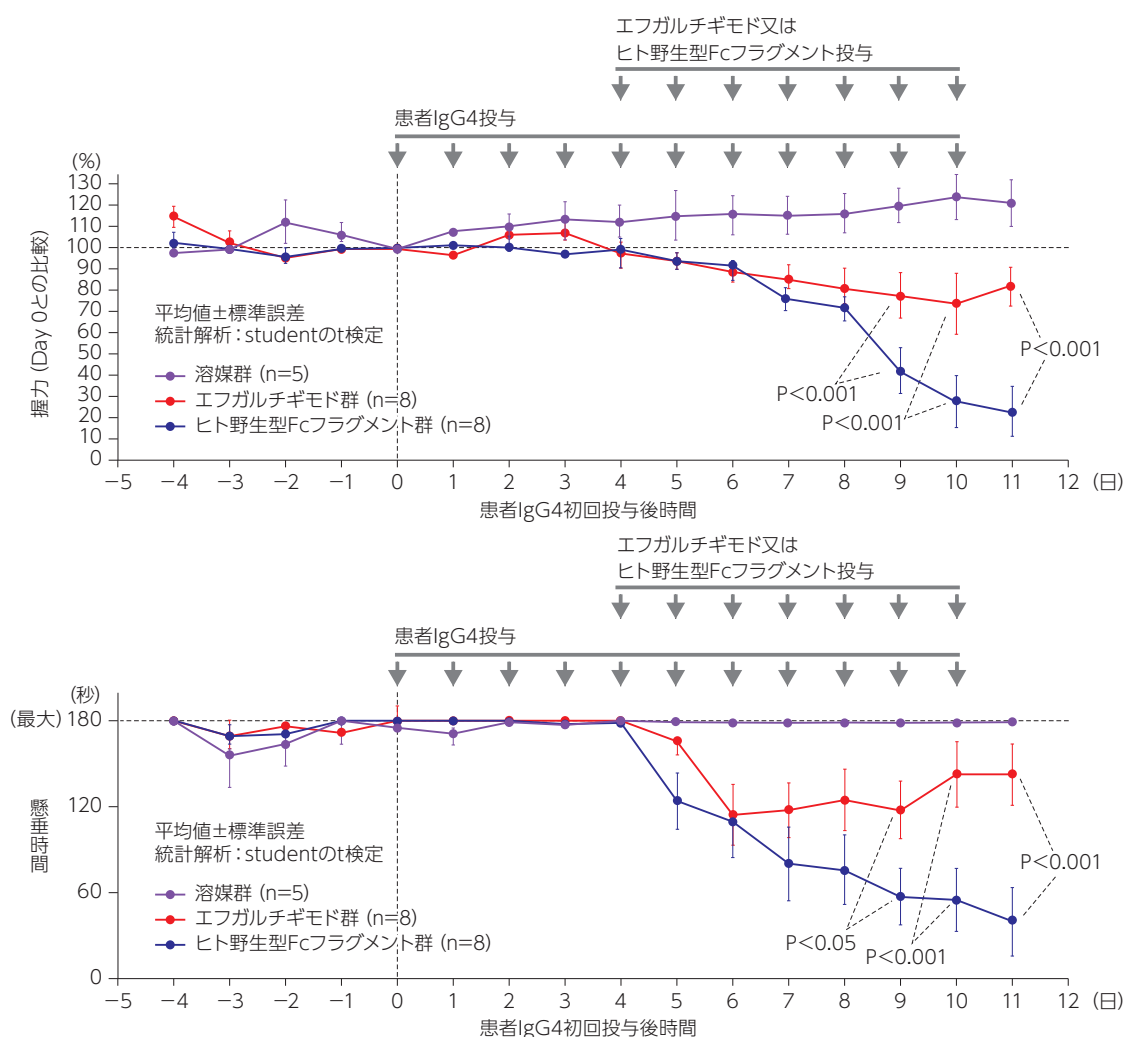
試験方法: 非肥満性糖尿病/重度複合免疫不全症 (NOD/SCID) マウスにMuSK-MG患者の病原性IgG4画分 (患者IgG4: 0.15g/kg/day) を1日1回反復腹腔内投与し、マウスにMGの疾患症状を誘発させた。病原性IgG4画分投与後5日 (Day 5) に、エフガルチギモド (0.5mg/body、2例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (2例) を1日1回6日間反復腹腔内投与し、握力を測定した。健康対照群 (1例) には、患者IgG4の代わりにPBSを投与した。試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いてex vivo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ました。

エフガルチギモド群ではヒト野生型Fcフラグメント群と比較して、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び筋無力症の症状の進行を抑制又は軽減しました。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 $18.4 \pm 0.5\text{g}$ 及び $14.2 \pm 0.6\text{g}$ 並びに平均体重減少率は $22.6 \pm 2.9\%$ で、統計学的に有意に減少しました ($P < 0.001$ 、対応のあるt検定)。一方、エフガルチギモド群の平均体重はそれぞれ $18.3 \pm 0.5\text{g}$ 及び $17.1 \pm 1.0\text{g}$ 並びに平均体重減少率は $7.0 \pm 4.6\%$ で、統計学的に有意な減少はみられませんでした ($P = 0.16$ 、対応のあるt検定)。

神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) の結果は下図の通りでした。

■ 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

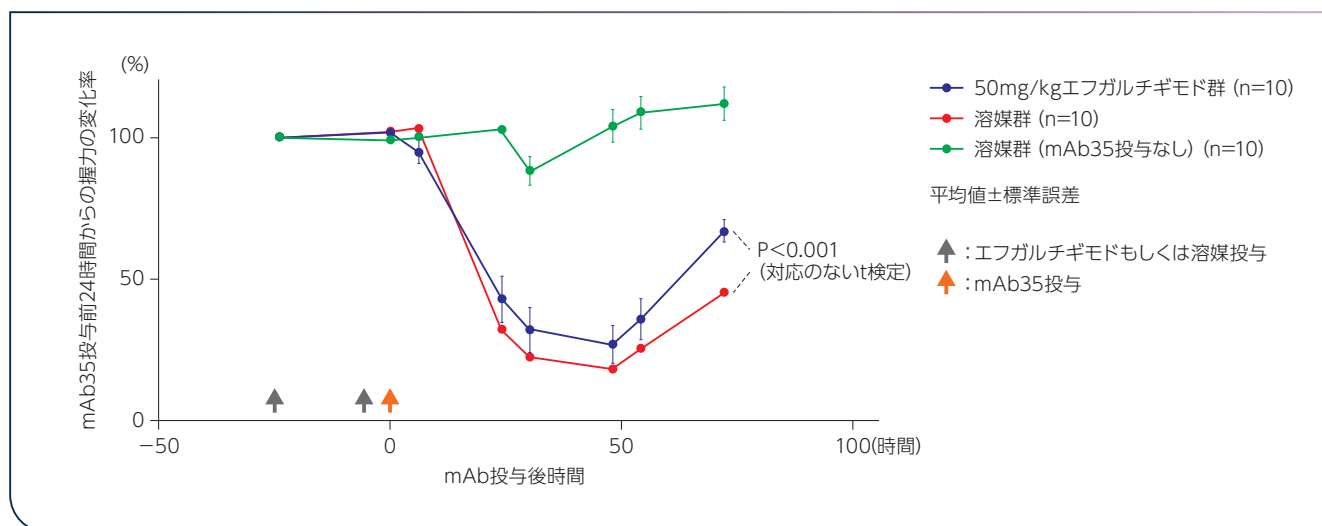


試験方法: Day 0から雌マウス (16例) に患者IgG4 (0.1mg/g) を1日1回反復腹腔内投与した。Day 4以降は、マウスにエフガルチギモド (0.5mg/body、8例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (8例) を投与した。健康対照群 (5例) には、溶媒 (PBS) のみを投与した。神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) をDay 4からDay 11の試験終了まで毎日実施した。さらに、Day 0及びDay 11に体重を測定した。

5) アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (AChR-MG) passive transferモデルラットでの治療効果⁵¹⁾

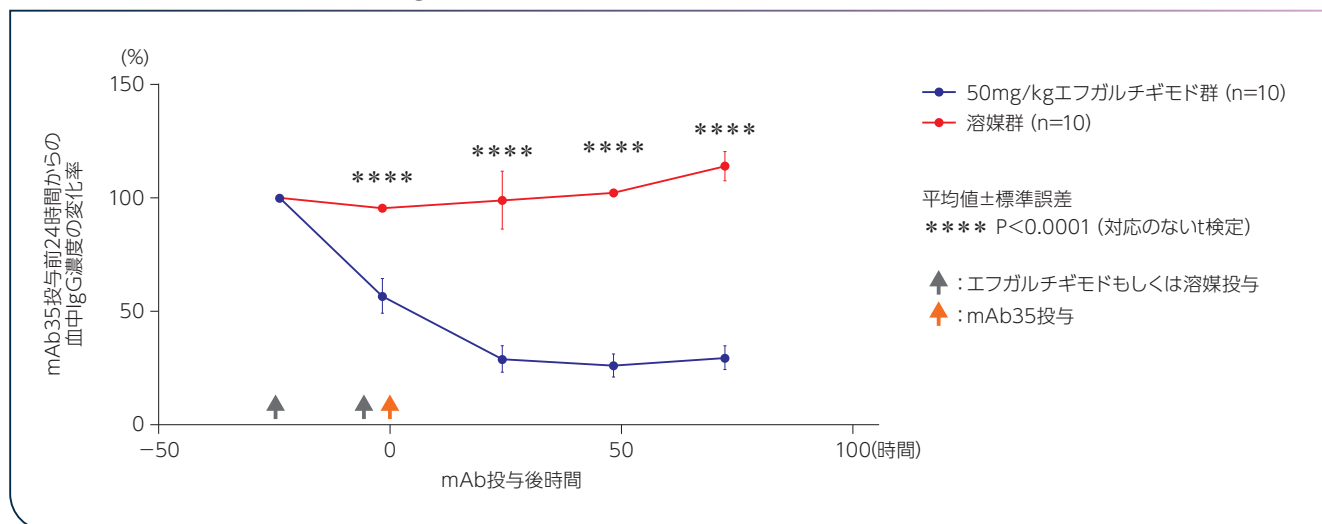
AChR-MG passive transferモデルラットを用いてエフガルチギモドの治療効果を評価しました。エフガルチギモド群では溶媒群と比較して握力の有意な改善が認められました ($P<0.001$ 、対応のないt検定)。エフガルチギモド群で認められた疾患症状の改善は内因性IgGの減少に伴って認められ、エフガルチギモドの薬理作用によるものと考えられました。

■ 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



mAb35: ラット抗AChR抗体

■ 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時間からの血中IgG濃度の変化率



mAb35: ラット抗AChR抗体

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)、アイソタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント、抗ラットFcRn抗体又は溶媒 (PBS) を腹腔内投与した。mAb35投与後に急速に疾患症状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。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁵²⁾

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ませんでした。

■ 安全性薬理試験一覧

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 (iv、[2時間]) 非投与回復期：3又は28日	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 非投与回復期：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 非投与回復期：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

iv：静脈内投与、q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的
知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
|
取扱い
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

その他の薬理試験

(1) ADCC活性及びCDC活性 (*in vitro* FcγRs又はC1qとの相互作用) (*in vitro*)⁵³⁾

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) が結合することにより作用します*。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への結合を評価しました。エフガルチギモドとFcγR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記の通りでした。

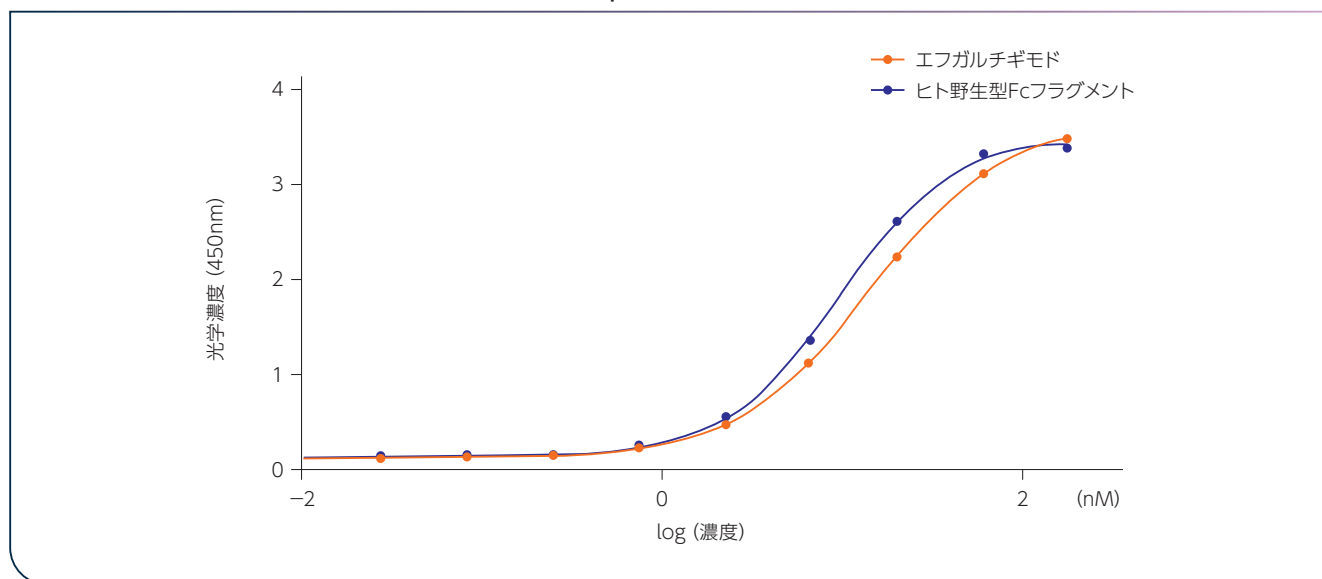
※: Fc領域を介した抗体エフェクター機能は、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食及び補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘発する経路の活性化又は阻害を誘発することが知られている。FcγRが抗体のFc領域に結合し、細胞表面に発現している標的に結合することによってクラスターを形成すると、ADCCが誘発される。この相互作用は細胞傷害性顆粒の放出を導き、細胞を死滅させる。ナチュラルキラー (NK) 細胞、好中球、単球及びマクロファージがADCCを誘発する可能性を有するが、FcγRIIIaのみ発現しているNK細胞が主としてADCCに関与していると考えられている⁵⁴⁾。さらに、C1qは古典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⁵⁵⁾。

■ 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)

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

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EC₅₀はそれぞれ9.9及び14.7nmol/Lでした。

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



	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結合部位に結合しますが、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ません。エフガルチギモドはヒト野生型Fcフラグメントと比較して、FcγR又はC1qへの結合親和性が同程度以下であったことから、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ました。

(2)NK細胞の活性化(*in vitro*)⁵³⁾

単離した新鮮なヒトNK細胞50,000個を、エフガルチギモド (50 μ g/mL) 又はヒト野生型Fcフラグメントとインキュベートしました。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ました。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ところ、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%でしたが、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%未満でした。

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Fc γ R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ます。

※：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⁵⁶⁾。

(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ました。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しませんでした⁵⁷⁾。

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、IgM及びアルブミン濃度の明らかな減少は認められませんでした⁵⁸⁾。

開発の経緯

ヒプデユラ[®]の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒプデユラ[®]の投与

包装
|
取り扱い上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

安全性薬理試験及び毒性試験

毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(カニクイザル)⁵⁹⁾

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を単回投与したところ、局所及び全身の忍容性は良好でした。IgM、IgA及びアルブミン濃度には影響を及ぼさず、投与部位の局所反応は可逆性でした。エフガルチギモド投与に関連した毒性徴候は認められず、無毒性量は最高用量である100mg/kgでした。

■ 単回投与毒性試験

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 非投与回復期：3又は28日	100

iv：静脈内投与

(2) 反復投与毒性試験(ラット及びカニクイザル)⁶⁰⁾

反復投与毒性試験では、ラットで最長4週間及びカニクイザルで最長26週間、最大100mg/kgを静脈内投与しました。

■ 反復投与毒性試験一覧

動物種/系統 (性別/例数)	投与期間 (週)	投与量 mg/kg (投与経路、[投与時間])	無毒性量	所見
ラット/SD ⁶¹⁾ (雌雄/各群15例)	4	0、10、30、100 q2d (iv、[ポーラス]) 非投与回復期：4週	30 mg/kg q2d	100mg/kg：可逆的な軽微～軽度の肝クッパー細胞の肥大/増加が認められた。回復期に回復。
サル/ カニクイザル ⁶¹⁾ (雌雄/各群20例)	4	0、3、30、100 q2d (iv、[2時間]) 非投与回復期：4週	30 mg/kg q2d	≥30mg/kg：large unstained cell (LUC) 数が増加した。回復期に完全に回復。 100mg/kg：肝細胞の細胞質変化・変性、肝臓のびまん性の混合型炎症性細胞浸潤、ALATの軽度上昇。回復期に完全に回復。
サル/ カニクイザル ⁶¹⁾ (雌雄/各群24例)	26	0、10、30、100 q7d (iv、[0.5時間]) 非投与回復期：8週	100 mg/kg q7d	特記すべき所見なし

iv：静脈内投与、q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与、ALAT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

- ・ラット4週：100mg/kg投与群でエフガルチギモド投与との関連性は不明であるものの肝臓に軽微から軽度のクッパー細胞肥大/増加が認められたことから、無毒性量は30mg/kg q2dでした。
- ・サル4週：100mg/kgで肝細胞の細胞質変化及び変性、並びに肝臓のびまん性の混合型炎症性細胞浸潤に加えて、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT) の軽度上昇が認められました。これらの変化は4週間の回復期間終了時には完全に回復しました。無毒性量は30mg/kg q2dでした。
- ・サル26週：一般状態観察、体重、摂餌量及び飲水量、心電図、循環器系機能、臨床検査、眼科学的及び聴覚検査、器官重量、並びに骨髓検査について評価した結果、全ての用量で忍容性は良好でした。26週間の投与期間又は8週間の回復期間終了時の剖検及び病理組織学的検査ではエフガルチギモド投与に関連した変化は認められませんでした。カニクイザルにおける無毒性量は100mg/kg q7dであると判断されました。

(3) 遺伝毒性試験⁶²⁾

エフガルチギモドはバイオテクノロジー応用医薬品であるため、遺伝毒性試験を実施していません。

(4) がん原性試験⁶³⁾

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ていません。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁴⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する (FEED) 試験 (ラット)⁵⁸⁾

■ FEED試験の成績

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ませんでした。
- ・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) に影響はみられませんでした。
- ・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/日でした。

2) 胚・胎児発生試験

① 胚・胎児発生 (EFD) 試験 (ラット)⁶⁵⁾

■ EFD試験の成績

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みられず、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ありませんでした。母動物毒性及び胎児毒性の無毒性量は、100mg/kg/日でした。

② 胚・胎児発生 (EFD) 試験 (ウサギ)⁶⁵⁾

■ EFD試験の成績

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/胚毒性は認められませんでした。生殖パラメータに対する影響は報告されませんでした。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/日でした。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する (PPND) 試験 (ラット)⁶⁵⁾

■ PPND試験の成績

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しませんでした。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/日でした。
- ・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/日でした。

安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
| 取り扱い
| 注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

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ませんが、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ませんでした。
- ・無毒性量は、検討した全ての生殖発生毒性試験で最高用量である100mg/kg/日でした。

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しませんでした。

(6) 局所刺激性試験⁶⁶⁾

・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ました。

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ました。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ました。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ました。

したがって、カニクイザルにボルヒアルロニダーゼ単独(溶媒対照)、エフガルチギモド単独、又はボルヒアルロニダーゼ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ました。

・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ボルヒアルロニダーゼと混合して、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日に剖検を実施し、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ました。全ての動物に、2,000U/mLのボルヒアルロニダーゼと混合したエフガルチギモドを180mg/mLの濃度で、皮下投与では1mL、筋肉内投与では0.25mLを単回投与しました。

ウサギにおいてエフガルチギモド(180mg/mL) + ボルヒアルロニダーゼ(2,000U/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ませんでした。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)は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え) (JAN)
Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

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

分子量：約54,000

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。

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) (JAN)
Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

分子式： $C_{2327}H_{3565}N_{589}O_{667}S_{20}$ 又は $C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$

分子量：60,000～65,000

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。

製剤学的事項

■ 製剤の安定性

試験	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/m ² 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

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

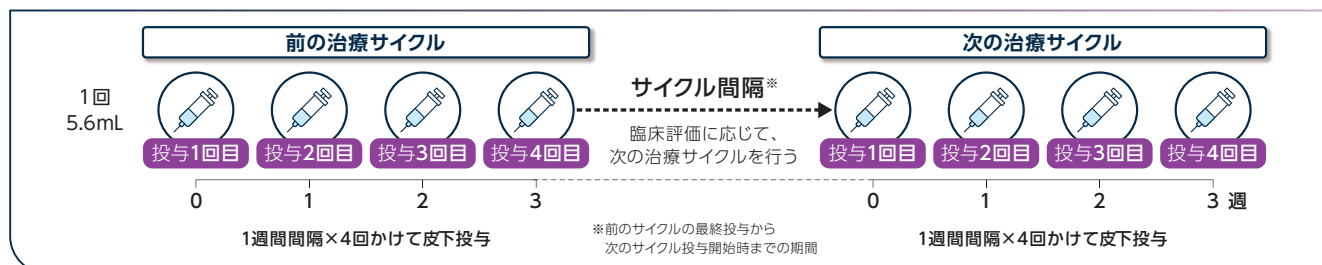
主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

ヒフデュラ®の投与

ヒフデュラ®の投与方法

- ・通常、成人には本剤1回5.6mLを1週間間隔で4回皮下に注射します。これを1サイクルとします。
- ・次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づいて判断します。
- ・自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練(トレーニング)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してください。



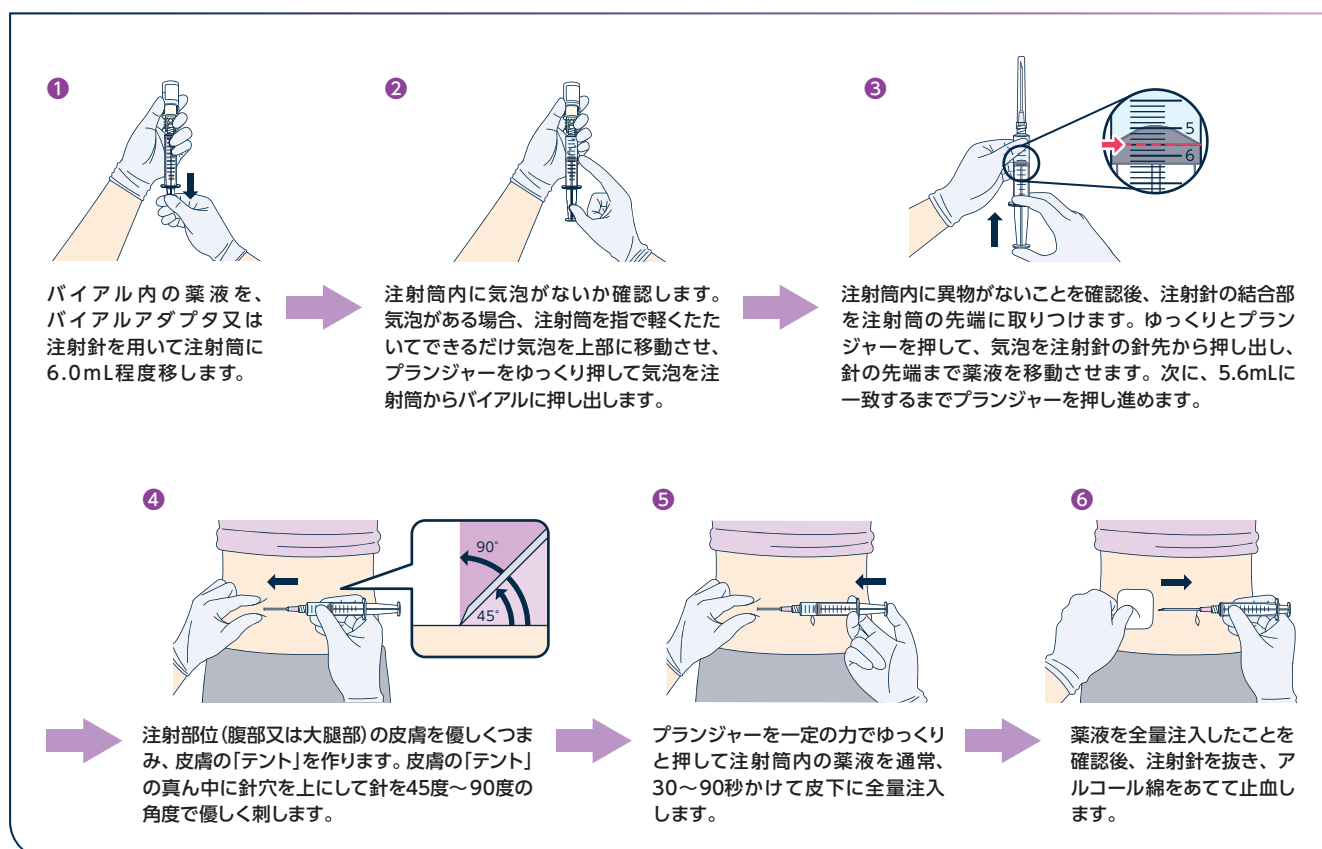
ヒフデュラ®投与前の注意

- ・投与前にバイアルを冷蔵庫から取り出し、室温に戻してください。(使用期限・外観の異常確認)
- ・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してください。異物が認められる場合は使用しないでください。バイアルは振盪しないでください。

ヒフデュラ®投与時の注意

- ・本剤5.6mLを通常、30～90秒かけて投与してください。
- ・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)は避けてください。
- ・他の薬剤と混合しないでください。
- ・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。

ヒフデュラ®の注射手技



取扱い上の注意

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）

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：18箇月

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。

包装

ヒフデュラ®配合皮下注：1バイアル

開発の経緯

ヒフデュラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデュラ®
の投与

包装
取扱い上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

関連情報

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
取り扱い上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

承認番号：30600AMX00007000

承認年月：2024年1月

薬価基準収載年月：—

販売開始年月：—

国際誕生年月：2023年6月(米国)

再審査期間満了年月：2032年1月(8年)

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。

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

投薬期間制限医薬品に関する情報：

主要文献

	管理番号
1) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195.	EFG00005
2) Akilesh S, et al.: J Immunol. 2007; 179(7): 4580-4588.	EFG00006
3) Latvala S, et al.: J Histochem Cytochem. 2017; 65(6): 321-333.	EFG00007
4) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.	EFG00008
5) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.	EFG00003
6) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.	EFG00004
7) Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277.	EFG00009
8) Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88.	EFG00010
9) Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368.	EFG00011
10) Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202.	EFG00012
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.	EFG00014
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/wp-content/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.	EFG00016
17) 社内資料:免疫原性(2024年1月18日承認、CTD2.7.2.4.1)	EFG90045
18) 社内資料:第Ⅲ相試験(ARGX-113-2001試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.3)	EFG90050
19) 社内資料:日本人集団の結果(2024年1月18日承認、CTD2.7.3.3.3.2)	EFG90057
20) 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
21) 社内資料:総IgGのベースラインからの変化(2024年1月18日承認、CTD2.5.4.1)	EFG90049
22) 社内資料:自己投与(2024年1月18日承認、CTD2.7.4.5.2.2)	EFG90059
23) 社内資料:第Ⅲ相試験(ARGX-113-2002試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.6.4)	EFG90051
24) 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
25) 社内資料:2002試験(補足試験:2001試験及び1705試験の非盲検継続投与第3相試験) 中間解析1(2024年1月18日承認、CTD2.7.3.2.3)	EFG90058
26) 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、CTD2.7.2.2.1.1.1)	EFG90060
27) 社内資料:薬物動態(ARGX-113-1907試験)(2024年1月18日承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)	EFG90047
28) 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、CTD2.7.2.2.1.2.1)	EFG90061
29) 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、CTD2.7.2.2.1.2.2)	EFG90062
30) 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
31) Pentsuk N, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86(4): 328-344.	EFG00024
32) 社内資料:エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の第I相試験(ARGX-113-1501試験) (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)	EFG90004
33) 社内資料:腎機能障害(2024年1月18日承認、CTD2.7.2.3.8.5)	EFG90048
34) Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260.	EFG00048
35) Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268.	EFG00049
36) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.	EFG00050
37) Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26.	EFG00051
38) Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160.	EFG00052
39) Konecny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671.	EFG00053

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的
知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所

主要文献

開発の経緯	40) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	EFG00021
ヒフデユラ®の特性	41) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	EFG00022
製品情報	42) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	EFG00023
臨床成績	43) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.	EFG00001
薬物動態	44) Frost GI et al.: Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(4): 427-440.	EFG00137
薬効薬理	45) Locke KW, et al.: Drug Deliv. 2019;26(1): 98-106.	EFG00141
安全性薬理試験及び有効成分に関する化学的知見	46) 社内資料：健康被験者での薬力学的作用 - 1901試験(第1相) (2024年1月18日、CTD2.7.2.2.2.1.1)	EFG90063
製剤学的事項	47) 社内資料：健康被験者での薬力学的作用 - 1907試験(第1相) (2024年1月18日、CTD2.7.2.2.2.1.2)	EFG90065
ヒフデユラ®の投与	48) 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、CTD2.7.2.2.2.2.1)	EFG90079
包装・取り扱い上の注意	49) 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
関連情報	50) 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、CTD2.6.2.3.2.3)	EFG90011
主要文献	51) 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、CTD2.6.2.3.3)	EFG90020
製造販売業者の名称及び住所	52) 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
	53) 社内資料：In vitro試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.3.1)	EFG90030
	54) van Erp EA, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 548.	EFG00026
	55) Thielens NM, et al.: Mol Immunol. 2017; 89: 73-83.	EFG00027
	56) Alter G, et al.: J Immunol Methods. 2004; 294(1-2): 15-22.	EFG00028
	57) 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
	58) 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
	59) 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
	60) 社内資料：反復投与毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.4.4.2)	EFG90033
	61) 社内資料：反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3)	EFG90034
	62) 社内資料：遺伝毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4)	EFG90035
	63) 社内資料：がん原性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5)	EFG90036
	64) 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
	65) 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
	66) 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

製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売業者の名称及び住所

製造販売元：アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂二丁目5番8号 ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0120-174-103(フリーダイヤル)
<https://www.vyvgart.jp/>

開発の経緯

ヒフデユラ®
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理
試験及び
毒性試験

有効成分に
関する
理化学的知見

製剤学的
事項

ヒフデユラ®
の投与

包装
取扱い上の
注意

関連情報

主要文献

製造販売
業者の名称
及び住所



製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

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

JP-VDJMG-23-00014
(2024年1月作成)