

市販直後調査

2024年4月～同年10月

日本標準商品分類番号 876399

医薬品リスク管理計画対象製品



gMG患者さんの手に、
さらなるイノベーションを。

新発売

全身型重症筋無力症 (gMG)*に対する

ヒフデュラ[®]の 有効性と安全性

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

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

*本剤の効能又は効果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)

アルジェニクスジャパン株式会社

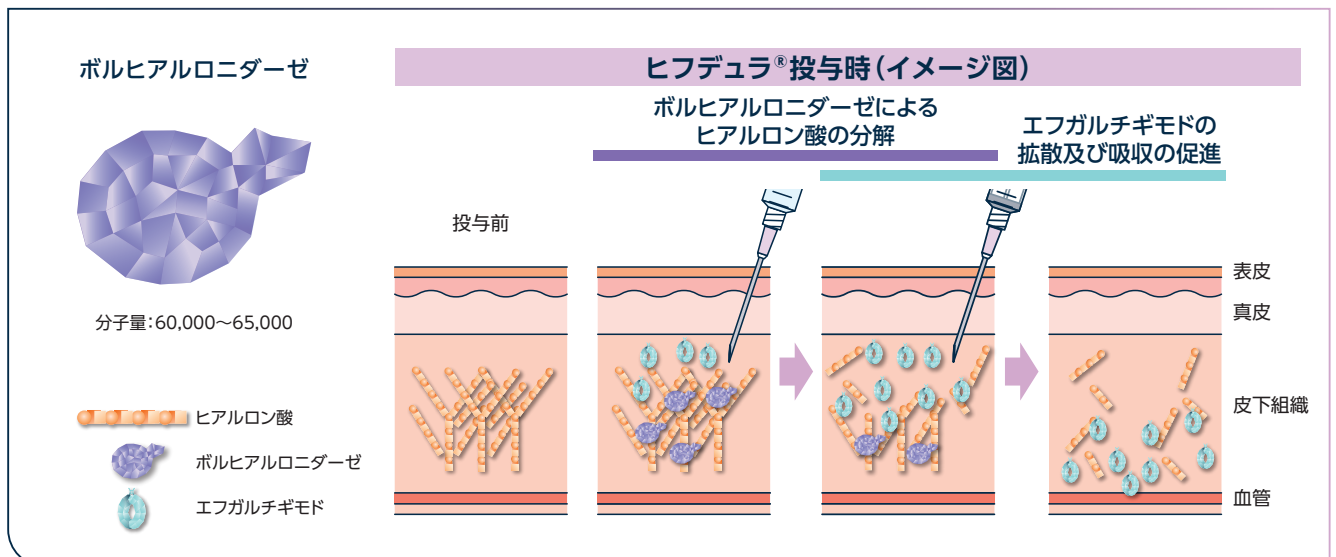
ヒフデュラ®の作用機序

ヒフデュラ®は、エフガルチギモド アルファ (以下、エフガルチギモド)と浸透促進剤のボルヒアルロニダーゼ アルファ (以下、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。

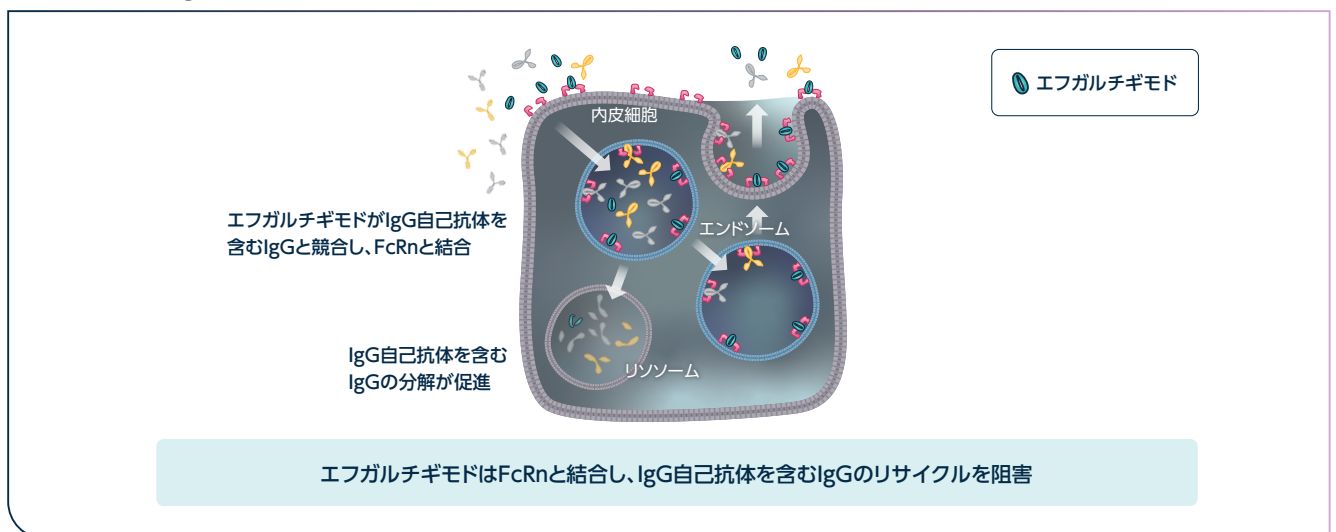
エフガルチギモドは、胎児性Fc受容体 (FcRn)を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントです^{1,2)}。



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³⁾、エフガルチギモドの体内への拡散、吸収を促進させます⁴⁾。



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)}。



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。2)ヒフデュラ®配合皮下注 電子添文 3)Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(4): 427-440.(EFG00137) 4)Locke KW, et al.: Drug Deliv. 2019;26(1): 98-106, 2019.(EFG00141) 5)Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.(EFG00003) 【COI】本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。6)Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.(EFG00004)

1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001)⁷⁻¹⁰⁾

7) 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)

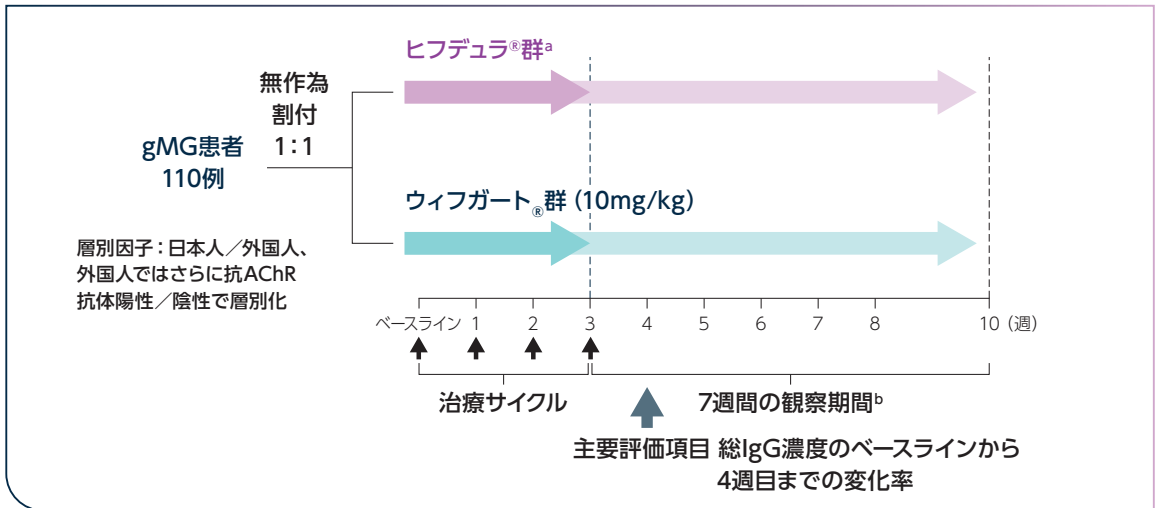
8) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月18日承認、CTD2.7.3.3.3.2) (EFG90057)

9) 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)

10) 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)

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、並行群間試験、多施設共同 (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	<ul style="list-style-type: none"> gMGと診断され、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> 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レスポンド^{※1}の割合
- QMGLレスポンド^{※2}の割合
- ベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移
- ベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移
- 抗AChR抗体陽性集団における総IgG濃度、抗AChR抗体濃度及びMG-ADL総スコアの関係
- MSEの定義に合致した患者の割合

※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

【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】

一般的な患者特性、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

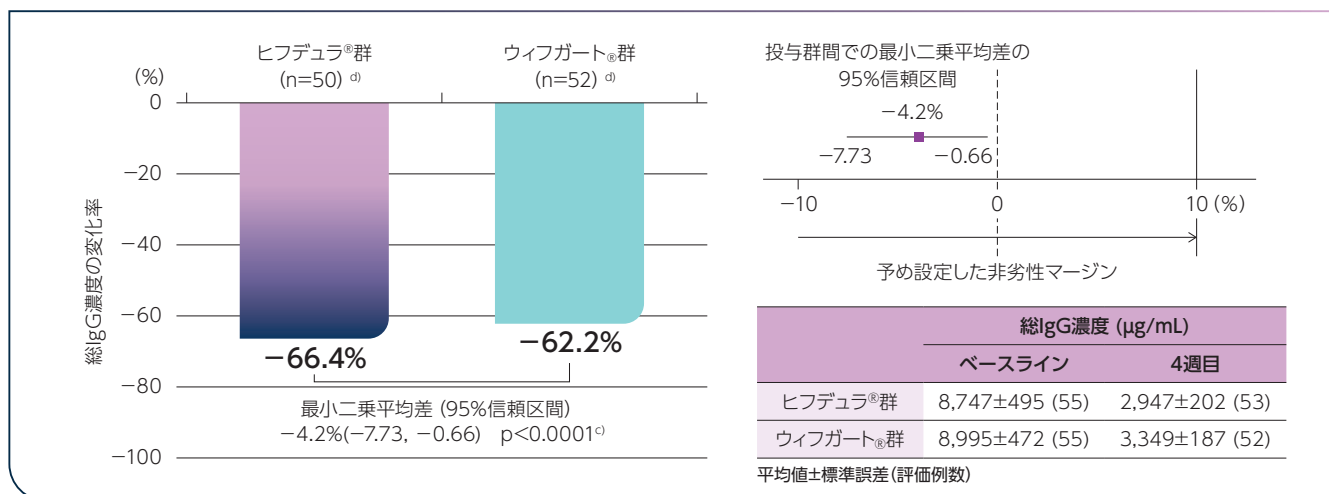
有効性評価

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)}

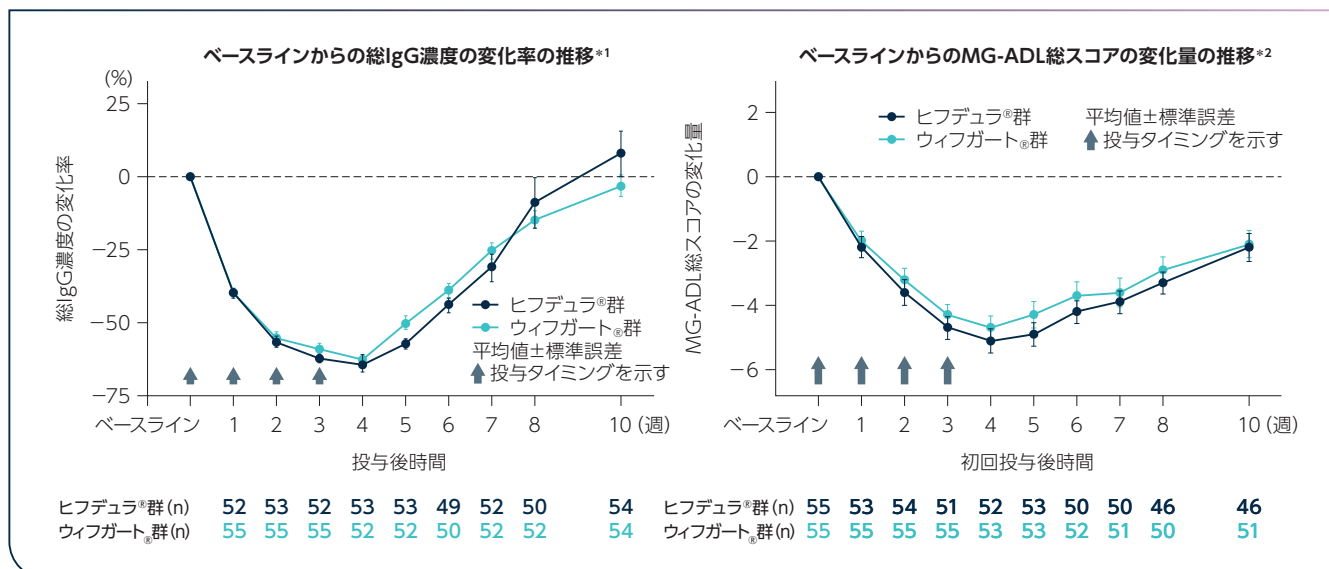


- a) 最小二乗平均値±標準誤差 b) 投与群を要因、ベースラインの総IgG濃度を共変量としたANCOVAによる解析
 c) 非劣性の仮説検定に対するp値(非劣性マージン10%、有意水準片側2.5%)
 d) 4週目時点の総IgG濃度が得られなかった被験者(ヒフデュラ®群2例、ウィフガート®群3例)及び試験期間中に治験薬の投与が中止され、最終投与時点から7日後の総IgG濃度が得られなかった被験者(ヒフデュラ®群3例)は除外された。

副次評価項目

総IgG濃度の変化率とMG-ADL総スコア変化量の推移

ヒフデュラ®群、ウィフガート®群ともに総IgG濃度の減少は臨床的反応(MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量で評価)と関連していました。



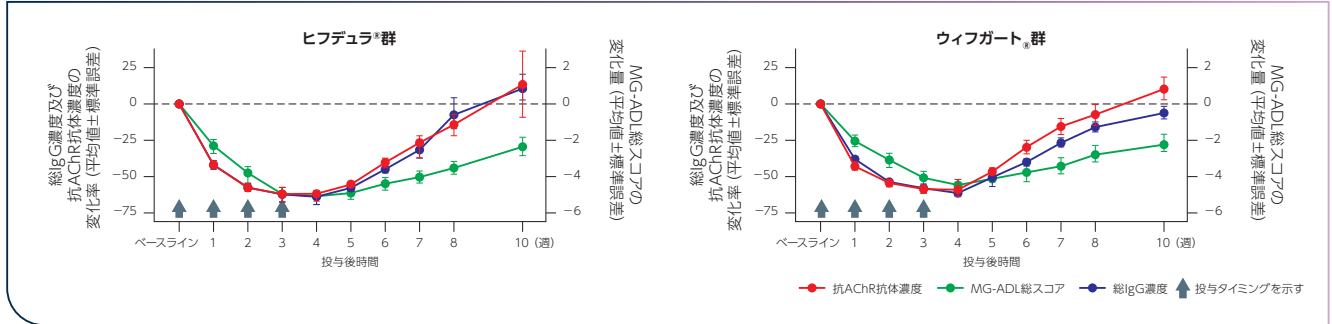
*1 解析対象: modified intent-to-treat(mITT)集団 *2 解析対象: ITT集団

臨床成績

副次評価項目

抗AChR抗体陽性集団における総IgG濃度、抗AChR抗体濃度及びMG-ADL総スコアの関係

抗AChR抗体陽性集団においても、両投与群で総IgGの減少は臨床的反応(MG-ADL総スコアで評価)と関連し、総IgG及び抗AChR抗体の減少は以下の推移を示しました。

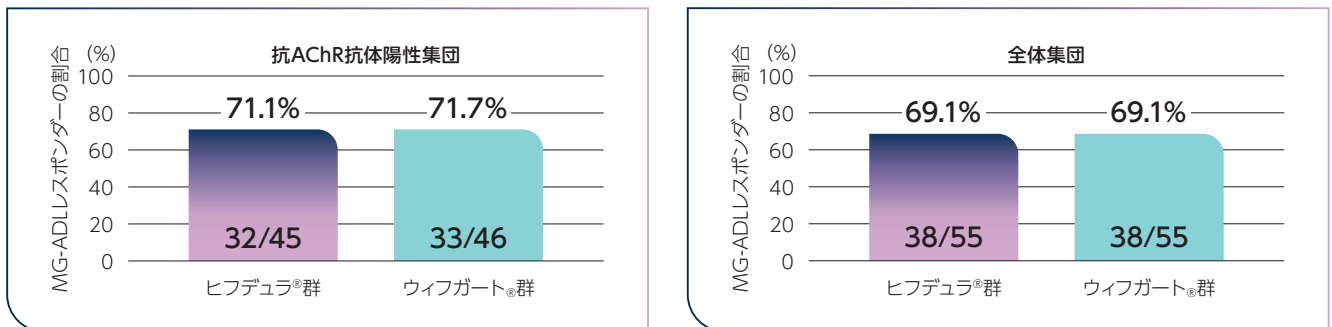


副次評価項目

MG-ADLレスポナーの割合

MG-ADLレスポナー*1の割合は、抗AChR抗体陽性集団では、ヒフデユラ®群で71.1%、ウィフガート®群で71.7%であり、全体集団では両群ともに69.1%でした。

■ 全体集団及び抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLレスポナーの割合*2



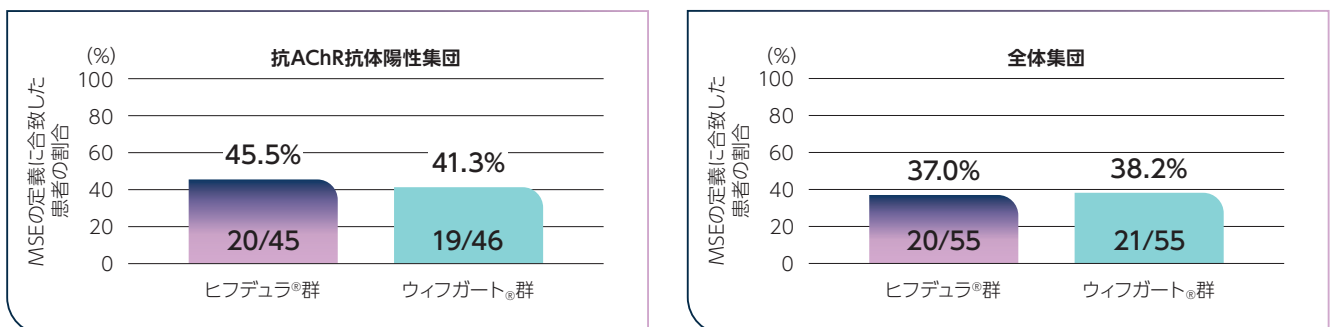
*1 最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアがベースラインから2点以上減少し、その減少が4週間以上持続した患者 *2 解析対象：ITT集団

その他の評価項目

MSEの定義に合致した患者の割合

全試験期間においてMSE*1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ユラ®群で45.5%、ウィフガート®群で41.3%であり、全体集団ではそれぞれ、37.0%、38.2%でした。

■ 全体集団、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*2



*1 最小のMG-ADL総スコアが0又は1点となった患者 *2 解析対象：ITT集団

安全性評価(全体集団)

- 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、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、精巣嚢腫が各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)
	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)

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)
	n(%)	n(%)
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)
口腔咽頭痛	0	1(1.8)

MedDRA version 24.1

2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002)^{8,13-15)}

8) 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)

13) 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)

14) 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)

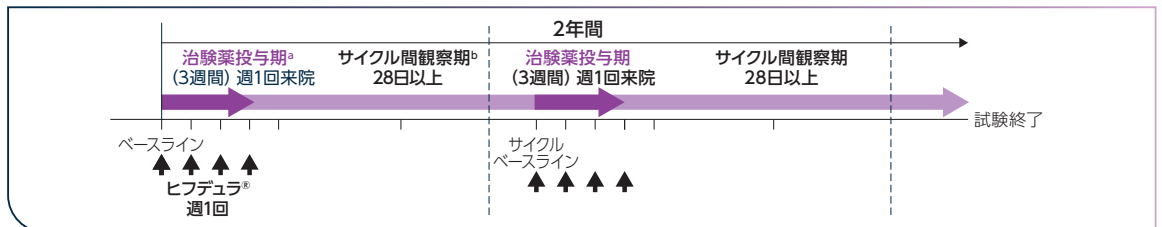
15) 社内資料：2002試験 (補足試験：2001試験及び1705試験の非盲検継続投与第Ⅲ相試験) 中間解析1 (2024年1月18日承認、CTD2.7.3.2.3) (EFG90058)

※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 ^{*1} 試験に参加したgMG患者179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 ヒフデュラ® [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、投与を繰り返す。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、ヒフデュラ®を1回の治療薬投与期で週1回計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治験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ュラ®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
- ・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
- ・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】

- ・ヒフデュラ®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試験のヒフデュラ®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験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)

ヒフデュラ®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179例中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、うつ血性心不全、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)

器官別大分類 基本語	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)

器官別大分類 基本語	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)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)
筋痙縮	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2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みられませんでした。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。

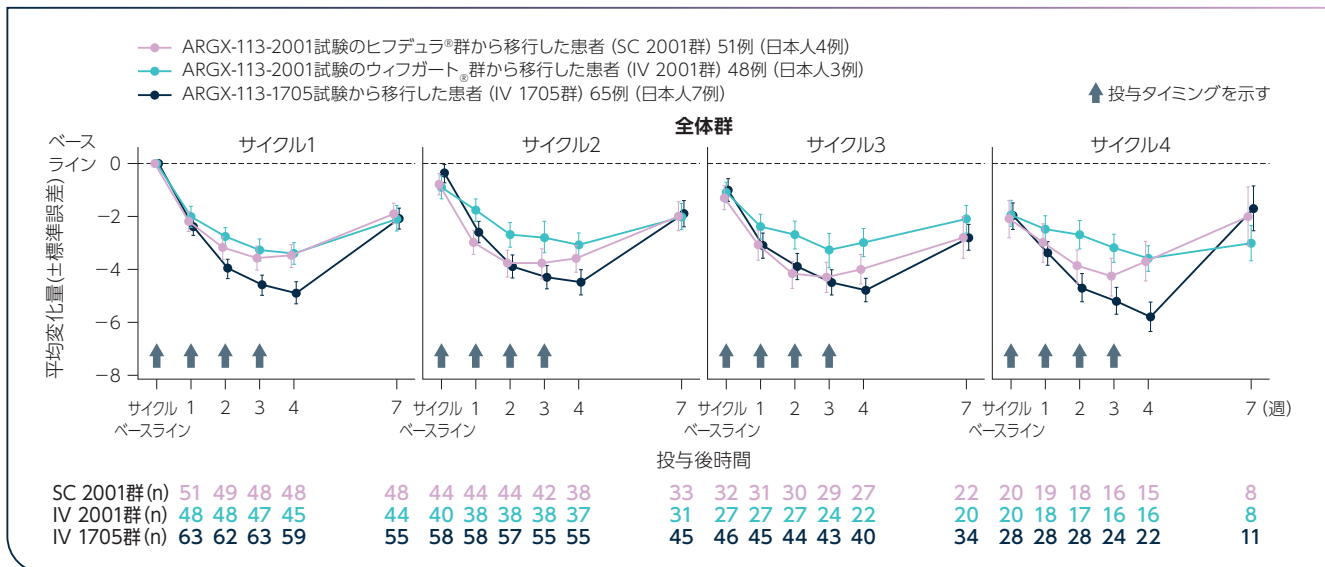
有効性評価(2022年3月2日データカットオフ時点)

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)

*解析対象: safety analysis set (SAF)

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(続き)

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®投与直前の値である。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®投与直前の値である。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。

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

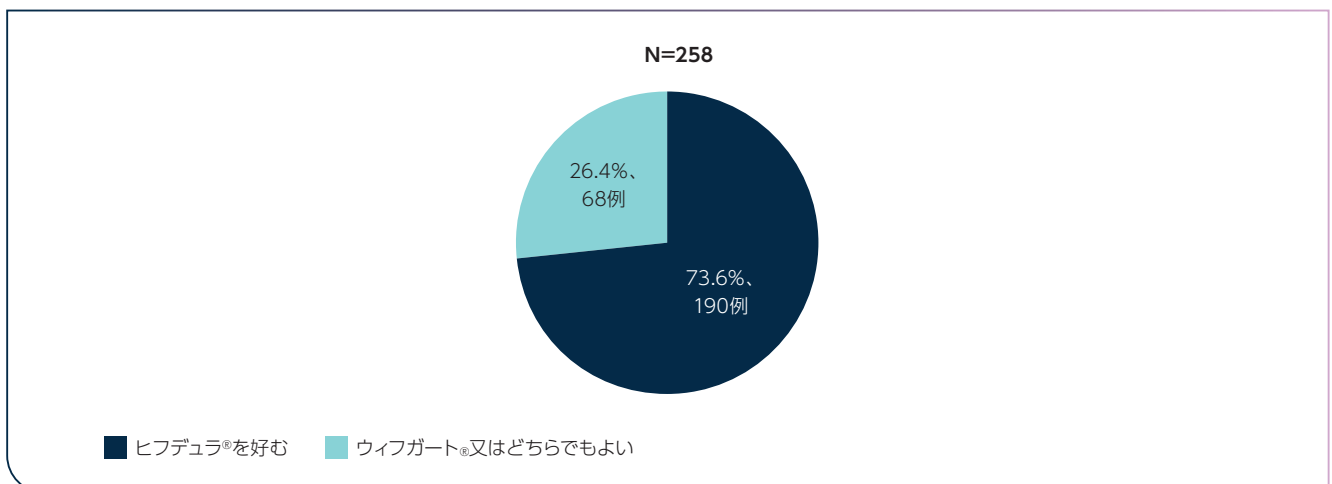
ウィフガート®とヒフデュラ®の両方の投与を受けたことがある患者(ARGX-113-1705試験又はARGX-113-2001試験でウィフガート®の投与を受けており、ARGX-113-2002試験でヒフデュラ®の投与を受けた患者)に対し、MAPQ (Mode of Administration Preference Question: 投与方法の好みに関する質問)を用いて、ウィフガート®(点滴静注)又はヒフデュラ®(皮下投与)のどちらを好むかを評価しました。

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



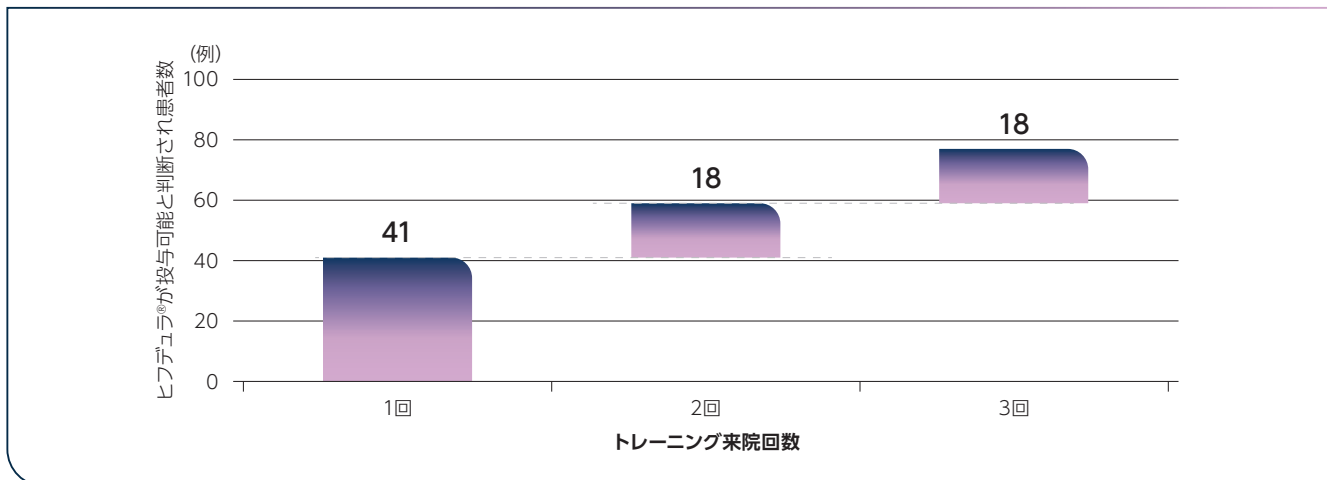
※ 治験時は薬液採取には注射針、投与時には翼状針を使用したため、薬事承認後と使用機器が異なる。

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

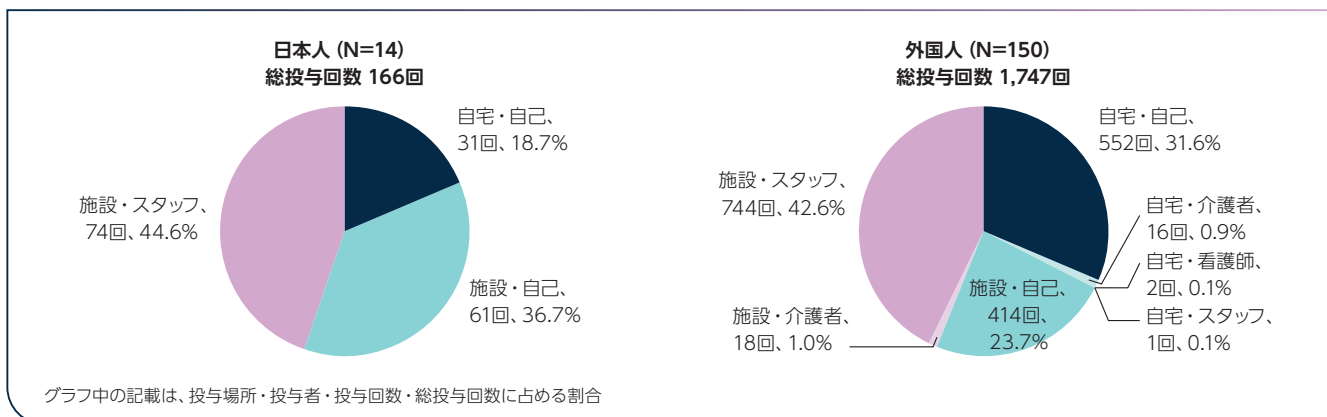
自己注射及び介護者支援注射の実施状況(日本人／外国人別)

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。



※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

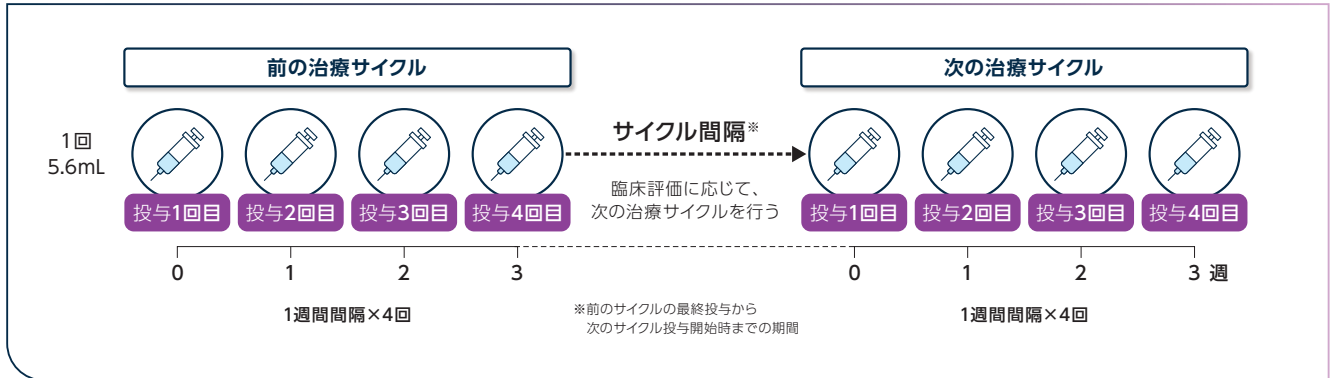
8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

- 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。

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。



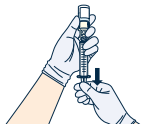
ヒフデュラ®投与前の注意

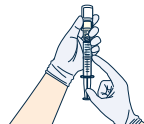
- ・投本剤は2~8℃で保存してください。持ち運びの際にも適正温度を保ってください。
- ・投与前にバイアルを冷蔵庫から取り出し、室温(30℃以下)に戻してください。(使用期限、外観の異常確認)
- ・誤って、室温(30℃以下)で48時間以上、又は30℃超で放置してしまった場合は、使用を避けてください。

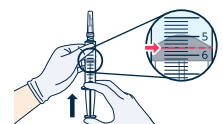
ヒフデュラ®投与時の注意

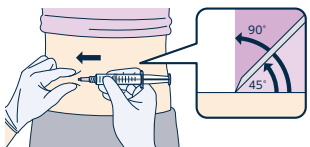
- ・本剤5.6mLを通常、30~90秒かけて投与してください。
- ・注射部位は腹部又は大腿部とし、皮膚に異常のある部位(発赤、傷、硬結、癬痕等)は避けてください。
- ・他の薬剤と混合しないでください。
- ・本剤は防腐剤を添加しておりません。シリンジに移し替えた後は速やかに使用し、残液は廃棄してください。

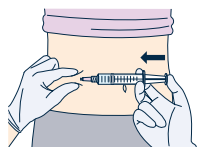
ヒフデュラ®の注射手技

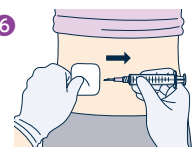
- 

1 バイアル内の薬液を、バイアルアダプタ又は注射針を用いて注射筒に6.0mL程度移します。(薬液吸引前の空気の注入は不要です。)
- 

2 注射筒内に気泡がないか確認します。気泡がある場合、注射筒を指で軽くたたいてできるだけ気泡を上部に移動させ、プランジャーをゆっくり押して気泡を注射筒からバイアルに押し出します。
- 

3 注射筒内に異物がないことを確認後、注射針の結合部を注射筒の先端に取り付けます。ゆっくりとプランジャーを押して、気泡を注射針の針先から押し出し、針の先端まで薬液を移動させます。次に、5.6mLに一致するまでプランジャーを押し進めます。
- 

4 注射部位(腹部又は大腿部)の皮膚を優しくつまみ、皮膚の「テント」を作ります。皮膚の「テント」の真ん中に針穴を上にして針を45度~90度*の角度で優しく刺します。
※5/8インチ(16mm)の注射針を使用の場合。(使用する注射針により刺す角度・深さを調整してください。)
- 

5 プランジャーを一定の力でゆっくりと押して注射筒内の薬液を通常、30~90秒かけて皮下に全量注入します。
- 

6 薬液を全量注入したことを確認後、注射針を抜き、アルコール綿をあてて止血します。

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

日本標準商品分類番号

876399

一般的名称	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)・ 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		
製造販売業者	アルジェニクスジャパン株式会社		
承認番号	30600AMX00007000	承認年月	2024年1月
薬価基準収載年月	2024年4月	販売開始年月	2024年4月
貯法	2~8℃で保存	有効期間	18箇月

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

- 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。

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))	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。

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)	1008mg
	ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	11200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	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。

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。

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]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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、癬痕等)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¹⁾。

1)社内資料：免疫原性(2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.4.1)[EFG90045]

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

ヒフデュラ配合皮下注：1/バイアル

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

