

医薬品インタビューフォーム

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

抗FcRn抗体フラグメント製剤
エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

ウィフガート®点滴静注400mg
VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg
Efgartigimod Alfa(Genetical Recombination)

剤 形	注射剤（水性注射剤）
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（20.0mL）中 エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）400mg含有
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）
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：2022年1月20日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日 販売開始年月日：2022年5月9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：0800-999-2100（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 I F は 2022 年 11 月 改 訂 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。

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、I F 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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I F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 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
 - (1) 承認条件 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 4

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 8
 - (1) 剤形の区別 8
 - (2) 製剤の外観及び性状 8
 - (3) 識別コード 8
 - (4) 製剤の物性 8
 - (5) その他 8
2. 製剤の組成 8
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 8
 - (2) 電解質等の濃度 8
 - (3) 熱量 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9

10. 容器・包装 9
 - (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 9
 - (2) 包装 9
 - (3) 予備容量 9
 - (4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
 - (1) 用法及び用量の解説 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 12
 - (1) 臨床データパッケージ 12
 - (2) 臨床薬理試験 13
 - (3) 用量反応探索試験 14
 - (4) 検証的試験 18
 - 1) 有効性検証試験 18
 - 2) 安全性試験 26
 - (5) 患者・病態別試験 29
 - (6) 治療的使用 29
 - 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 29
 - 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 29
 - (7) その他 29

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 30
2. 薬理作用 30
 - (1) 作用部位・作用機序 30
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 32
 - (3) 作用発現時間・持続時間 46

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 47
 - (1) 治療上有効な血中濃度 47
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 47
 - (3) 中毒域 52
 - (4) 食事・併用薬の影響 52
2. 薬物速度論的パラメータ 53
 - (1) 解析方法 53
 - (2) 吸収速度定数 53
 - (3) 消失速度定数 53
 - (4) クリアランス 54
 - (5) 分布容積 54
 - (6) その他 54

目 次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	54
(1) 解析方法	54
(2) パラメータ変動要因	54
4. 吸収	55
5. 分布	55
(1) 血液－脳関門通過性	55
(2) 血液－胎盤関門通過性	55
(3) 乳汁への移行性	55
(4) 髄液への移行性	55
(5) その他の組織への移行性	55
(6) 血漿蛋白結合率	55
6. 代謝	55
(1) 代謝部位及び代謝経路	55
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	56
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	56
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	56
7. 排泄	56
8. トランスポーターに関する情報	56
9. 透析等による除去率	56
10. 特定の背景を有する患者	56
11. その他	57

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	58
2. 禁忌内容とその理由	58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
5. 重要な基本的注意とその理由	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58
(1) 合併症・既往歴等のある患者	58
(2) 腎機能障害患者	59
(3) 肝機能障害患者	59
(4) 生殖能を有する者	59
(5) 妊婦	59
(6) 授乳婦	60
(7) 小児等	60
(8) 高齢者	60
7. 相互作用	60
(1) 併用禁忌とその理由	60
(2) 併用注意とその理由	60
8. 副作用	61
(1) 重大な副作用と初期症状	61
(2) その他の副作用	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
10. 過量投与	62
11. 適用上の注意	62
12. その他の注意	63
(1) 臨床使用に基づく情報	63
(2) 非臨床試験に基づく情報	63

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	64
(1) 薬効薬理試験	64
(2) 安全性薬理試験	64
(3) その他の薬理試験	64
2. 毒性試験	66
(1) 単回投与毒性試験	66
(2) 反復投与毒性試験	67
(3) 遺伝毒性試験	67
(4) がん原性試験	67
(5) 生殖発生毒性試験	67
(6) 局所刺激性試験	69
(7) その他の特殊毒性	69

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	70
2. 有効期間	70
3. 包装状態での貯法	70
4. 取扱い上の注意	70
5. 患者向け資材	70
6. 同一成分・同効薬	70
7. 国際誕生年月日	70
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	70
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	70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	71
11. 再審査期間	71
12. 投薬期間制限に関する情報	71
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71

XI. 文献

1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	74

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	77

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	80
(1) 粉砕	80
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	80
2. その他の関連資料	80

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義／説明	
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
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT, ALAT	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
ANOVA	analysis of variance	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-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-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
C1q	complement protein 1q	補体タンパク1q
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CL	clearance	クリアランス
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 _{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
C _{trough}	concentration observed prior to dosing	投与前の血中濃度
CYP450	Cytochrome P450	チトクロームP450
EC ₅₀	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
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
E _{max}	maximal effect	最大効果
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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
mAb35	rat anti-AChR antibody	ラット抗AChR抗体
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	—
MGC	Myasthenia Gravis Composite	—
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 intent-to-treat	—
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

略語表

略語又は用語	定義／説明	
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
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	ー
R_{ac}	accumulation ratio	蓄積係数
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
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
$t_{E_{max}}$	time of maximal effect	最大効果到達時間
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間

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 [成分]、又は本剤 [製剤] と称する）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。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濃度を減少させる^{5,6)}。

argenx BVは世界的に本剤を開発しており、2021年12月には米国で、2022年8月には欧州で承認を取得した。

2018年8月より日本人も参加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-113-1704試験）及び2019年3月からその継続投与試験（ARGX-113-1705試験）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、「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。また、本剤は2020年6月5日に全身型重症筋無力症に対する希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R2薬）第467号）を受けている。

（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、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）、低密度リボ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（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⁾。平成30年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は23,260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

2. 製品の治療学的特性

1. FcRnを標的とするFcフラグメントであり、内因性免疫グロブリンG (IgG) のFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させる。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
2. 初回サイクルのMG-ADLレスポnder^{※1}の割合（主要評価項目）は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群29.7%と比較し、本剤群で67.7%と統計学的に有意に高かった〔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）。また、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nderの割合も、プラセボ群37.3%と比較して本剤群で67.9%と統計学的に有意に高かった〔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）〕。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）
※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Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (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
3. 初回サイクルのQMGレスポnder^{※2}の割合は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群14.1%、本剤群63.1%と統計学的に有意に高い結果であり〔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）においては、プラセボ群19.3%、本剤群60.7%であった〔オッズ比（95%信頼区間）：7.10（3.24,16.49）〕。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）
※2：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Quantitative Myasthenia Gravis (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、初回投与後から低下し始め、初回サイクルのWeek 4（最終投与1週間後）では、約61%（平均値）減少した。（「VI. 2. (2) 3 臨床における薬力学試験」の項参照）
5. 1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。（「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：带状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等が起こることがある。主な副作用として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

特になし

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（「XⅢ. 備考」の項参照） ・患者向け情報提供資材：ウィフガート®を投与される方へ（「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	無	

＜希少疾病用医薬品の指定について＞

本剤は「全身型重症筋無力症」※を予定効能・効果として2020年6月5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：（R2薬）第467号）を受けている。

※：承認された効能又は効果：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）

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

(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 ・infusion reaction	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 ・特定使用成績調査（長期使用）
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

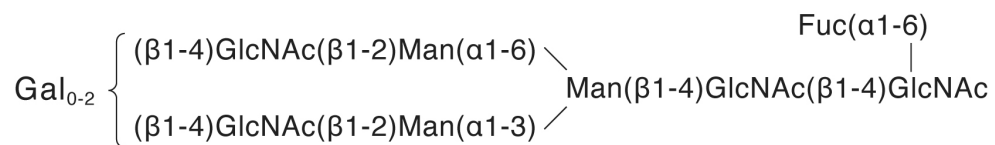
4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、提供 ・患者向け情報提供資材の作成、提供

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。

—5—

Ⅱ. 名称に関する項目

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃₁₀H₃₅₅₄N₆₀₂O₆₉₂S₁₄

分子量：約54,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

企業コード：ARGX-113

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	−80℃（−65℃以下）	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℃	12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、凝集体の増加傾向が認められた。
	40℃/25%RH	3ヵ月		分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加傾向、力価の低下傾向が認められた。

試験項目：含量、性状、pH、純度、力価及び定量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、ペプチドマップ試験

定量法：ELISA、紫外可視吸光度試験法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

静脈注射用溶液で用時希釈して用いる点滴静注製剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微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：6.5～6.9

浸透圧比：1.6～1.8（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（20.0mL）中に次の成分を含有する。

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(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

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

IV. 製剤に関する項目

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℃	24ヵ月	ガラスバイアル (20mL)	規格内 (試験継続中)
加速試験	25℃/60%RH	12ヵ月	ガラスバイアル (20mL)	分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加傾向、力価の低下傾向を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	6ヵ月	ガラスバイアル (20mL)	分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加、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、5℃		ガラスバイアル (20mL)	曝光により純度の低下を認め、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 (物理化学的变化)

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

ウィフガート点滴静注400mg：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：プロモブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

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）

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

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

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

本剤の用法・用量は、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（ARGX-113-1501試験及びARGX-113-1702試験）、全身型重症筋無力症患者を対象とした第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）及び国際共同第Ⅲ相試験及びその継続投与試験（ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験）、並びに薬物動態/薬力学モデリング解析の結果に基づき設定した。

第Ⅰ相試験で健康成人に単回投与したとき、10mg/kgまで用量依存的な総IgG濃度の減少が認められ、それ以上の用量（25及び50mg/kg）では、10mg/kg投与と比較し、総IgG濃度の減少に差は認められなかった。同様に、10又は25mg/kgを週1回計4回静脈内投与したときの総IgG濃度の減少に用量間で差は認められず、10mg/kgを4日に1回又は週1回投与したときの総IgG濃度の減少効果に差は認められなかった。

したがって、10mg/kgより高用量又は週1回計4回投与より投与間隔を短くしても、薬力学的効果（すなわち自己抗体の減少）や臨床効果の更なる改善は見込めず、最適ナリスク/ベネフィット比が崩れるおそれがある。一方、10mg/kgより低用量を投与すると薬力学的効果が小さくなり、臨床効果が持続しない又は不十分になると考えられる。

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）では、成人全身型重症筋無力症患者において10mg/kgを週1回計4回静脈内投与のサイクルにより、プラセボ群と比較し、統計学的に有意で臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。10mg/kgを週1回計4回静脈内投与し、以降の再治療サイクルは臨床評価に基づいて実施されるのが全身型重症筋無力症患者に対する最適な用法・用量と考えられた。

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

V. 治療に関する項目

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

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。

【解説】

7.1 サイクル投与の必要性の判断根拠は、臨床症状に基づくと考えられるため設定した。

7.2 本剤は1週間間隔で投与することとしているが、実臨床における便宜を考慮して本剤投与日の3日以内のずれを許容するよう「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。」と設定した。

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

臨床データパッケージ（評価資料）

相 (地域)	試験番号	デザイン	対象・例数	投与方法
第Ⅰ相 (海外)	ARGX-113-1501 試験	ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照	健康成人 SADパート コホート①～⑤ ^{※1} ：30例 (プラセボ群：各コホート2例、 本剤群：各コホート4例) MADパート コホート⑦～⑩：32例 (プラセボ群：各コホート2 例、本剤群：各コホート6 例)	SADパート プラセボ又は本剤①0.2、②2.0、③10、 ④25、⑤50mg/kgを2時間かけて静脈内 投与 MADパート プラセボ又は以下の用量の本剤を2時 間かけて静脈内投与 ⑦10mg/kgを4日に1回計6回、78日 ⑧25mg/kgを週1回計4回 ^{※2} ⑨10mg/kgを週1回計4回、50日 ⑩25mg/kgを週1回計4回、78日
第Ⅱ相 (海外)	ARGX-113-1602 試験	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 本剤群：12例	本剤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
第Ⅲ相 (国際共同)	ARGX-113-1704 試験	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) 本剤群：84例 (日本人8例)	本剤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）
第Ⅲ相 継続投与 (国際共同)	ARGX-113-1705 試験 /実施中	非盲検、 単群 ARGX-113-1704 試験の継続投与	gMG患者139例 ^{※3} (日本人10例)	本剤10mg/kg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3年）

gMG：全身型重症筋無力症、SAD：単回漸増投与、MAD：反復漸増投与

※1：コホート⑥（追加コホート）は実施されなかった（追加増量が必要と判断された場合のための任意コホートとして設定）

※2：コホート⑧は、初回投与後1例に重篤な有害事象が発現したため、中止した。

※3：中間解析2のデータ（データカットオフ：2020年10月8日）

臨床データパッケージ（参考資料）

相 (地域)	試験番号	デザイン	対象・例数	投与方法・投与期間
第Ⅰ相 (海外)	ARGX-113-1702 試験	ランダム化、非盲検、 並行群間比較（皮下 投与と静脈内投与で 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 (C1 [50～70kg] 又はC2 [80～100kg] に層別化) 治療群D：8例	治療群A：本剤10mg/kgを2時間かけて単回静 脈内投与 治療群B：本剤10mg/kgを単回皮下投与 治療群C：本剤20mg/kgを2時間かけて静脈内 投与（Day 1,4）。その後、300mg を週1回計8回皮下投与（Day 8～） 治療群D：本剤10mg/kgを1時間かけて週1回計 4回静脈内投与
第Ⅱ相 (海外)	ARGX-113-1603 試験	二重盲検比較期：ラン ダム化、二重盲 検、プラセボ対照 二重盲検比較期終了 後、非盲検投与期 とした	一次性ITP患者 二重盲検比較期：38例 プラセボ群：12例 本剤5mg/kg群：13例、 本剤10mg/kg群：13例 非盲検投与期：12例	二重盲検比較期 プラセボ又は本剤5又は10mg/kgを週1回計 4回2時間かけて静脈内投与 非盲検投与期 必要に応じて本剤10mg/kgを週1回計4回2時 間かけて静脈内投与するサイクルによる治 療を1年間継続

ITP：免疫性血小板減少症

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

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (ARGX-113-1501試験)¹⁷⁾

■単回漸増投与 (SAD) パート (本剤0.2～50mg/kg、単回静脈内投与)

健康成人30例に本剤0.2、2.0、10、25、50mg/kg又はプラセボを2時間かけて静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討した。各群の4例に本剤を、2例にプラセボを投与した。(「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照)

・**安全性**：有害事象は本剤群で20例中12例 (60.0%)、プラセボ群で10例中5例 (50.0%) に認められた。0.2又は2.0mg/kg群で認められた有害事象はすべて軽度であり、10、25及び50mg/kg群では、それぞれ1例 (25.0%)、2例 (50.0%) 及び2例 (50.0%) に中等度の有害事象が発現した。プラセボ群で報告された有害事象はすべて、軽度と判断された。各コホートで2例以上に認められた有害事象は25又は50mg/kgのC-反応性蛋白増加 [25mg/kg群2例 (50.0%)、50mg/kg群4例 (100%)]、白血球百分率数異常 [25mg/kg群3例 (75.0%)、50mg/kg群4例 (100%)]、頭痛 [50mg/kg群3例 (75.0%)]、浮動性めまい [50mg/kg群2例 (50.0%)] 及び悪寒 [50mg/kg群2例 (50.0%)] であり、10mg/kg以下の投与量で因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。本試験期間中に死亡、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-113-1501試験)]」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**：本剤群では20例中3例 (0.2mg/kg群、2.0mg/kg群、50mg/kg群で各1例)、プラセボ群では10例中1例が投与後抗薬物抗体 (ADA) 陽性を示した。個々の被験者において、抗体価が時間経過とともに上昇することはなかった。

■反復漸増投与 (MAD) パート (本剤10又は25mg/kg、4日に1回又は週1回静脈内投与)

健康成人32例にプラセボ又は本剤10mg/kgを4日に1回計6回、10又は25mg/kgを週1回計4回2時間かけて静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討した。各群の6例に本剤を、2例にプラセボを投与した。(「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4日に1回投与した群では本剤群で6例中4例 (66.7%)、プラセボ群で2例中2例 (100%) に認められ、週1回投与した群では本剤群で18例中13例 (72.2%)、プラセボ群で6例中3例 (50.0%) に認められた。本剤10mg/kgを4日に1回投与した群で報告された有害事象はすべて軽度であり、25mg/kgを週1回投与した群で1例 (16.7%) に中等度の有害事象が認められた。その他、10及び25mg/kgを週1回投与した群で報告された有害事象はすべて軽度であった。プラセボ群で報告された有害事象はすべて軽度であった。各コホートで2例以上に認められた有害事象は4日に1回投与した群では鼻咽頭炎、下痢が各2例 (33.3%) であり、25mg/kgを週1回投与した群で冷感、疲労、悪寒、鼻咽頭炎が各2例 (33.3%)、頭痛が3例 (50.0%) であった。10mg/kgを週1回投与した群で報告された有害事象はいずれも1例のみで報告された。重篤な有害事象 (過換気) が本剤25mg/kgを週1回投与した群で1例に認められ、治験薬との因果関係はたぶん関連なしと判断され、治験薬の投与が中止された。本試験期間中に死亡は認められなかった。

・**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**：合計で、本剤4日に1回投与の6例中1例及びプラセボ群の8例中2例が投与後ADA陽性を示した (注：プラセボ群の投与前の検体もADA陽性であった)。本剤を週1回投与の18例で投与後ADA陽性を示した被験者はいなかった。個々の被験者において、抗体価が時間経過と

V. 治療に関する項目

ともに上昇することはなかった。

(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」は以下のとおりである。

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

2) 海外第 I 相試験（ARGX-113-1702試験）¹⁸⁾

健康成人40例を対象に本剤の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を皮下投与と静脈内投与で比較するランダム化、非盲検、並行群間比較試験を実施した。（「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照）

■単回投与の結果

健康成人8例（治療群A）に本剤10mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したとき、8例中4例（50.0%）で有害事象が認められた。2例以上に認められた有害事象は口腔ヘルペス〔8例中2例（25.0%）〕であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。総IgGのベースラインからの平均減少率（標準偏差）の最大値は、Day 9で44.56（6.954）%であった。総IgG及びIgGサブタイプは、試験終了時まで、ベースライン値に回復、又はベースライン値へ回復中であった。IgA又はIgM濃度への影響は認められなかった。ADA抗体価陽性の被験者数は、10mg/kgの単回静脈内投与により増加しなかった。

■反復投与の結果

健康成人8例（治療群D）に本剤10mg/kgを1時間かけて、週1回静脈内に4回反復投与したとき、8例中4例（50.0%）で有害事象が認められた。中等度の有害事象は中等度の失神寸前の状態が8例中1例（12.5%）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現せず、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかった。総IgGのベースラインからの平均減少率（標準偏差）の最大値は、Day 27で71.1（3.177）%であった。IgA又はIgM濃度への影響は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 「V. 5. (2) 1) 海外第 I 相試験（ARGX-113-1501試験）」の項参照

2) 海外第 II 相試験（ARGX-113-1602試験）^{19, 20)}

目的	全身型重症筋無力症患者に本剤を投与した際の安全性、有効性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価する
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）
対象	全身型重症筋無力症患者24例（プラセボ群：12例、本剤群12例）
主な選択基準	・米国重症筋無力症研究財団（MGFA）による重症筋無力症診断の臨床分類 Class II、III又はIVa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時のMG-ADL総スコアが合計5点以上で、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えており、ランダム化前にベースライン治療*の用法及び用量が一定である患者 ※：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。
主な除外基準	治験の経過及び実施に支障をきたす可能性のある、重症筋無力症以外の既知の自己免疫疾患（コントロール不良の甲状腺疾患又は重度の関節リウマチ等）がある患者

V. 治療に関する項目

試験方法	本試験は、最長15日間のスクリーニング期、3週間の治験薬投与期 [Day 1 (Visit 1) からDay 22 (Visit 7) まで]、8週間のフォローアップ期 [Day 22 (Visit 7) の最終投与終了からDay 78 (Visit 16/フォローアップ期Week 8/試験終了時/早期中止時まで)] からなる。 対象患者を本剤群又はプラセボ群に1:1でランダムに割り付け、ベースライン治療*に加え、本剤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した。体重120kg以上の患者に対しては、1回あたりの投与量を1200mgとした。 ※: 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。
主要評価項目	・有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度 ・バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査評価
副次評価項目	・下記スコアのDay 8～Day 78のベースライン (Day 1) からの変化量 －MG-ADL総スコア －QMG総スコア －Myasthenia Gravis Composite (MGC) スコア －15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version) (MG-QoL15r) 総スコア ・薬物動態、薬力学、免疫原性
解析方法	【主要評価項目】 すべての安全性データを記述的に要約した。ベースラインは治験薬初回投与前の最終評価とした。各投与群の有害事象の発現件数及び発現割合を、MedDRA version19.1の基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) 別に示した。すべての重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の一覧表を、MedDRAを用いて作成した。 【副次評価項目】 各投与群の実測値及びベースラインからの変化量を、Visitごとに記述的に要約した。Day 1 (Visit 1) からDay 57 (Visit 13) までのVisitごとのベースラインからの変化量の解析は、mixed-model repeated measures (MMRM) を用いて行った。モデルには、治療、Visit及び治療×Visitの交互作用項を固定効果として含め、ベースライン及びベースライン×Visit項を共変量として含めた。この解析のため、患者内の反復測定に対するunstructured covariance matrixを特定した。スコアの最大減少の解析は、ベースラインスコアを共変量、治療を固定因子とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて行った。 治療効果の検定はすべて、有意水準両側0.05、両側95%信頼区間で実施した。これらの副次評価項目では仮説検定を行っておらず、また、要約統計量及び信頼区間の多重性の調整は行っていない。P値は、示されている場合でも、推論には考慮しないこととした。ベースライン特性の解析は、記述統計量又は図表により適切に要約した。

結果

■患者背景

24例が組み入れられ、本剤群、プラセボ群にそれぞれ12例がランダムに割り付けられた。すべての患者が治験薬投与期及び2週間以上のフォローアップ期を終了した。本剤群の1例 (8.3%) が、効果不十分のためフォローアップ期が終了する前に中止した。本試験の患者はすべて抗AChR抗体陽性であり、女性 (62.5%) 及び白人 (91.7%) が多かった。MGFA分類は、治療群間で偏りはなかった。スクリーニング時、Class IIb (29.2%)、Class IIa及びClass IIIa (それぞれ25.0%) であった。プラセボ群の1例はClass IVaに分類された。年齢の中央値は、本剤群 (56.5歳) がプラセボ群 (46.0歳) と比較して高かったが、それ以外で本剤群とプラセボ群の間に人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に大きな差異はなかった。ベースライン治療*として最も多く使用された薬剤は、コリンエステラーゼ阻害薬であり、本剤群で12例

V. 治療に関する項目

(100%)、プラセボ群で10例(83.3%)であった。本剤群はプラセボ群よりも経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制剤の投与を受けた患者の割合が高く、本剤群ではそれぞれ8例(66.7%)及び9例(75.0%)、プラセボ群ではそれぞれ5例(41.7%)及び3例(25.0%)であった。

※：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。

■有効性の結果(最大の解析対象集団)

[副次評価項目]

・MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量

MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤群ではDay 8(初回投与1週間後)に-1.9点となり、その後のすべての評価時点(Day 15~Day 78)で臨床的に意味のある改善(CMI)*が認められた。Day 50(最終投与4週間後)に最大となり、-4.4点であった。Day 78(試験終了時/早期中止時/最終投与8週間後)でも、本剤群で-3.5点であったのに対し、プラセボ群では-1.8点であった。本剤群とプラセボ群のMG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量の差は、Day 29(最終投与1週間後)で-2.05点(95%信頼区間:-3.95点,-0.15点; P=0.0356、MMRM)、Day 36(最終投与2週間後)で-2.08点(95%信頼区間:-4.12点,-0.04点; P=0.0459、MMRM)であり、本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

※：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^{21,22)}

・QMG総スコアのベースラインからの平均変化量

本剤群のQMG総スコアのベースラインからの平均変化量は、Day 8(初回投与1週間後)に-2.8点となり、その後のすべての評価時点(Day 15~Day 78)でCMIが認められた。Day 36(最終投与2週間後)に最大となり、-5.7点であった。

本剤群とプラセボ群のQMG総スコアのベースラインからの平均変化量の差は、Day 8(初回投与1週間後)で-2.38点(95%信頼区間:-4.63点,-0.13点; P=0.0394、MMRM)であり、本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

※：QMGのCMIは、QMG総スコアの3点以上の減少として確立されている²³⁾。

・MGCスコアのベースラインからの平均変化量

本剤群のMGCスコアのベースラインからの平均変化量は、Day 8(初回投与1週間後)に-4.3点であり、Day 50(最終投与4週間後)に最大となり、-9.4点であった。

・MG-QoL15r総スコアのベースラインからの平均変化量

本剤群のMG-QoL15r総スコアのベースラインからの平均変化量は、Day 8(初回投与1週間後)に-2.0点であり、Day 36(最終投与2週間後)に最大となり、-6.0点であった。本剤群とプラセボ群のMG-QoL15r総スコアのベースラインからの平均変化量の差は、Day 22(初回投与3週間後)では-3.72点(95%信頼区間:-7.41点,-0.02点; P=0.0489、MMRM)、Day 29(最終投与1週間後)では-3.87点(95%信頼区間:-7.69点,-0.05点; P=0.0475、MMRM)、Day 43(最終投与3週間後)では-4.38点(95%信頼区間:-8.56点,-0.20点; P=0.0407、MMRM)であり、本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

V. 治療に関する項目

■安全性の結果

全体集団における有害事象は各群12例中10例（83.3%）に認められた。主な有害事象は、本剤群では頭痛が4例（33.3%）、筋肉痛、Bリンパ球数減少、リンパ球数減少、単球数減少、好中球数増加が各2例（16.7%）、プラセボ群では頭痛が3例（25.0%）、歯痛、歯膿瘍、関節痛、そう痒症が各2例（16.7%）であった。有害事象はすべて、軽度又は中等度（Grade 1又は2）であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

すべての試験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析集団）

器官別大分類 基本語	本剤群 (n=12)	プラセボ群 (n=12)
	例数 (%)	例数 (%)
発現例数（発現率）	8 (66.7)	3 (25.0)
神経系障害	3 (25.0)	1 (8.3)
頭痛	3 (25.0)	1 (8.3)
浮動性めまい	0	1 (8.3)
錯感覚	1 (8.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (16.7)	1 (8.3)
悪寒	0	1 (8.3)
熱感	1 (8.3)	0
注入部位疼痛	1 (8.3)	0
注入部位そう痒感	1 (8.3)	0
臨床検査	3 (25.0)	0
単球数減少	2 (16.7)	0
Bリンパ球数減少	1 (8.3)	0
リンパ球数減少	1 (8.3)	0
好中球数増加	1 (8.3)	0
Tリンパ球数減少	1 (8.3)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	1 (8.3)	2 (16.7)
鼻漏	1 (8.3)	1 (8.3)
鼻出血	0	1 (8.3)
感染症及び寄生虫症	2 (16.7)	0
歯肉炎	1 (8.3)	0
帯状疱疹	1 (8.3)	0
胃腸障害	1 (8.3)	0
悪心	1 (8.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症	1 (8.3)	0
挫傷	1 (8.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (8.3)	0
筋肉痛	1 (8.3)	0
皮膚及び皮下組織障害	1 (8.3)	0
そう痒症	1 (8.3)	0

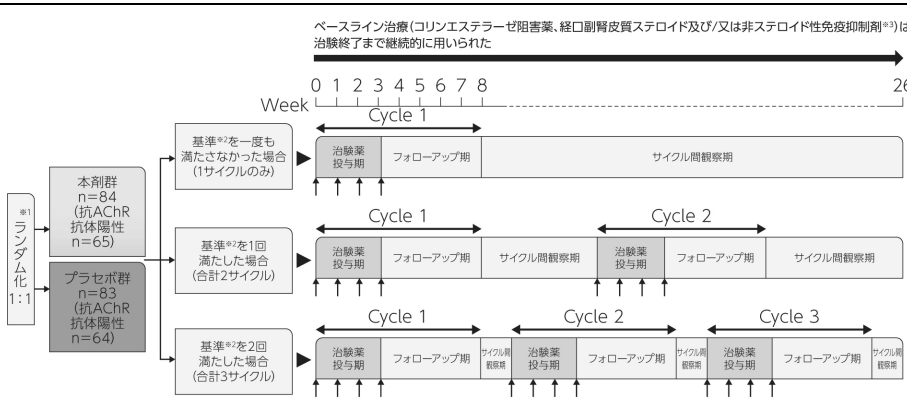
MedDRA Version 19.1.

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）²⁴⁻²⁶⁾

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 本剤群：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	 対象患者を1：1の割合で本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レスポンス※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
副次評価項目	- 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGレスポンス※1の割合 - 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レスポンスの割合 - 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※2が認められた期間の割合

V. 治療に関する項目

	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nder^{※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^{21,22)} ※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
探索的及びその他の評価項目*（抜粋）	・全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）の初回サイクルのQMGレスポnderの割合** ・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポnderの割合 ・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGレスポnder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nder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、**探索的評価項目

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

	全体集団		抗AChR抗体陽性集団	
	本剤群 (n=84)	プラセボ群 (n=83)	本剤群 (n=65)	プラセボ群 (n=64)
年齢（歳）、平均（標準偏差）	45.9 (14.4)	48.2 (15.0)	44.7 (15.0)	49.2 (15.5)
性別、例数（%）				
女性	63 (75%)	55 (66%)	46 (71%)	40 (63%)
男性	21 (25%)	28 (34%)	19 (29%)	24 (38%)
人種、例数（%）				
アジア人	9 (11%)	7 (8%)	7 (11%)	4 (6%)
黒人、アフリカ系アメリカ人	3 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	3 (5%)
白人	69 (82%)	72 (87%)	54 (83%)	56 (88%)
その他	3 (4%)	1 (1%)	3 (5%)	1 (2%)
診断からの期間（年）、平均（標準偏差）	10.1 (9.0)	8.8 (7.6)	9.7 (8.3)	8.9 (8.2)
MGFA分類、例数（%）				
II	34 (40%)	31 (37%)	28 (43%)	25 (39%)
III	47 (56%)	49 (59%)	35 (54%)	36 (56%)
IV	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (5%)
胸腺摘除術歴有り、例数（%）	59 (70%)	36 (43%)	45 (69%)	30 (47%)
抗AChR抗体陽性、例数（%）	65 (77%)	64 (77%)	65 (100%)	64 (100%)
抗MuSK抗体陽性、例数（%）	3 (4%)	3 (4%)	0	0
抗AChR抗体及び 抗MuSK抗体陰性、例数（%）	16 (19%)	16 (19%)	0	0
MG-ADL総スコア、平均（標準偏差）	9.2 (2.6)	8.8 (2.3)	9.0 (2.5)	8.6 (2.1)
QMG総スコア、平均（標準偏差）	16.2 (5.0)	15.5 (4.6)	16.0 (5.1)	15.2 (4.4)
MGC総スコア、平均（標準偏差）	18.8 (6.1)	18.3 (5.5)	18.6 (6.1)	18.1 (5.2)
MG-QoL15r総スコア、平均（標準偏差）	16.1 (6.4)	16.8 (5.7)	15.7 (6.3)	16.6 (5.5)
少なくとも1回の非ステロイド性免疫抑制 療法実施歴、例数（%）	62 (74%)	57 (69%)	47 (72%)	43 (67%)
重症筋無力症に対するベースライン治療 [※] 、例数（%）				
経口副腎皮質ステロイドを使用している	60 (71%)	67 (81%)	46 (71%)	51 (80%)
非ステロイド性免疫抑制剤を 使用している	51 (61%)	51 (61%)	40 (62%)	37 (58%)
経口副腎皮質ステロイド及び非ステロイ ド性免疫抑制剤を併用している	43 (51%)	44 (53%)	34 (52%)	31 (48%)
経口副腎皮質ステロイド又は非ステロイ ド性免疫抑制剤を併用していない	16 (19%)	7 (8%)	13 (20%)	6 (9%)

※：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。

■サイクル間隔

初回サイクルの本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）の中央値（範囲）は本剤群で7.3週間（5.3～23.4週間）であった。

V. 治療に関する項目

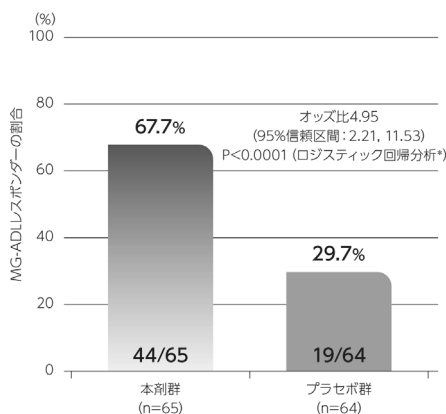
■有効性の結果（mITT集団）

[主要評価項目]

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポーターの割合

プラセボ群で29.7%（19/64例）、本剤群で67.7%（44/65例）であり、本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）。

初回サイクルのMG-ADLレスポーターの割合（抗AChR抗体陽性患者）



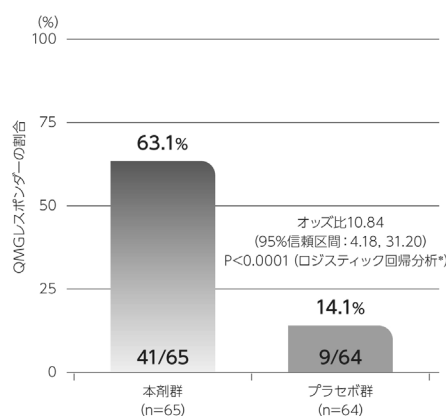
*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした

[副次評価項目]

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGレスポーターの割合

プラセボ群で14.1%（9/64例）、本剤群で63.1%（41/65例）であり、本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*）〕。

初回サイクルのQMGレスポーターの割合（抗AChR抗体陽性患者）

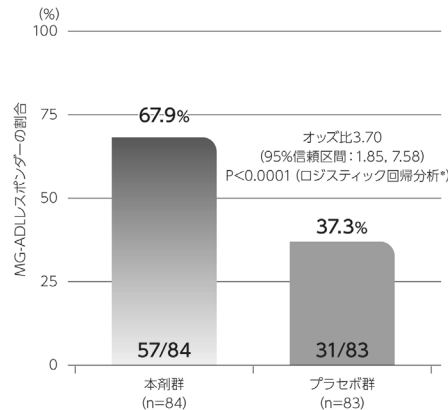


*ベースラインのQMG総スコアを共変量とした

V. 治療に関する項目

・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nderの割合
プラセボ群で37.3%（31/83例）、本剤群で67.9%（57/84例）であり、本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*）］。

初回サイクルのMG-ADLレスポnderの割合（全体集団）



*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量、抗AChR抗体発現状況（陽性/陰性）を層別因子とした

・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、本剤群が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^{21,22)}

・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、本剤群で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nder※の割合

本剤群が65例中37例（56.9%）、プラセボ群が64例中16例（25.0%）であった（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」で本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

V. 治療に関する項目

[探索的評価項目]

・全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）の初回サイクルのQMGレスポnderの割合
本剤群の84例中51例（60.7%）に対し、プラセボ群は83例中16例（19.3%）であり、オッズ比（95%信頼区間）は7.10（3.24,16.49）であった。

[その他の評価項目]

・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポnderの割合

本剤群の19例中13例（68.4%）に対し、プラセボ群は19例中12例（63.2%）で同様であった。

・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGレスポnderの割合

本剤群の19例中10例（52.6%）に対し、プラセボ群は19例中7例（36.8%）で本剤群で高かった。

■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（外国人データを含む）」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

「VI. 2. (3) 1) MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率の推移（抗AChR抗体陽性患者；外国人データを含む）」の項参照

■免疫原性の結果²⁷⁾

治験薬投与に伴うADA陽性又は抗体価の上昇を伴うADA陽性の患者の割合は、本剤群で83例中17例（20.5%）であった。治験薬投与前の中和抗体陽性/陰性にかかわらず、治験薬投与後に中和抗体陽性であった患者の割合は、本剤群で83例中6例（7.2%）であった。

■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、本剤群で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本剤群で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）²⁴⁾

全体集団における有害事象は本剤群で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、本剤群では頭痛が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、本剤群で4例（4.8%）4件、プラセボ群で7例（8.4%）10件に認められ、本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、脊椎靱帯骨化症、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、本剤群で3例（3.6%）7件、

V. 治療に関する項目

プラセボ群で3例（3.6%）3件に認められた。本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、脊椎靱帯骨化症、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、本剤群で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。

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	本剤群 (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

V. 治療に関する項目

事象名	本剤群 (n=84)	プラセボ群 (n=83)
	例数 (%)	例数 (%)
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
頸部痛	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) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705試験）（ARGX-113-1704試験の継続投与試験）^{28, 29)}

目的	全身型重症筋無力症患者を対象に本剤の長期投与時の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-113-1704試験）の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同（欧州、米国、カナダ、ロシア、日本）
対象	ARGX-113-1704試験に参加し、継続投与試験に移行した全身型重症筋無力症患者139例（日本人10例）
主な選択基準	- ARGX-113-1704試験に参加した患者で本試験に移行するための適格性基準に合致していること： - ARGX-113-1704試験の試験終了時であるDay 182まで試験を継続した患者 - ARGX-113-1704試験で次のサイクルを開始する基準に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない患者は、直ちに本試験に移行して本剤による治療を受けられることとした。 - ARGX-113-1704試験期間中に、妊娠、レスキュー療法、又は重篤な有害事象以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した患者は、本試験に移行できることとした。 - ARGX-113-1704試験で割り付けられた治療を一時中断した患者には、本試験に移行できることとした。 - 試験参加前にベースライン治療※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	- 本試験はパートA（1年間）とパートB（最長2年）の連続する2パートで構成された。パートBは、患者が本剤の投与を継続的に受けられるように追加されたパートである。 - 治験薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと（サイクル間観察期）を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準※1に合致した場合に開始することが可能とされた。 - 治験薬投与期に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※2投与下で、本剤10mg/kgを1週間間隔※3で計4回1時間かけて静脈内投与した。 ※1：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 ※2：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。 ※3：1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抗体陽性患者を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価（パートA及びパートB）
副次評価項目	全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価（パートA及びパートB）
探索的評価項目	- 各サイクルのベースライン（治験薬初回投与日）値と比較したMG-ADL総スコアの変化量（パートAのみ）〔抗AChR抗体陽性患者、全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）〕 - 各サイクルのベースライン値と比較したQMG総スコアの変化量（パートAのみ）〔抗AChR抗体陽性患者、全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性患者）〕
その他の評価項目	（中間解析1でのみ評価）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は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量により要約した。すべての二値変数については、サイクル別及び全期間で頻度表を作成した。連続データは、絶対値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示した。探索的評価項目についても記述統計量により要約した。連続データについては、絶対値、ベ-

V. 治療に関する項目

	スラインからの変化量、又はサイクルベースラインからの変化量について要約統計量を示した。中間解析のデータカットオフは1回目を2020年4月6日、2回目を2020年10月8日とした。
--	---

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た。試験の概要、安全性及び有効性の結果は2回目の中間解析（中間解析2：2020年10月8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（中間解析1：2020年4月6日をデータカットオフ日とした解析）に基づいて記載する。

結果（2020年10月8日データカットオフ時点）

■患者背景

本試験では、先行のARGX-113-1704試験で本剤を投与された患者を本剤一本剤群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者をプラセボ一本剤群と表示した。両群を合わせて、全体集団と表示した。先行する二重盲検試験に組み入れられた167例のうち、2020年10月8日時点で151例が本試験に移行し、139例が本剤の投与を受けた。このうち本剤一本剤群が73例、プラセボ一本剤群は66例であった。139例の全体集団のうち、106例は抗AChR抗体陽性、33例は抗AChR抗体陰性であった。

■サイクル間隔（2020年10月8日データカットオフ時点）

本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）の中央値（各サイクルの中央値の範囲）は約4.1～6.1週間であった。

■有効性の結果

[探索的評価項目]

・MG-ADL総スコアの変化量（2020年10月8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3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコアの変化量は下記の通りであった。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3（4回目の投与時）のデータを表示した。

各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までの
MG-ADL総スコアの変化量

MG-ADL 総スコア		抗 AChR 抗体 陽性集団		抗 AChR 抗体 陰性集団		全体集団	
		n	平均値(標準誤差)	n	平均値(標準誤差)	n	平均値(標準誤差)
サイクル 1	ベースライン	106	9.7 (0.29)	33	10.8 (0.59)	139	9.9 (0.27)
	3 週目	103	-5.1 (0.34)	33	-5.4 (0.76)	136	-5.1 (0.32)
サイクル 2	ベースライン	95	9.8 (0.33)	30	11.3 (0.58)	125	10.2 (0.29)
	3 週目	92	-5.4 (0.38)	28	-5.3 (0.72)	120	-5.4 (0.33)
サイクル 3	ベースライン	82	10.1 (0.38)	24	11.3 (0.64)	106	10.3 (0.33)
	3 週目	78	-5.5 (0.40)	21	-5.4 (0.88)	99	-5.4 (0.37)
サイクル 4	ベースライン	63	10.7 (0.46)	18	11.3 (0.80)	81	10.9 (0.40)
	3 週目	60	-6.3 (0.51)	17	-5.6 (1.00)	77	-6.1 (0.45)
サイクル 5	ベースライン	47	10.6 (0.53)	15	11.3 (0.80)	62	10.7 (0.44)
	3 週目	42	-6.1 (0.53)	15	-6.3 (0.96)	57	-6.1 (0.46)
サイクル 6	ベースライン	24	10.5 (0.72)	13	10.5 (0.85)	37	10.5 (0.55)
	3 週目	18	-7.1 (0.92)	9	-5.0 (1.13)	27	-6.4 (0.73)
サイクル 7	ベースライン	11	12.6 (1.03)	6	13.2 (0.98)	17	12.8 (0.73)
	3 週目	10	-8.9 (1.19)	4	-7.0 (1.96)	14	-8.4 (1.00)

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 3 週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコアの変化量

V. 治療に関する項目

・ QMG総スコアの変化量（2020年10月8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3週目（本剤最終投与時）までのQMG総スコアの変化量は下記の通りであった。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3（4回目の投与時）のデータを表示した。

各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのQMG総スコアの変化量

QMG 総スコア		抗 AChR 抗体 陽性集団		抗 AChR 抗体 陰性集団		全体集団	
		n	平均値(標準誤差)	n	平均値(標準誤差)	n	平均値(標準誤差)
サイクル 1	ベースライン	106	15.6 (0.54)	33	16.1 (1.00)	139	15.7 (0.47)
	3 週目	100	-4.7 (0.41)	33	-5.2 (0.74)	133	-4.8 (0.36)
サイクル 2	ベースライン	95	16.3 (0.59)	30	16.2 (1.01)	125	16.3 (0.50)
	3 週目	86	-5.4 (0.43)	25	-3.8 (0.74)	111	-5.0 (0.38)
サイクル 3	ベースライン	79	15.7 (0.65)	24	16.5 (0.90)	103	15.9 (0.54)
	3 週目	67	-4.5 (0.54)	20	-5.7 (1.03)	87	-4.8 (0.48)
サイクル 4	ベースライン	57	15.7 (0.79)	17	15.4 (1.66)	74	15.6 (0.71)
	3 週目	48	-4.5 (0.64)	11	-4.8 (1.00)	59	-4.6 (0.55)
サイクル 5	ベースライン	39	16.6 (0.90)	12	16.2 (1.18)	51	16.5 (0.74)
	3 週目	31	-4.2 (0.68)	10	-4.6 (1.10)	41	-4.3 (0.57)
サイクル 6	ベースライン	20	16.9 (1.25)	10	17.1 (1.59)	30	16.9 (0.97)
	3 週目	13	-6.3 (1.15)	5	-5.4 (1.96)	18	-6.1 (0.97)
サイクル 7	ベースライン	11	19.1 (1.44)	5	20.2 (1.46)	16	19.4 (1.07)
	3 週目	9	-5.9 (1.21)	3	-7.7 (2.19)	12	-6.3 (1.03)

上段:ベースラインの QMG 総スコア

下段:ベースラインから3週目(本剤最終投与時)までの QMG 総スコアの変化量

■安全性の結果（2020年10月8日データカットオフ時点）

・ 有害事象（全体集団）²⁸⁾

全体集団における有害事象は139例中97例（69.8%）に認められた。主な有害事象は頭痛が29例（20.9%）、上咽頭炎が13例（9.4%）、下痢が9例（6.5%）であった。

重篤な有害事象は17例（12.2%）26件に認められた。主な重篤な有害事象は重症筋無力症が3件、COVID-19、重症筋無力症クリーゼが各2件であった。投与中止に至った有害事象は7例（5.0%）9件に認められた。投与中止に至った有害事象は、重症筋無力症が2件、急性心筋梗塞、死亡、COVID-19肺炎、脊椎圧迫骨折、筋肉痛、肺の悪性新生物、頭痛が各1件であった。死亡例は急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、死亡、肺の悪性新生物が各1例で認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

特に注目すべき有害事象（AESI）と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は56例（40.3%）に報告された。3例以上で報告されたAESIは、上咽頭炎が13例（9.4%）、尿路感染が7例（5.0%）、上気道感染が5例（3.6%）、帯状疱疹が4例（2.9%）、気管支炎、膀胱炎、口腔ヘルペス、及び気道感染が各3例（2.2%）であった。有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3以上のAESIは全体集団で7例（5.0%）8件報告され、COVID-19が2件、COVID-19肺炎、赤痢、インフルエンザ、レンサ球菌性咽頭炎、大腸菌性肺炎、及び肺炎が各1件であった。同一患者で発現したインフルエンザ及びレンサ球菌性咽頭炎を除き、これらの事象はいずれも重篤であった。副作用発現頻度は、25.9%（36/139例）であった。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛（各1例、0.7%）であった。

・ 心電図検査（全体集団）³⁰⁾

480ms超のQTcF間隔、及びベースラインから60ms超のQTcF間隔延長がそれぞれ1例（0.7%）の患者で報告された。4例（2.9%）の患者で、心拍数増加（100bpm超）が報告された。

V. 治療に関する項目

・臨床検査値（全体集団）³¹⁾

本剤投与による血中アルブミン値の低下は認められなかった。多く報告されたCTCAE Grade 3以上の異常値はリンパ球数減少であり、12例（8.7%）の患者で認められた。臨床検査異常値の最悪値は、CTCAE Grade 4のリンパ球数減少1例（0.7%）を除き、すべてCTCAE Grade 3であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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）

目的	本剤が投与された全身型重症筋無力症患者を対象として、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、infusion reaction
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	全体として500例（安全性解析対象として480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～2027年12月（5.5年間）
登録期間	販売開始時～2024年10月（2.5年間） 上記登録期間終了時点で、登録症例数が全体で500症例かつ抗AChR抗体陰性症例100例に達していない場合は、登録期間を延長する。 登録期間終了後は、承認条件解除の日まで使用患者情報の入手・保管管理のみ継続し、安全性解析対象例を増やす必要を認めた場合は追加でデータ（調査票）を収集する。
観察期間	3年間（2年間+1年間の悪性腫瘍の発現状況確認） 初回投与開始日から2年後（悪性腫瘍の発現状況確認については3年後）に最も近いサイクル終了日から4週間後の日までとする。また、本剤の投与開始から3年に満たない時期に恒久的に中止した場合は、最終投与日から4週間の観察を行う。
中間解析	200症例（全体）について、初回投与日から2年間の観察期間終了時までのデータが仮固定できた時点で中間解析を実施し、その結果を医療機関に提供する。

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

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

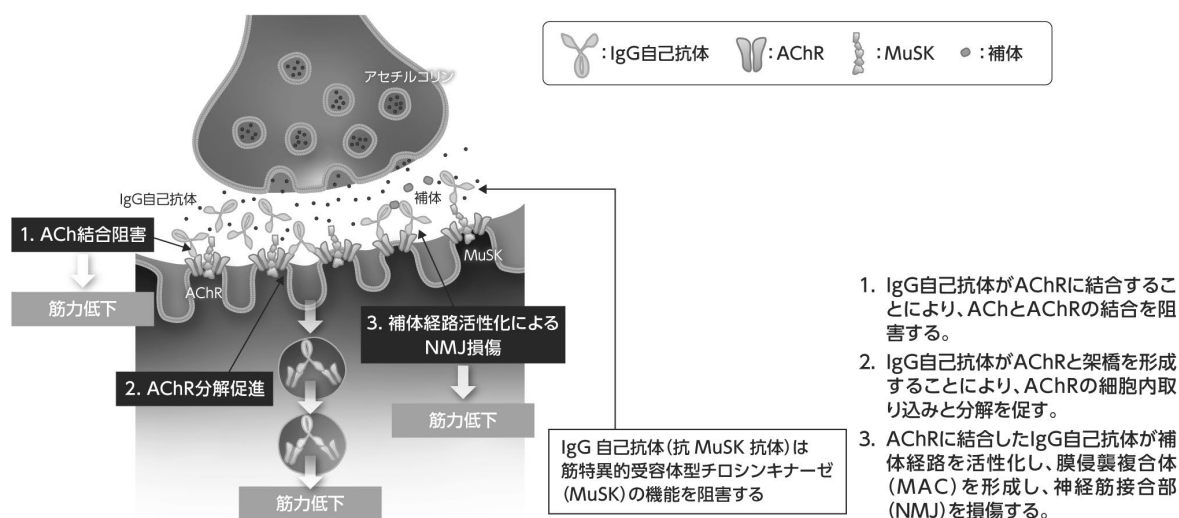
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 全身型重症筋無力症の病態

①IgG自己抗体による神経伝達障害メカニズム

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障害のメカニズムには以下の3つがある^{4,32-37}。



②FcRn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）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。



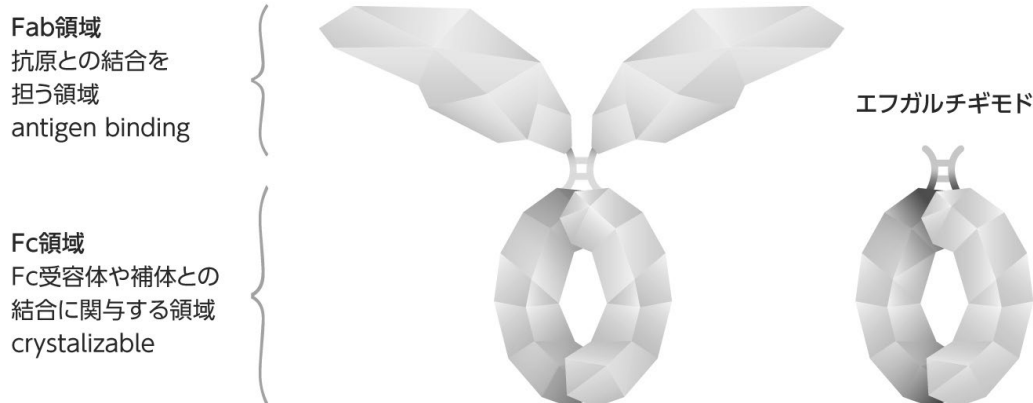
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 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

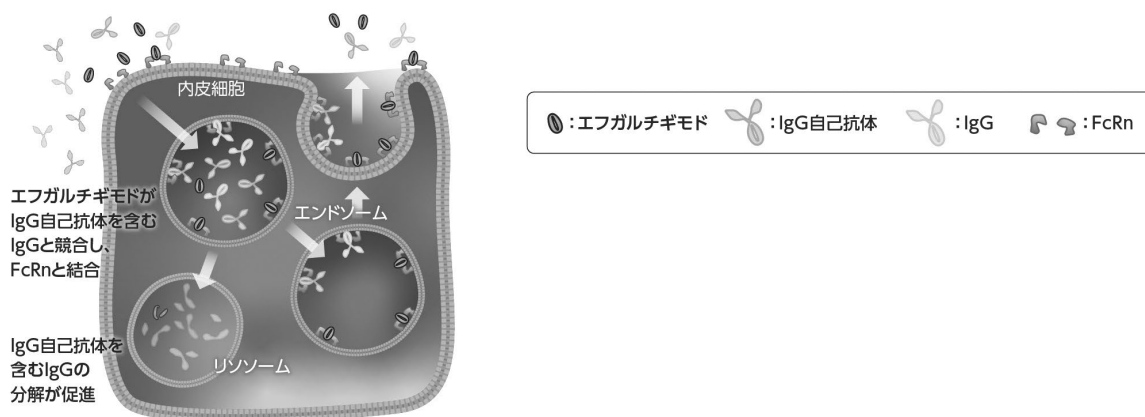
エフガルチギモドは、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変して、FcRnへの親和性を高めるように設計されたヒトIgGのFcフラグメント製剤である。

免疫グロブリンG (IgG)



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

VI. 薬効薬理に関する項目

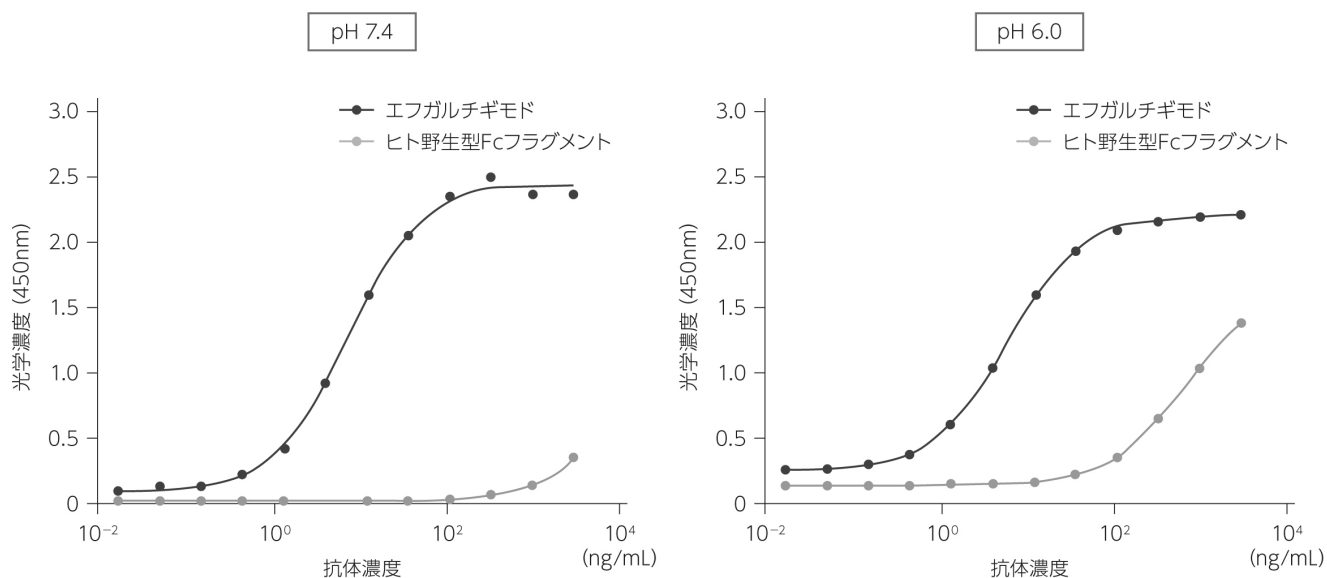
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 薬理試験

① ヒトFcRnへの結合親和性 (*in vitro*)⁴¹⁾

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 (EC₅₀) は0.14nmol/L (7.32ng/mL) であった。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。

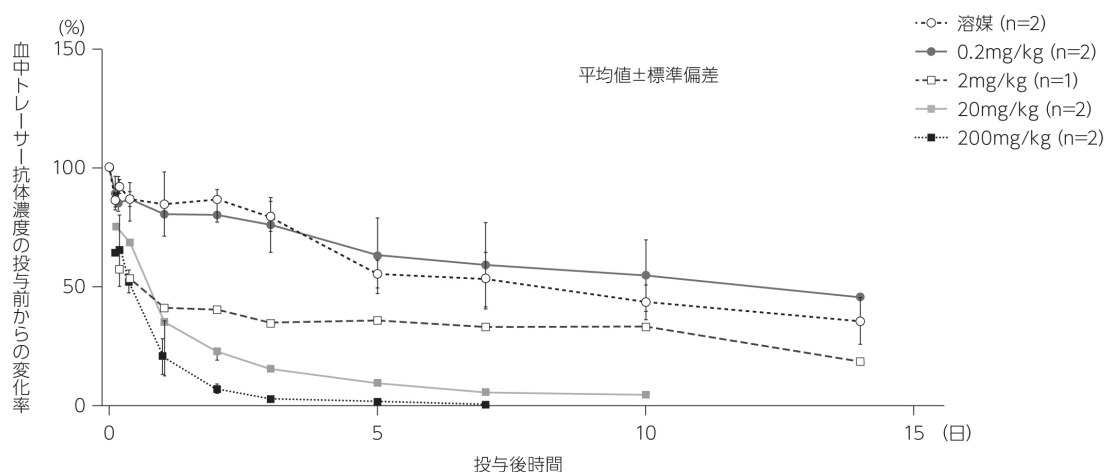
VI. 薬効薬理に関する項目

2) *in vivo* 薬理試験

①内因性IgGに対する薬理作用（単回投与）（カニクイザル）⁴²⁾

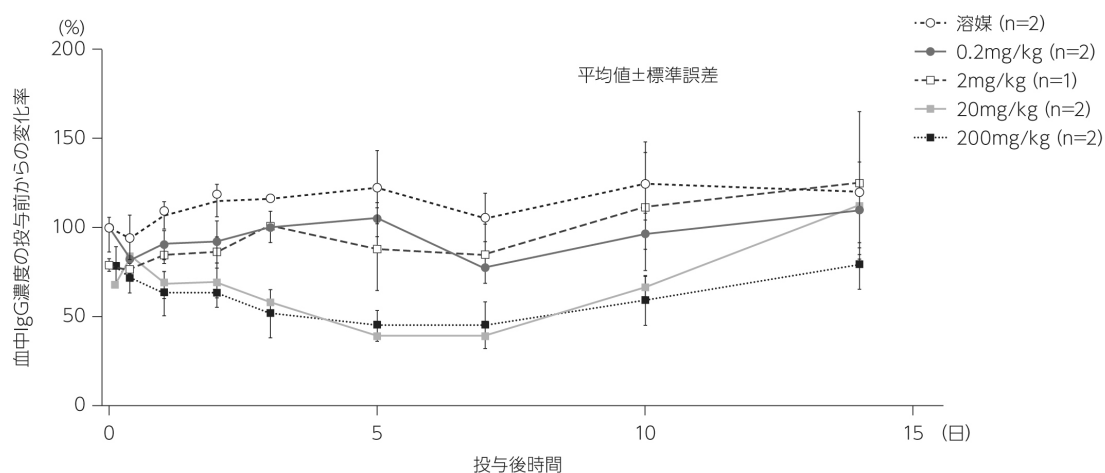
エフガルチギモドのIgG減少に対する用量範囲を決定するため、カニクイザルでGLP非適用の用量反応試験を実施した。カニクイザルに非標的結合ヒトIgG1標識抗体〔FR70-hIgG1（トレーサー抗体）〕を投与後、エフガルチギモドを静脈内投与したときの血中トレーサー抗体及びIgG濃度の変化率は下図の通りであった。20mg/kg群での血中IgG濃度は、投与後5日に投与前と比較して最大55%（平均値）減少した。

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

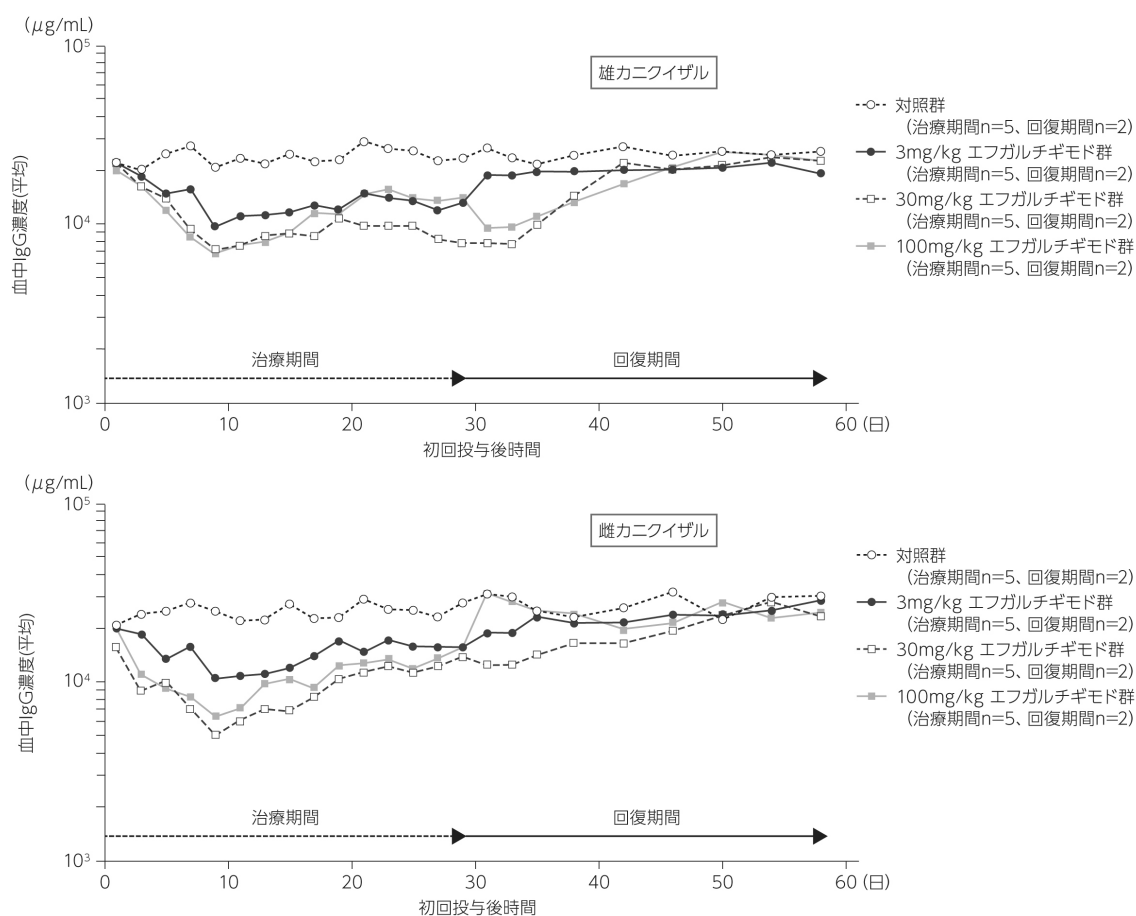
試験方法：雌カニクイザル（各群2例）に非標的結合ヒトIgG1標識抗体〔FR70-hIgG1（トレーサー抗体）〕（1mg/kg）を急速静脈内投与し、その48時間後にエフガルチギモド（0.2、2、20及び200mg/kg）又は対照として溶媒〔リン酸緩衝生理食塩水（PBS）〕を持続（3時間）静脈内投与した。エフガルチギモド投与前3日（Day -3：トレーサー抗体投与前）、投与前、持続静脈内投与終了直後、2、6、24、48及び72時間後、投与5、7、10、14、17、21、24及び28日後に採血した。血中トレーサー抗体及びIgG濃度をELISAで測定し、ベースライン（エフガルチギモド投与前）からの変化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

VI. 薬効薬理に関する項目

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）⁴²⁾

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（ $P \leq 0.01$ 、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）



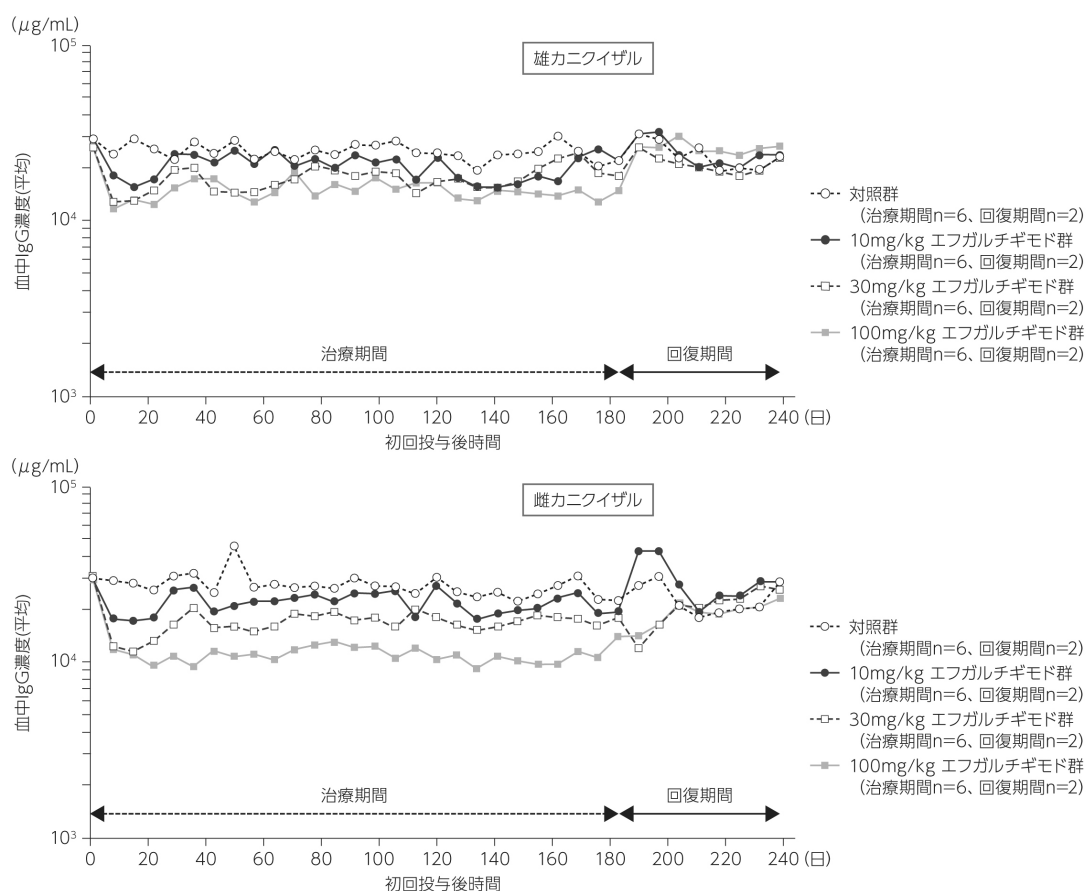
試験方法：カニクイザル（雌雄各群5例）にエフガルチギモド〔0（溶媒；対照群）、3、30及び100mg/kg〕を2日に1回29日間（計15回）反復持続（2時間）静脈内投与した。主要群（雌雄各群3例）のカニクイザルはDay 30の最終投与後24時間に安楽死させた。回復群（雌雄各群2例）については、その後4週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群ではDay 31、Day 33、Day 35、Day 38、Day 42、Day 46、Day 50、Day 54及びDay 58に採血し、血中IgG濃度を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

・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）⁴²⁾

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（ $P \leq 0.01$ 、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。

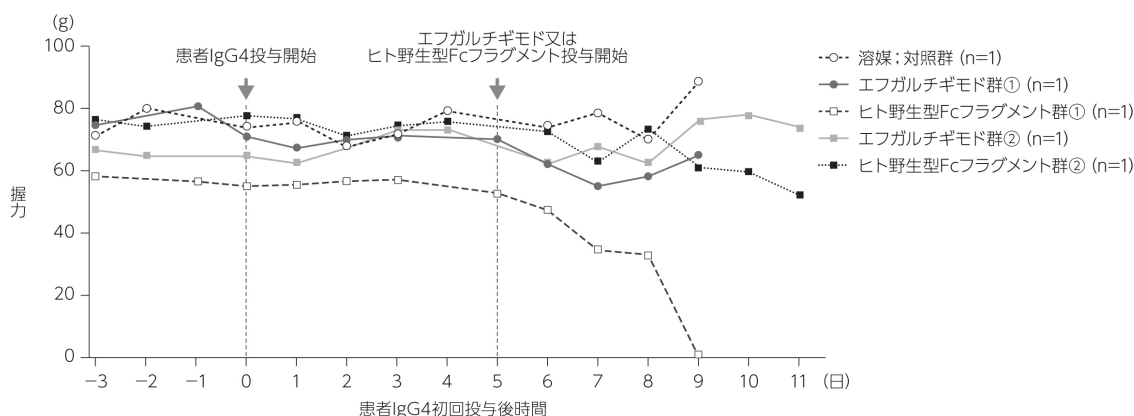
VI. 薬効薬理に関する項目

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⁴³⁾

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。

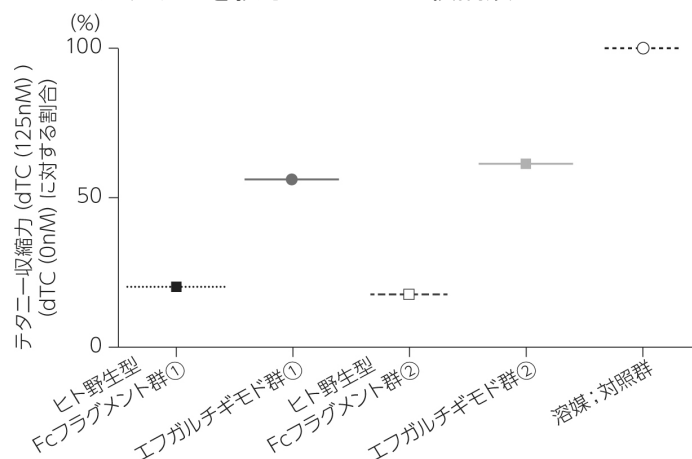
MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド（0.5mg/day）又はヒト野生型Fcフラグメントを6日間反復腹腔内投与したときの握力の機能評価



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

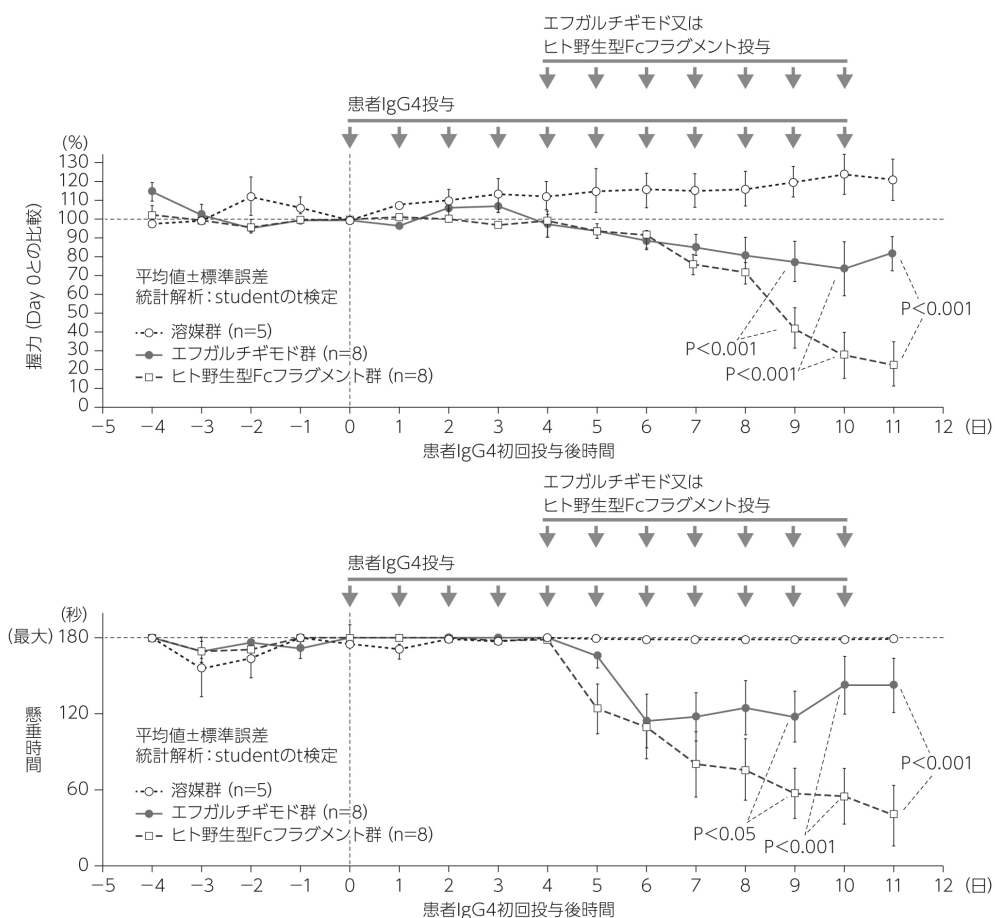


VI. 薬効薬理に関する項目

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患者の病源性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。病源性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



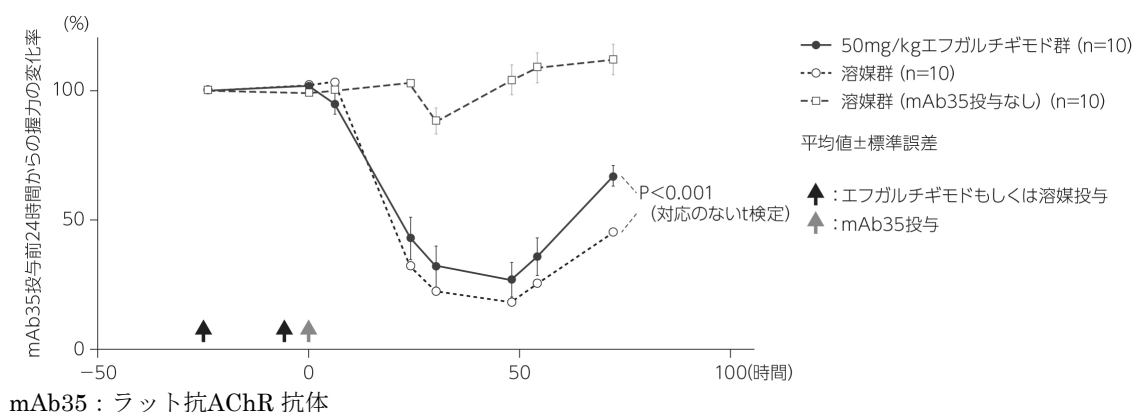
試験方法：Day 0から雌マウス（16例）に患者IgG4（0.1mg/g）を1日1回反復腹腔内投与した。Day 4以降は、マウスにエフガルチギモド（0.5mg/body、8例）又はアイソタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント（8例）を投与した。健康対照群（5例）には、PBSのみを投与した。神経筋の機能評価試験（握力及び懸垂時間測定）をDay 4からDay 11の試験終了まで毎日実施した。さらに、Day 0及びDay 11に体重を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

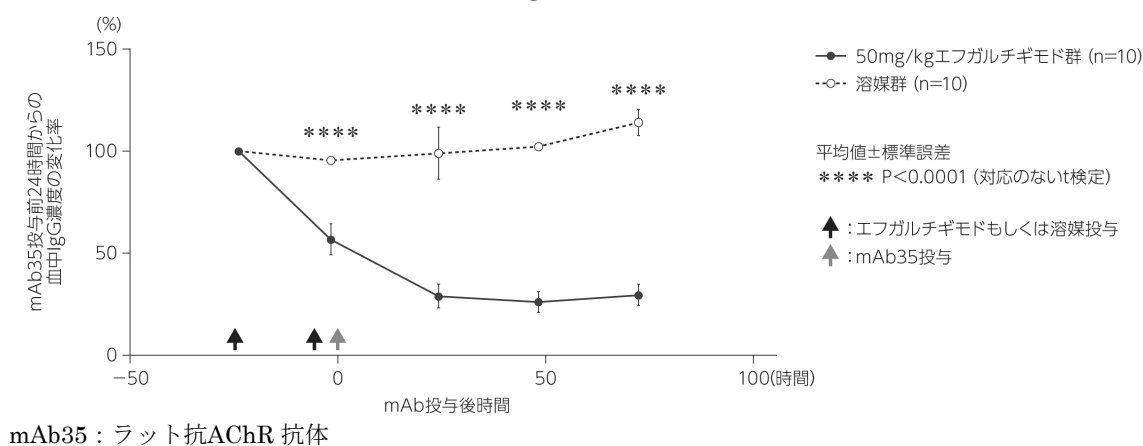
・アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (AChR-MG) passive transferモデルラットでの効果⁴³⁾

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

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静脈内投与したときのIgG濃度^{17, 44, 45)}

■単回投与：ARGX-113-1501試験 SADパート（外国人データ）

健康成人20例にエフガルチギモド0.2～50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したとき、0.2mg/kgでは、総IgGの減少は認められなかった。10～50mg/kgの用量範囲で最大効果（E_{max}）（総IgGのベースラインからの最大減少率）に統計学的に有意な差は認められず〔治療（プラセボを投与した被験者データは統合）を固定効果とした分散分析（ANOVA）〕10mg/kg投与により最大効果が得られると考えられた。E_{max}に到達する時間（t_{E_{max}}）の中央値は170～419時間であり、用量間に有意差は認められなかった（ノンパラメトリックKruskal-Wallis検定）。用量10mg/kgまで総IgGは用量依存的に減少し、総IgG濃度の最大減少率は、0.2及び2.0mg/kgの低用量では、10mg/kgと比較して小さく、総IgGの最大減少率の差はそれぞれ5.6倍及び2.3倍であった。投与後28日後の総IgGは、ベースラインと比較して10、25及び50mg/kg投与でそれぞれ46.7%、46.8%及び33.5%減少した。

■反復投与：ARGX-113-1501試験 MADパート（外国人データ）

健康成人にエフガルチギモド10mg/kgを4日に1回又は週1回若しくは25mg/kgを週1回2時間かけて反復静脈内投与したとき、総IgGは初回投与後24時間から減少し始め、その減少は最終投与後1週間で最大となった。E_{max}の平均値の範囲は69.4%～77.5%、t_{E_{max}}の中央値は528～624時間（22～26日）であった。総IgGは最終投与から21日後に減少率50%未満まで、56日後にはベースライン値まで上昇し、エフガルチギモドの作用が可逆的であることが示された。また、10又は25mg/kgの反復投与で、総IgG減少に用量間で有意な差が認められなかった〔治療（プラセボを投与した被験者データは統合）を固定効果としたANOVA〕ことから、本剤10mg/kgの週1回投与で総IgG減少が最大に達したと考えられた。

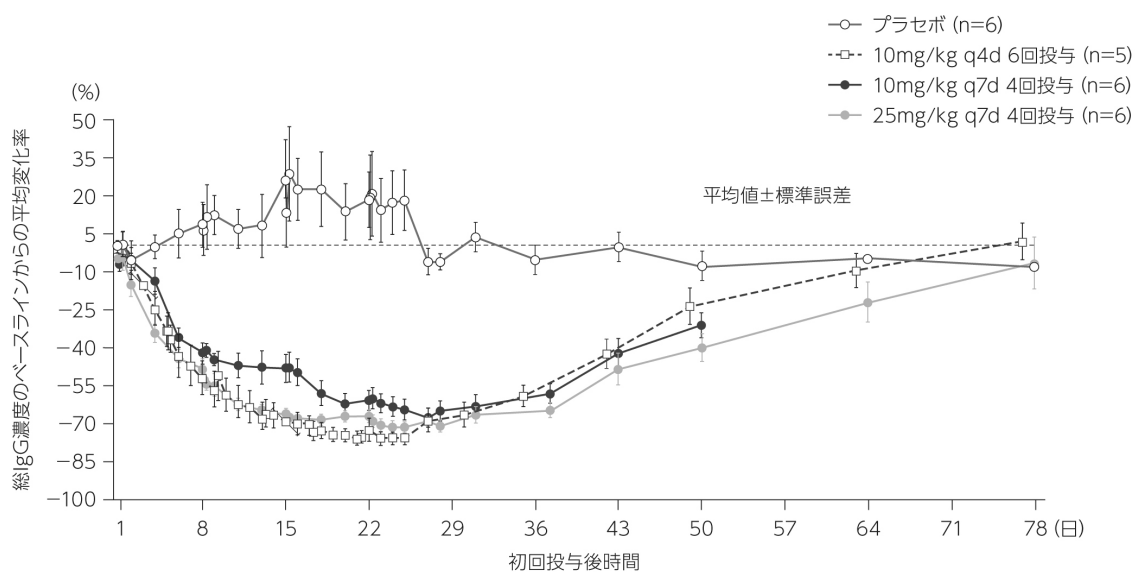
健康成人に単回又は反復静脈内投与したときの総IgGパラメータ

投与方法 (例数)	単回投与（用量群：mg/kg）					反復投与（用量群：mg/kg）		
	0.2 (n=4)	2.0 (n=4)	10 (n=4)	25 (n=4)	50 (n=4)	10 q4d 6回投与 (n=5)	10 q7d 4回投与 (n=6)	25 q7d 4回投与 (n=6)
ベースライン (μ g/mL)	6013 (710)	8903 (1948)	10910 (1419)	7043 (1565)	6663 (1083)	9094 (996)	8705 (1013)	10792 (2545)
E _{max} (%)	9.4 (3.88)	23.5 (5.80)	55.0 (3.69)	62.8 (3.23)	53.1 (3.96)	77.5 (2.18)	69.4 (3.14)	73.9 (1.85)
t _{E_{max}} (時間)	170 (2.0-504)	240 (96-336)	419 (144-505)	240 (144-504)	336 (336-336)	528 (392-552)	624 (168-649)	564 (240-649)

総IgG濃度及びE_{max}は算術平均（標準誤差）、t_{E_{max}}は中央値（最小値－最大値）で表す。

VI. 薬効薬理に関する項目

健康成人に反復静脈内投与時の投与したときの 総IgG濃度のベースラインからの平均変化率



q4d : 4日に1回 (Day 1、5、9、13、17、21に投与)、q7d : 週1回 (Day 1、8、15、22に投与)

(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。

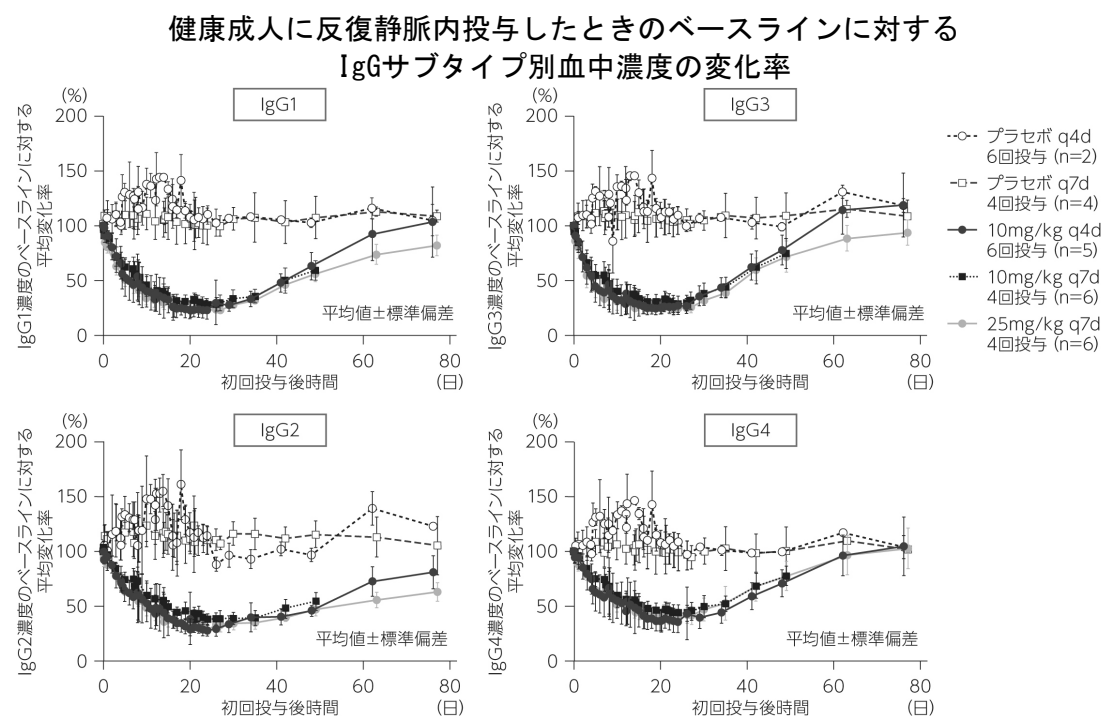
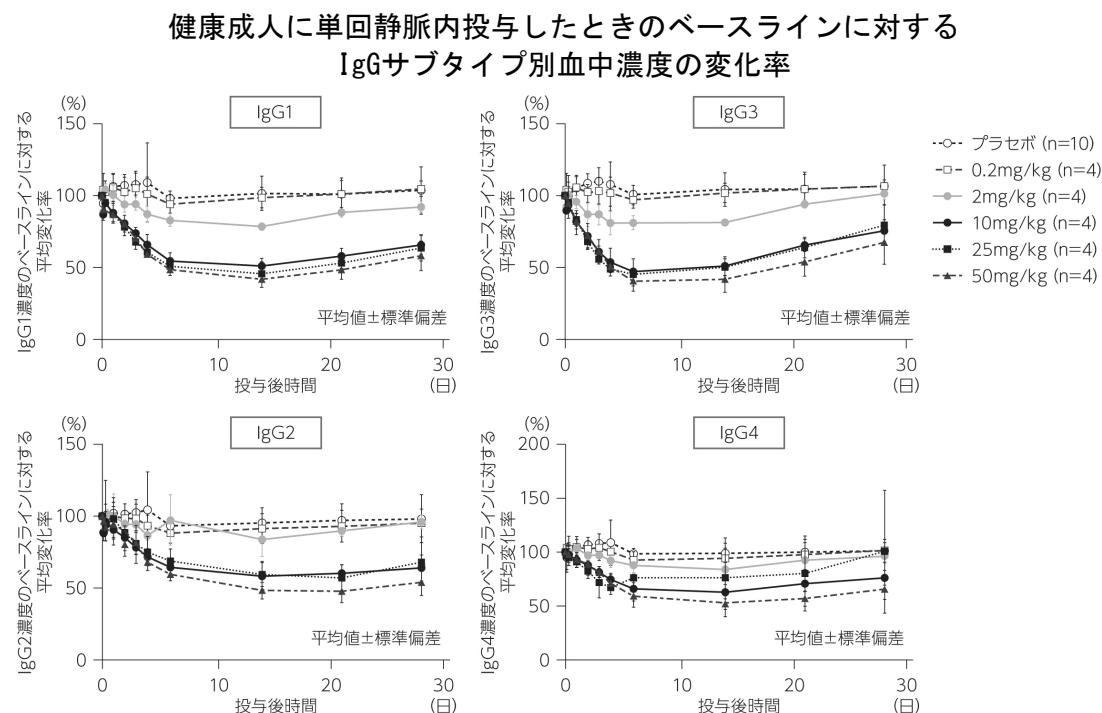
効能又は効果: 「全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」

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

VI. 薬効薬理に関する項目

②健康成人にエフガルチギモドを単回又は反復静脈内投与したときのサブタイプ別IgG濃度⁵⁾

健康成人にエフガルチギモドを2時間かけて単回又は反復静脈内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図の通りであった。



(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」は以下のとおりである。

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

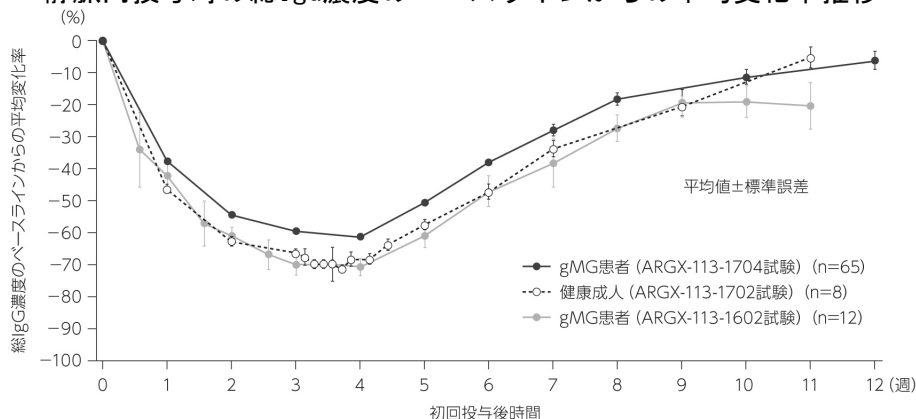
VI. 薬効薬理に関する項目

③健康成人及び全身型重症筋無力症患者の総IgG濃度における類似性（外国人データを含む）⁴⁶⁾

エフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間又は2時間かけて静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率、平均総IgG濃度の推移は下記の通りであり、その減少は最終投与後1週間で最大に達した。総IgG濃度はベースライン値と比較して、健康成人では約70%（ARGX-113-1702試験）、全身型重症筋無力症患者では60～70%減少した（ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1602試験）。ベースラインの総IgG濃度は全身型重症筋無力症患者と健康成人で異なっていたが、最大減少時の総IgG濃度の平均値（標準誤差）は、全身型重症筋無力症患者（ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1602試験）でそれぞれ3230

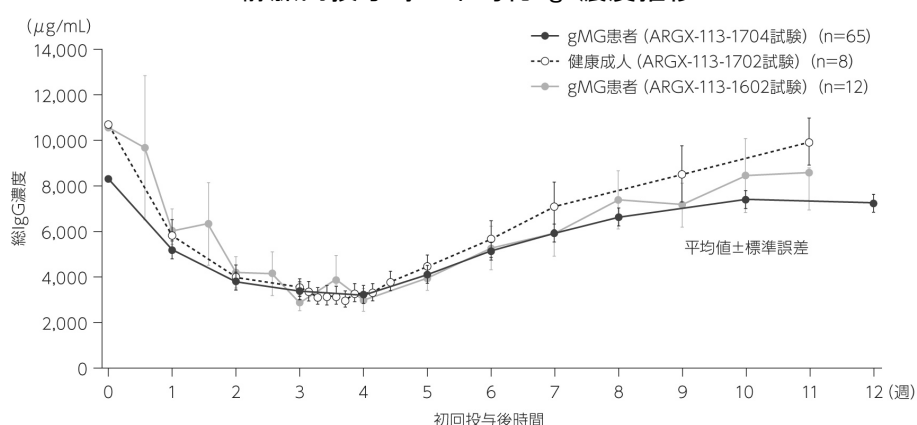
（139）及び2980（497） $\mu\text{g/mL}$ 、健康成人（ARGX-113-1702試験）で3046（342） $\mu\text{g/mL}$ であった。全体として、1サイクルあたり本剤10mg/kgを週1回計4回静脈内投与したときの総IgGは一貫して2500～3500 $\mu\text{g/mL}$ まで減少した。

健康成人及び全身型重症筋無力症患者に本剤（10mg/kg）を週1回計4回
静脈内投与時の総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移



gMG：全身型重症筋無力症

健康成人及び全身型重症筋無力症患者に本剤（10mg/kg）を週1回計4回
静脈内投与時の平均総IgG濃度推移



gMG：全身型重症筋無力症

（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）」

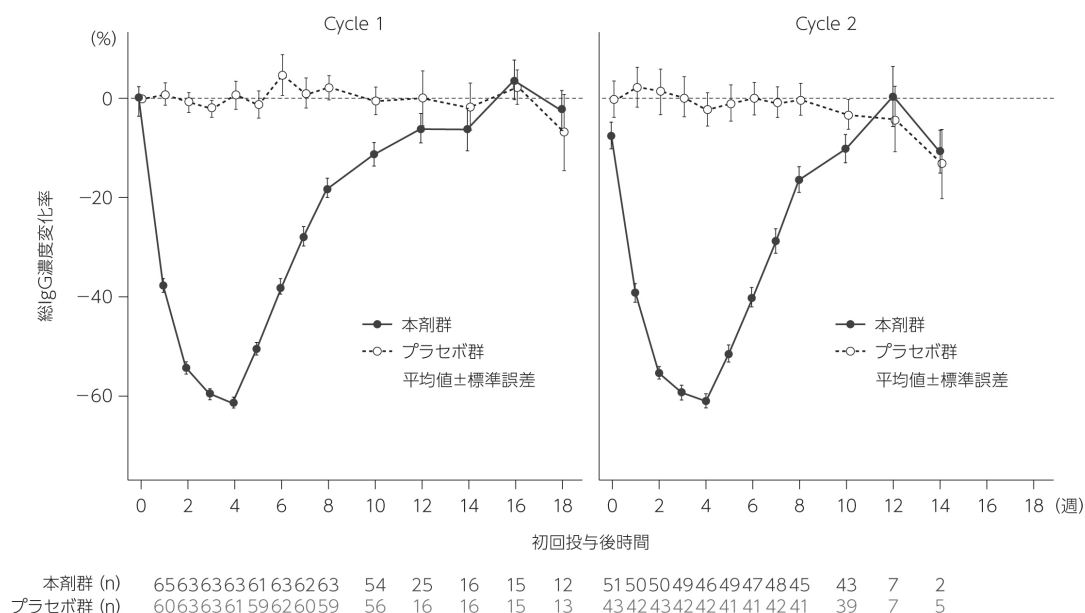
用法及び用量：「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

VI. 薬効薬理に関する項目

④全身型重症筋無力症患者のサイクル別総IgG変化率の推移（抗AChR抗体陽性患者；外国人データを含む）⁴⁴⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）で、抗AChR抗体陽性患者に本剤10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したとき、Cycle 1では本剤の各投与後に抗AChR抗体陽性患者の総IgG濃度は減少し、そのベースラインからの平均減少率（標準誤差）はWeek 4（最終投与1週間後）に61.3（0.92）%と最大に達した。総IgG濃度はWeek 12（最終投与後9週間）までにベースライン値（ベースラインから10%未満の減少）に戻った。ベースライン及びWeek 4の最大減少時の総IgG濃度の平均値（標準誤差）は、それぞれ8345（312）及び3230（139） $\mu\text{g/mL}$ であった。プラセボ群では、総IgG濃度にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。Cycle 2での試験開始時ベースラインからの平均減少率はWeek 4（最終投与1週間後）に60.9%と最大に達した。

サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移
（抗AChR抗体陽性患者）

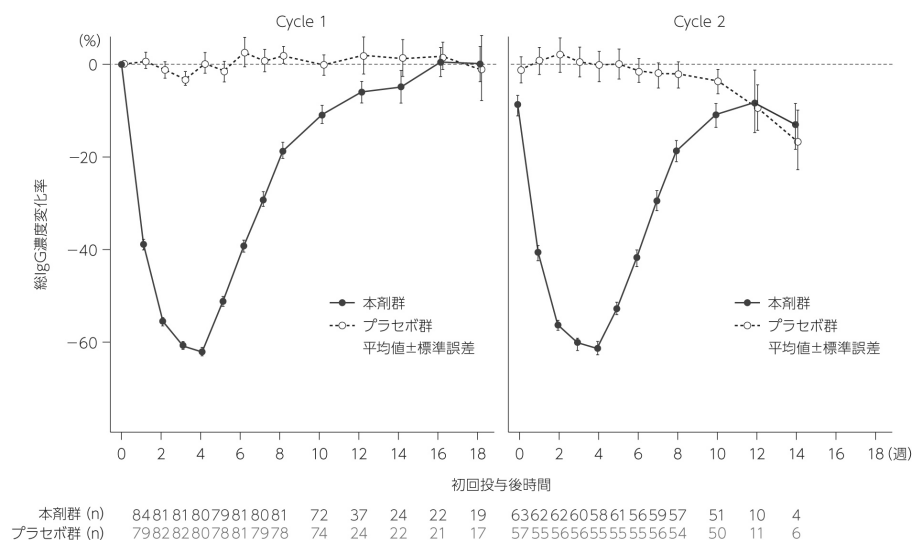


⑤全身型重症筋無力症患者のサイクル別総IgG濃度の変化率の推移（全体集団；外国人データを含む）⁴⁴⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）において、本剤10mg/kg又はプラセボを1週間間隔で計4回投与したときの各サイクルにおける総IgG濃度の推移は、以下の通りであった。

VI. 薬効薬理に関する項目

サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移（全体集団）



⑥全身型重症筋無力症患者の総IgG濃度の最低値の分布（全体集団；外国人データを含む）⁴⁴⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705試験）における統合解析の結果から、本剤投与後の総IgG濃度の最低値の分布は、中央値〔25パーセンタイル値, 75パーセンタイル値〕は2.54〔2.04, 3.25〕g/L、〔最小値, 最大値〕は〔0.98, 6.86〕g/Lであった。

⑦全身型重症筋無力症患者の総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率（抗AChR抗体陽性患者；外国人データを含む）⁴⁷⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）で、抗AChR抗体陽性患者に本剤10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したとき、Week 4（最終投与1週間後）でのサイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率（抗AChR抗体陽性患者）は下記の通りであった。

サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率（抗AChR抗体陽性患者、Week 4）

	日本人				外国人			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	平均 (SE)	n	平均 (SE)	n	平均 (SE)	n	平均 (SE)
総 IgG	6	-61.5% (2.75)	5	-64.5% (5.49)	57	-61.3% (0.98)	41	-60.5% (1.32)
IgG1	6	-67.1% (2.50)	2	-64.9% (1.25)	56	-67.6% (1.04)	41	-62.0% (2.06)
IgG2	6	-61.4% (4.41)	5	-64.7% (3.65)	57	-59.4% (1.80)	42	-60.0% (2.73)
IgG3	6	-55.8% (3.05)	5	-64.3% (3.82)	57	-64.0% (1.28)	42	-61.0% (2.14)
IgG4	6	-41.9% (7.63)	5	-51.4% (4.30)	57	-53.1% (1.71)	42	-43.8% (4.24)

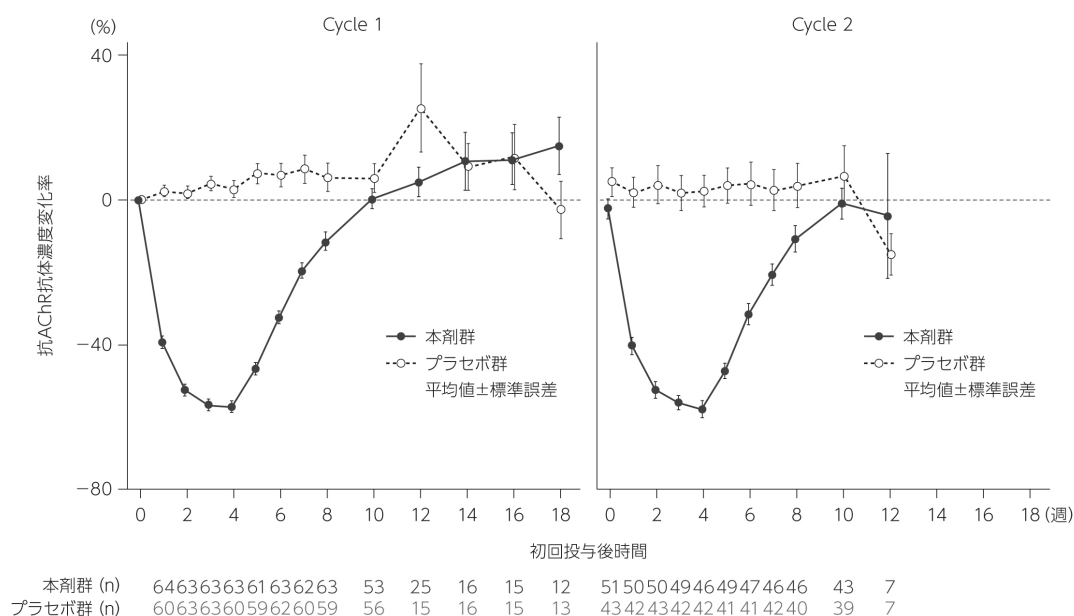
SE：標準誤差

VI. 薬効薬理に関する項目

⑧全身型重症筋無力症患者のサイクル別抗AChR抗体濃度変化率推移（抗AChR抗体陽性患者；外国人データを含む）⁴⁴⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）で、抗AChR抗体陽性患者に本剤10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したとき、Cycle 1では、本剤の各投与後に抗AChR抗体は減少し、そのベースラインからの平均減少率（標準誤差）はWeek 4（最終投与1週間後）に57.6（1.30）%と最大に達した。抗AChR抗体はWeek 10（最終投与後7週間）までにベースライン（ベースラインから10%未満の減少）に戻った。試験開始時ベースライン及び最大減少が認められたWeek 4の抗AChR抗体の平均値（標準誤差）は、それぞれ64.9（13.4）及び27.9（6.03）nmol/Lであった。プラセボ群では、抗AChR抗体にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。Cycle 2での試験開始時ベースラインからの平均減少率はWeek 4（最終投与1週間後）に58.2%と最大に達した。

サイクル別試験開始時ベースラインからの抗AChR抗体濃度変化率推移
（抗AChR抗体陽性患者）



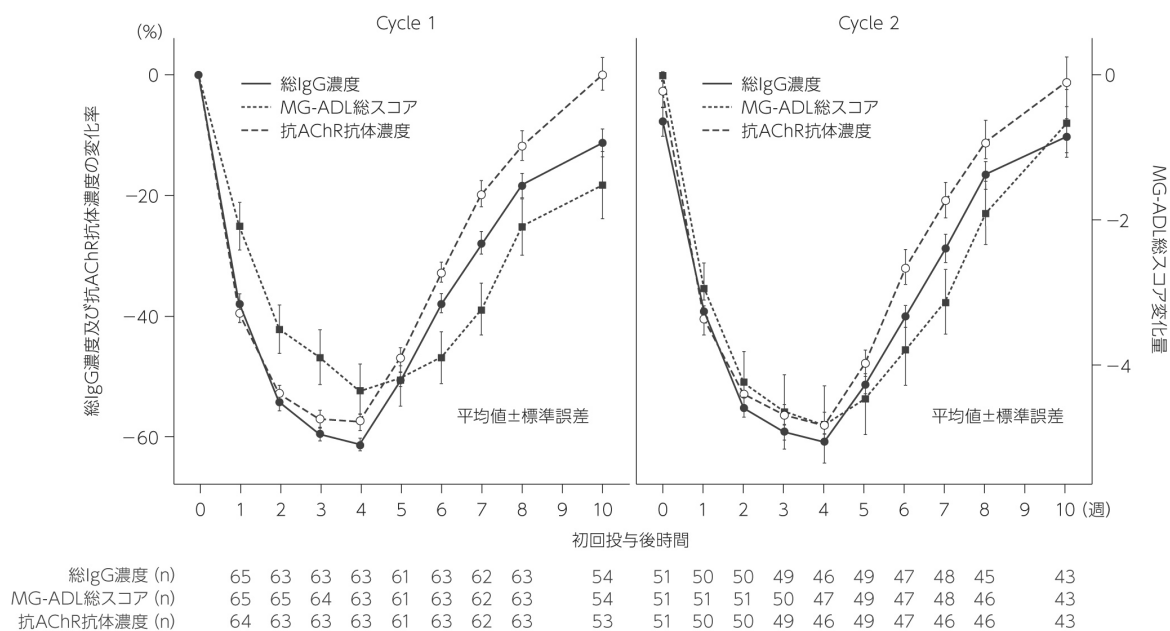
VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

1) MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率の推移（抗AChR抗体陽性患者；外国人データを含む）⁴⁸⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）で、抗AChR抗体陽性患者に本剤10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したとき、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。

サイクル別MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率
（抗AChR抗体陽性患者）



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

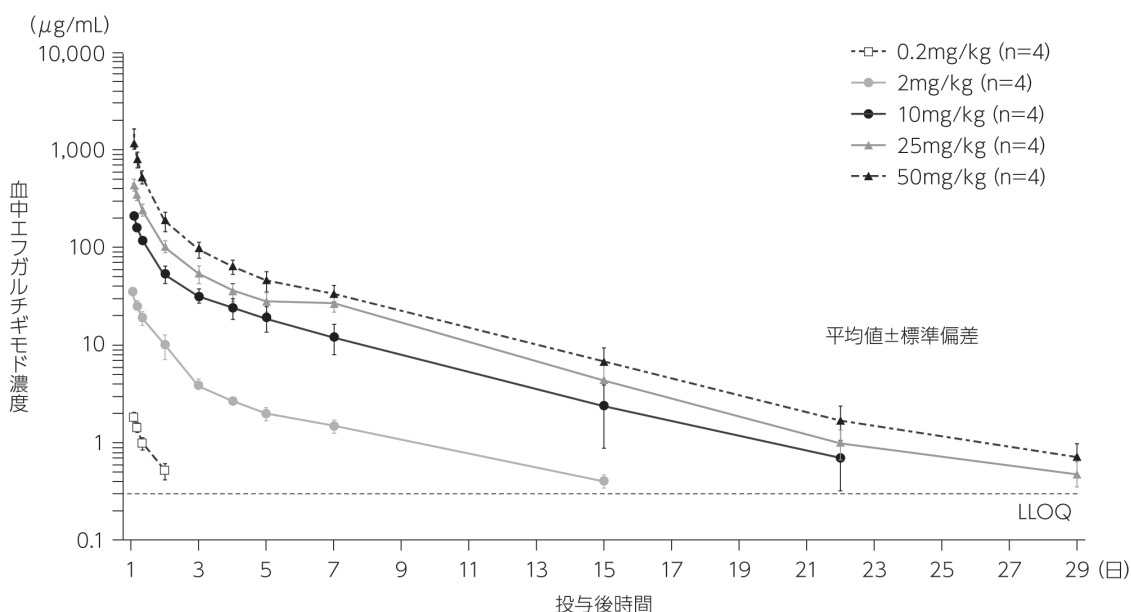
(1) 治療上有効な血中濃度

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〔健康成人；外国人データ、海外第 I 相試験（ARGX-113-1501試験）〕⁴⁹⁾
健康成人20例にエフガルチギモド0.2、2.0、10、25及び50mg/kgの用量で2時間かけて単回静脈内投与したとき、投与終了時点で最高血中濃度（ C_{max} ）に到達し、短時間の分布相の後、消失相があらわれる特徴的な濃度推移が認められた。10～50mg/kgの用量範囲では、用量を5倍にしたときの C_{max} は5.6倍であり概ね用量比に比例した増加であった。一方、0.2～10mg/kgの用量範囲では、用量を50倍にしたときの C_{max} は115倍であり用量比以上の増加を示した。2.0～50mg/kgの用量範囲内で用量を25倍にしたときの、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-inf} ）は23.5倍であり、概ね用量比に比例した増加が認められた。エフガルチギモドの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、2.0～50mg/kgの用量で85.1～104時間（3.5～4.3日）であり、0.2mg/kgを投与したときの $t_{1/2}$ は140時間（5.8日）と、より長かった。ただし、0.2mg/kgの用量では、投与開始後48時間の時点で血中濃度は定量下限（LLOQ）を下回ったため、0.2mg/kg投与時の消失相は十分に捉えられなかったと考えられる。

健康成人に単回静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ：定量下限、Day 1に投与

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

VII. 薬物動態に関する項目

健康成人に単回静脈内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-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)	Ae _{0-72h} (%dose)
0.2mg/kg (n=4)	1.81 (0.285)	2.0 (2.0-2.1)	NA	140 (109) ^a	NA	NA	0.00 (NA)
2.0mg/kg (n=4)	34.8 (5.13)	2.0 (2.0-2.0)	998 (58.8)	104 (7.88)	0.142 (0.0196)	21.4 (3.33)	0.00 (NA)
10mg/kg (n=4)	209 (27.9)	2.1 (2.0-2.3)	6818 (1523)	85.1 (7.50)	0.122 (0.0268)	14.8 (2.03)	0.0124 (0.101)
25mg/kg (n=4)	436 (47.4)	2.0 (2.0-2.0)	12826 (2103)	89.7 (2.33)	0.153 (0.0209)	19.8 (2.28)	0.0238 (0.0140)
50mg/kg (n=4)	1175 (493)	2.0 (2.0-4.0)	23435 (3038)	91.3 (4.84)	0.163 (0.0241)	21.4 (2.29)	0.0845 (0.0178)

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。t_{max}：最高血中濃度到達時間、CL：クリアランス、V_z：分布容積、Ae_{0-72h}：投与後0時間から72時間までに尿中に排泄された投与量の割合、NA：測定不能、a：注入開始後48時間の時点で血中濃度が定量下限を下回ったため、消失相は十分に捉えられなかったと考えられる。

2) 反復投与時の薬物動態

①反復投与時の薬物動態〔健康成人；外国人データ、海外第Ⅰ相試験（ARGX-113-1501試験）〕¹⁷⁾

健康成人にエフガルチギモド10mg/kgを4日に1回又は週1回若しくは25mg/kgを週1回2時間かけて反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下記の通りであった。エフガルチギモドの蓄積は観察されず、蓄積係数（R_{ac}）の幾何平均値は0.814～1.26の範囲であった。

健康成人に反復静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

	10mg/kg q4d n=5		10mg/kg q7d n=6		25mg/kg q7d n=6	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 22	Day 1	Day 22
C _{max} (µg/mL)	161 (23.7)	192 (10.9)	195 (15.8)	204 (10.9)	535 (25.4)	485 (28.1)
t _{max} (h)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.1)
C _t (µg/mL)	15.3 (25.5)	21.4 (17.6)	8.02 (14.1)	NA	16.1 (33.3)	NA
AUC _t (µg·h/mL)	4206 (11.8)	4842 (14.7)	5392 (11.5)	5612 (11.5)	12458 (25.0)	11152 (16.8)
R _{ac}	NA	1.15 (14.5)	NA	1.04 (4.74)	NA	0.907 (12.9)

NA：該当なし、q4d：4日に1回、q7d：週1回、C_{max}：最高血中濃度、t_{max}：最高血中濃度到達時間、R_{ac}：蓄積係数

値は、t_{max}は中央値（最小値－最大値）、R_{ac}は幾何平均（変動係数（%））、他は算術平均（変動係数（%））
q4d：C_t=C_{96h}、AUC_t=AUC_{0-96h}、q7d：C_t=C_{168h}、AUC_t=AUC_{0-168h}

（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。

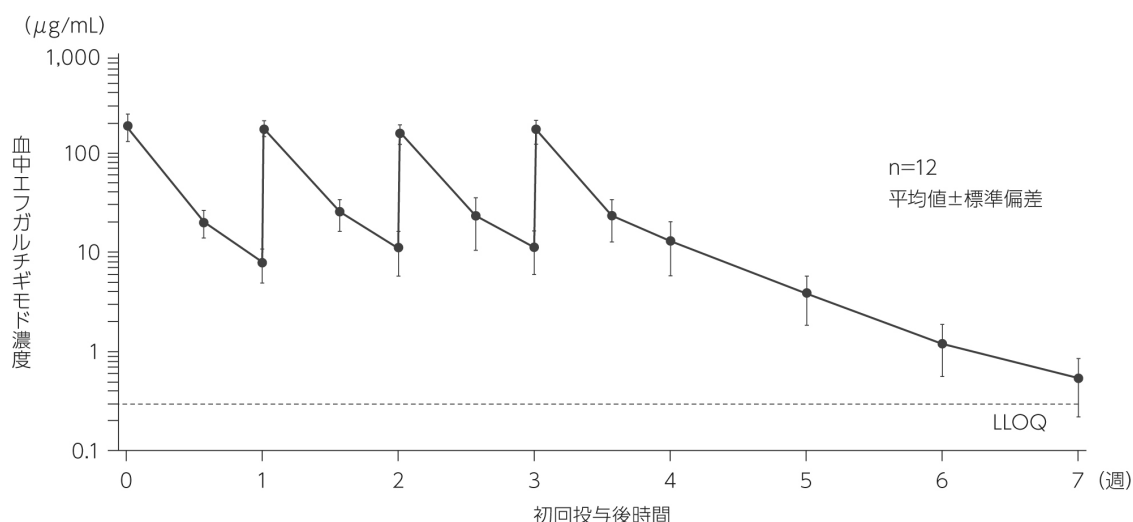
効能又は効果：「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」

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

VII. 薬物動態に関する項目

②全身型重症筋無力症患者を対象とした第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）（外国人データ）⁴⁹⁾
 外国人全身型重症筋無力症患者12例にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回2時間かけて
 静脈内投与したとき、エフガルチギモドの血中濃度は投与後低下し、2相性の推移を示した。
 AUC_{0-168h}及びC_{max}の平均値の範囲は、それぞれ8284～9036 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び157～187 $\mu\text{g/mL}$ で
 あった。AUC_{0-168h}に基づくR_{ac}は0.965であった。Day 22の最終投与後、見かけのt_{1/2}は117時
 間（4.9日）であった。

外国人全身型重症筋無力症患者に反復静脈内投与したときの
 血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ：定量下限

外国人全身型重症筋無力症患者に反復静脈内投与したときの
 薬物動態パラメータ (n=12)

	C _{trough} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-168h} (μg h/mL)	t _{1/2} (h)	R _{ac}
初回投与時 (0週目)	NA	187 (58.0)	2.44 (2.08-2.58)	8930 (3127)	NA	NA
2回目投与時 (1週目)	7.82 (2.92)	177 (32.2)	2.50 (2.08-2.50)	9036 (2337)	NA	NA
3回目投与時 (2週目)	11.1 (5.37)	157 (33.2)	2.50 (2.07-2.50)	8557 (2558)	NA	NA
4回目投与時 (3週目)	11.2 (5.22)	168 (43.7)	2.46 (2.08-2.67)	8284 (2784)	117 (18.8)	0.965 (0.265)

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。AUC_{0-168h}：投与後0時間から168時間までの濃度－時間曲線下面積、NA：測定不能、C_{trough}：投与前の血中濃度、R_{ac}：蓄積係数

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

VII. 薬物動態に関する項目

③全身型重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（外国人データを含む）⁴⁹⁾

日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者82例にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したとき、投与終了時に最高濃度に到達し、Cycle 1及びCycle 2を通じて、投与後のC_{max}の平均値は一定であり、その範囲は221～253µg/mLであった。平均投与前の血中濃度（C_{trough}）もCycle 1及びCycle 2を通じて一定であり、その範囲は10.4～13.9µg/mLであった。C_{max}に基づくR_{ac}の平均値（標準偏差）はCycle 1及びCycle 2でそれぞれ1.78（5.39）及び1.20（1.10）であり、蓄積性は認められなかった。

日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者に反復静脈内投与した時の 薬物動態パラメータ

	初回投与時 (0 週目)	2 回目投与時 (1 週目)	3 回目投与時 (2 週目)	4 回目投与時 (3 週目)
Cycle 1				
C _{trough} (µg/mL)	NA	13.9 (28.3) n=82	12.9 (6.47) n=80	12.8 (6.25) n=81
C _{max} (µg/mL)	242 (230) n=80	235 (73.6) n=81	234 (76.2) n=80	253 (196) n=80
R _{ac}	NA	NA	NA	1.78 (5.39) n=77
Cycle 2				
C _{trough} (µg/mL)	NA	10.4 (4.30) n=63	12.3 (6.36) n=61	12.9 (6.88) n=60
C _{max} (µg/mL)	221 (64.6) n=62	232 (58.5) n=63	242 (91.5) n=61	246 (189) n=60
R _{ac}	NA	NA	NA	1.20 (1.10) n=59

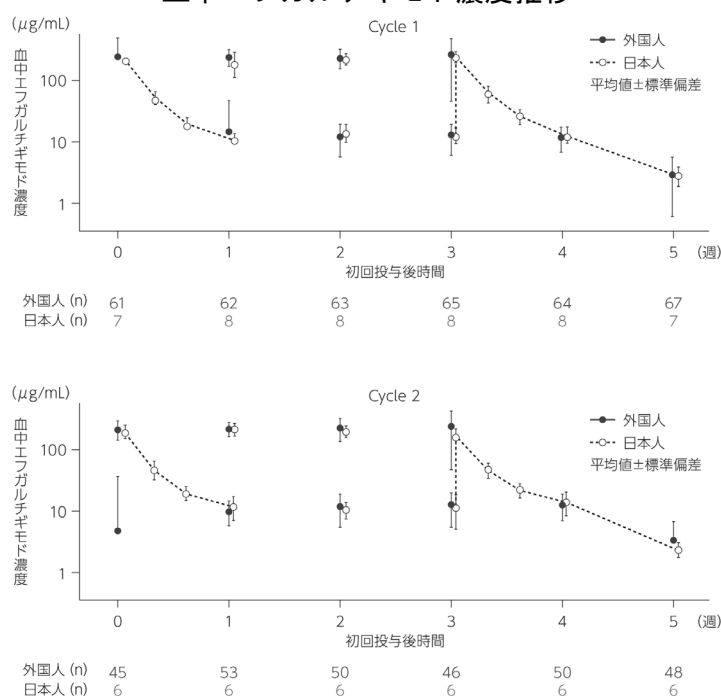
値は、算術平均（標準偏差）で表示。NA：測定不能

VII. 薬物動態に関する項目

3) 日本人と外国人の比較（外国人データを含む）⁵⁰⁾

全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したときのCycle 1及びCycle 2での血中エフガルチギモド濃度推移及び薬物動態パラメータは下記の通りであった。Cycle 2までの日本人及び外国人患者のC_{max}の平均値の範囲はそれぞれ184～237μg/mL及び221～254μg/mL、C_{trough}の平均値の範囲はそれぞれ10.8～14.4μg/mL及び10.2～14.2μg/mLであった。日本人患者のCycle 1及びCycle 2でのC_{max}に基づいたR_{ac}（標準偏差）はそれぞれ1.12（0.187）及び0.882（0.284）であり、外国人患者同様に反復投与による蓄積性は認められなかった。

日本人及び外国人重症筋無力症患者に反復静脈内投与したときの
血中エフガルチギモド濃度推移



日本人又は外国人重症筋無力症患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Cycle		日本人				外国人			
		初回投与時 (0週目)	2回目投与時 (1週目)	3回目投与時 (2週目)	4回目投与時 (3週目)	初回投与時 (0週目)	2回目投与時 (1週目)	3回目投与時 (2週目)	4回目投与時 (3週目)
1	C _{trough} (μg/mL)	NA	11.2 (2.25) ⁿ⁼⁸	14.4 (4.72) ⁿ⁼⁸	13.4 (3.71) ⁿ⁼⁸	NA	14.2 (29.8) ⁿ⁼⁷⁴	12.7 (6.64) ⁿ⁼⁷²	12.7 (6.48) ⁿ⁼⁷³
	C _{max} (μg/mL)	213 (20.1) ⁿ⁼⁸	197 (85.5) ⁿ⁼⁸	235 (33.5) ⁿ⁼⁸	237 (43.3) ⁿ⁼⁷	245 (243) ⁿ⁼⁷²	239 (71.7) ⁿ⁼⁷³	234 (79.6) ⁿ⁼⁷²	254 (205) ⁿ⁼⁷³
	AUC _{0-168h} (μg·h/mL)	7376 (1024) ⁿ⁼⁸	NA	NA	8879 (1667) ⁿ⁼⁷	8930 ^a (3127) ⁿ⁼¹¹	NA	NA	8284 ^a (2784) ⁿ⁼¹⁰
	R _{ac}	NA	NA	NA	1.12 (0.187) ⁿ⁼⁷	NA	NA	NA	1.84 (5.65) ⁿ⁼⁷⁰
2	C _{trough} (μg/mL)	NA	12.2 (4.79) ⁿ⁼⁶	10.8 (3.10) ⁿ⁼⁶	12.1 (6.97) ⁿ⁼⁶	NA	10.2 (4.25) ⁿ⁼⁵⁷	12.5 (6.62) ⁿ⁼⁵⁵	12.9 (6.93) ⁿ⁼⁵⁴
	C _{max} (μg/mL)	219 (45.8) ⁿ⁼⁶	231 (49.0) ⁿ⁼⁶	217 (46.0) ⁿ⁼⁶	184 (41.5) ⁿ⁼⁶	221 (66.6) ⁿ⁼⁵⁶	232 (59.8) ⁿ⁼⁵⁷	244 (95.0) ⁿ⁼⁵⁵	253 (198) ⁿ⁼⁵⁴
	AUC _{0-168h} (μg·h/mL)	8042 (787) ⁿ⁼⁶	NA	NA	6700 (1611) ⁿ⁼⁶	NA	NA	NA	NA
	R _{ac}	NA	NA	NA	0.882 (0.284) ⁿ⁼⁶	NA	NA	NA	1.24 (1.15) ⁿ⁼⁵³

値は、算術平均（標準偏差）で表示。NA：測定不能、a：ARGX-113-1602試験のデータ

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

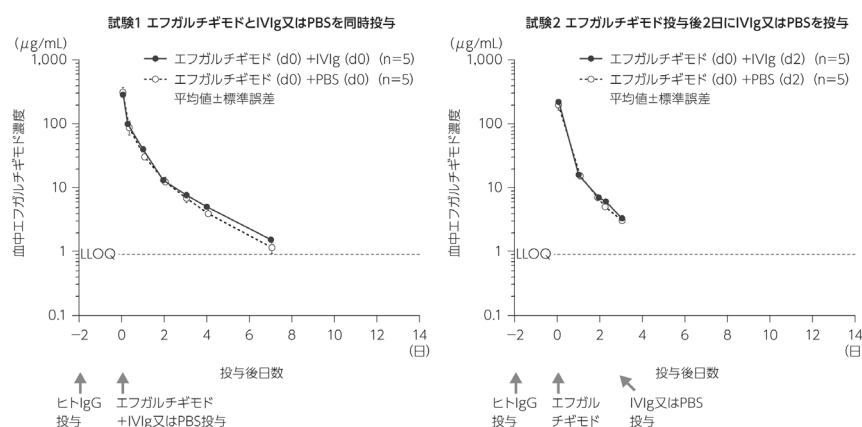
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響⁵¹⁾

1) 免疫グロブリン大量静注療法（マウス）⁵²⁾

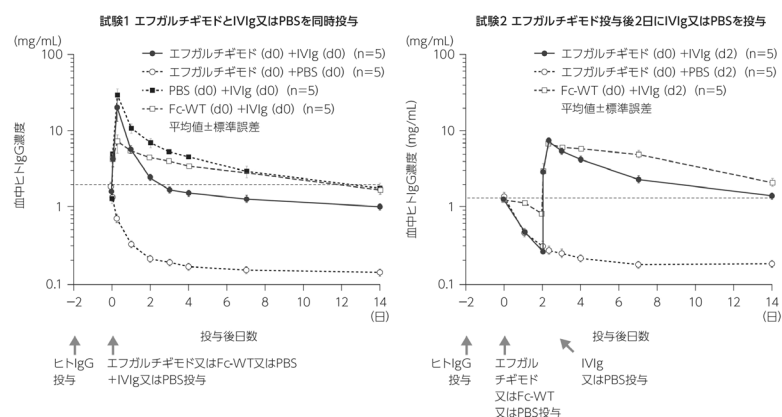
内因性プロモーターによってヒトFcRnを発現するように修飾されたトランスジェニックマウス（Tg32マウス）を用いて免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）とエフガルチギモドの薬物間相互作用を評価した。Tg32マウスにエフガルチギモド及びIVIg又はPBSを同時（試験1）又は連続投与（試験2）したときの血中エフガルチギモド濃度推移は下図の通りであり、IVIgはエフガルチギモドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

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を同時又は連続投与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。エフガルチギモド及びIVIgを同時投与したときは、連続投与したときと比較してIgG濃度が顕著に減少した。同時投与したとき、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。一方、連続投与したとき、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と同時に投与後2日以内にIgG減少作用を示すことが示唆された。

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を同時又は連続投与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

VII. 薬物動態に関する項目

試験方法：Tg32マウスでは、マウスIgGのヒトFcRnへの結合親和性が低く、マウスIgGはヒトFcRnによってリサイクルされないため、内因性マウスIgG濃度が低い。そこで、ヒト内因性IgG濃度になるように、Tg32マウスにエフガルチギモド及びIVIgを投与する2日前に、ヒトIgG（200mg/kg）を静脈内投与した。同時に、RSウイルス糖タンパク質F-タンパク質に特異的なヒトIgG1標識抗体（トレーサー抗体）を（15mg/kg）を静脈内投与した。

（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。

全身型重症筋無力症患者に本剤10mg/kgの週1回計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。

2) 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（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、血中のアルブミン、IgA、IgD、IgE及びIgMの濃度に意味のある減少は認められなかった⁵³⁾。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。

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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス⁴⁹⁾

健康成人に本剤2.0、10、25及び50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は0.122～0.163L/hであった(外国人データ)。(「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-113-1501試験)]」の項参照)

(5) 分布容積⁴⁹⁾

健康成人に本剤2.0、10、25及び50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの分布容積は15～20Lであった(外国人データ)。(「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-113-1501試験)]」の項参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法⁵⁴⁾

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($V_2=V_3$)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。

(2) パラメータ変動要因⁵⁴⁾

上述のモデルを用いて、ARGX-113-1704試験データに基づいた共変量解析を実施して、あらかじめ選択された共変量[年齢、体重、BMI、人種、民族、性別、推算糸球体濾過量(eGFR)、アルブミン、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、ADAの有無及び全身型重症筋無力症治療に対する併用薬(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のみ、非ステロイド性免疫抑制剤^{*}及び経口副腎皮質ステロイドの両方、いずれもなし)]により観察された薬物動態及び総IgGのモデルパラメータの変動について検討した。

その結果、体重(CL及び中央コンパートメントの分布容積に対して)及びeGFR(CLに対して)が共変量として同定された。

※: 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。

- ・腎機能⁵⁵⁾: 母集団薬物動態モデルによる共変量解析結果から腎機能(eGFR)低下に伴って統計学的に有意なCLの低下が示され、その結果として曝露量が増加した。また、エフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回静脈内投与時のシミュレーションを行ったところ、軽度腎機能障害(eGFRが60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)の患者では腎機能が正常(eGFRが90mL/min/1.73m²以上)な患者と比較してAUC_{0-168h}が28%(90%信頼区間: 19%, 37%)高くなると推定された。

VII. 薬物動態に関する項目

- ・体重⁵⁵⁾：母集団薬物動態モデルから、体重は統計学的に有意な共変量と同定され、体重増加に伴ってCLが増加した。ただし、エフガルチギモド10mg/kgを投与したときのAUC_{0-168h}に対する体重の影響は限定的であると予測される。母集団薬物動態モデルから、ARGX-113-1704試験の用量の上限である1200mgが投与される体重が120kgの患者では、体重が中央値の76.05kgの患者と比較してAUC_{0-168h}が36%（90%信頼区間：24%,49%）高いと推定された。体重120kg超の患者ではAUC_{0-168h}がこれ以上増加することはないと推測される。ARGX-113-1704試験でエフガルチギモド投与を受けた患者のベースラインの体重範囲は49～229kgであった。

4. 吸収

該当しない

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⁵⁶⁾

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⁵⁷⁾。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。

(3) 乳汁への移行性⁵⁶⁾

本剤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。

(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

推定された分布容積15～20Lは、モノクローナル抗体の分布容積（3～8L）⁵⁸⁾よりも高く、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。

(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

該当資料なし

（参考）⁵⁶⁾

本剤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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(参考) ⁴⁹⁾

健康成人に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。これよりも高用量（10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg）では、投与量の0.1%未満が尿中に排泄された（外国人データ）。

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⁵⁵⁾

重度（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。本剤10mg/kgを週1回計4回静脈内投与時のシミュレーションを行ったところ、eGFRが62.2mL/min/1.73m²（検討したeGFR範囲の5パーセンタイル値）の患者ではeGFRが中央値の100mL/min/1.73m²の患者と比較して、4回目の投与後のAUC_{0-168h}が72%（90%信頼区間：45%,100%）高くなると推定された。腎機能によるカテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害の患者では腎機能が正常（eGFRが90mL/min/1.73m²以上）な患者と比較してAUC_{0-168h}が28%（90%信頼区間：19%,37%）高くなると推定された。

(2) 肝機能障害⁵⁵⁾

肝機能障害患者は、各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、これまでに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、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候補として評価した。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。

VII. 薬物動態に関する項目

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 本剤の投与により、infusion reactionが発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【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 静脈内投与するタンパク質製剤全般に共通のリスクとして、infusion reactionが起こる可能性が考えられることから記載した。なお、臨床試験中、infusion reactionに関連する致死性的又は極めて重大な症例は発生していない。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

一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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

【解説】

母集団薬物動態モデルでは腎機能の低下（eGFRの低下）に伴ってCLの低下、結果として薬物曝露の上昇が確認されたこと⁵⁴⁾、及び本剤の臨床試験（ARGX-113-1602試験、ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験）においてeGFRが30mL/min/1.73m²未満の腎機能障害患者の組み入れはなかったことから記載した。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」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、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

【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⁵⁹⁾、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ことから、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である旨を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

(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） エクリズマブ（遺伝子組換え）	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。
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	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。	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。 ワクチン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、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【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）、エクリズマブ（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、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⁵¹⁾、すべての臨床試験でこれらの化合物の使用を禁止としていたことから、併用注意を設定した。

血液浄化療法：血漿交換法や免疫吸着療法といった血液浄化療法により循環血液中の本剤が除去される可能性が高いと考えられることから設定した。

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や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。

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

11.1.1 感染症（6.8%）

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。[8.1、9.1.1 参照]

【解説】

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。臨床第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）、国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX113-1705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。本剤投与中は感染症の徴候及び症状について十分に観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【解説】

第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）、国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705試験）の統合解析データにおいて、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象のデータに基づき、3例（1.9%）以上に発現した事象を記載した。

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 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

- ・患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）^注×10mg/kg（体重あたりの投与量）
- ・本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）/20mg/mL（本剤の濃度）
- ・必要なバイアル数＝本剤の必要量（mL）/20mL（1バイアルの容量）
- ・必要な日局生理食塩液の量

＜体重96kg以下の場合＞

（100mL又は125mL）－本剤の必要量（mL）

＜体重96kgを超える場合＞

125mL－本剤の必要量（mL）

注）体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

14.2.3 孔径0.2µmのポリエーテルスルホン製メンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液100mL又は125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後4時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2～8℃で、8時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

【解説】

用法及び用量欄に記載した以外の薬剤の調製方法等、適正使用と患者の安全の確保のため必要な情報を記載した。

なお、輸液バッグはポリエチレン製、ポリ塩化ビニル製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル製を、カテーテルは接触表面がポリウレタン製、ポリプロピレン製、ステンレス鋼製のものをを用いること。

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

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤が投与され抗体が測定された83例のうち、本剤に対する抗体が17例（20.5%）、中和抗体が6例（7.2%）に認められた²⁷⁾。

【解説】

ARGX-113-1704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⁶⁰⁾

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

iv：静脈内投与、q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与

(3) 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*）⁶¹⁾

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。

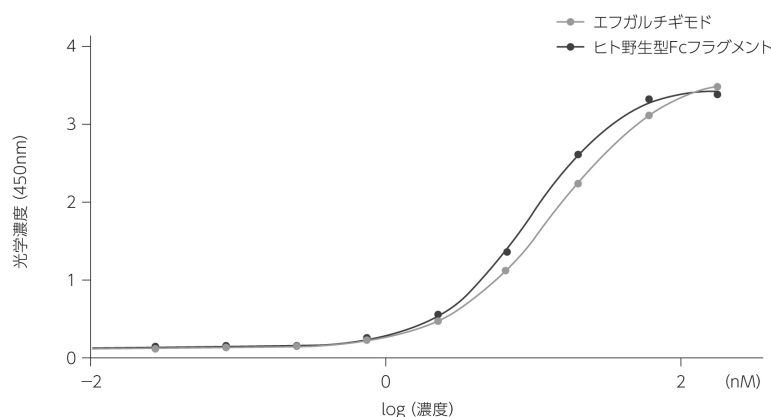
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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EC₅₀はそれぞれ9.9及び14.7nmol/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。エフガルチギモドおよびヒト野生型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⁶²⁾。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⁶³⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) NK細胞の活性化 (*in vitro*)⁶¹⁾

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関連することが知られている⁶⁴⁾。

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⁶⁵⁾。

ヒトにおいても本剤投与による、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なかった⁵³⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁶⁾

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

iv：静脈内投与

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁶⁷⁾

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を静脈内投与した。

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 (mg/kg)	所見
ラット/SD ⁶⁸⁾ (雌雄/各群15例)	4	0、10、30、100 q2d (iv、[ボーラス]) 回復期間：4週	30mg/kg q2d	100mg/kg：肝臓に軽微～軽度の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 ⁶⁸⁾ (雌雄/各群20例)	4	0、3、30、100 q2d (iv、[2時間]) 回復期間：4週	30mg/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 ⁶⁸⁾ (雌雄/各群24例)	26	0、10、30、100 q7d (iv、[0.5時間]) 回復期間：8週	100mg/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であった。

・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、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た。無毒性量は30mg/kg q2dであった。

・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、すべての用量で忍容性は良好であった。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なかった。カニクイザルにおける無毒性量は100mg/kg q7dであると判断した。

(3) 遺伝毒性試験⁶⁹⁾

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なかった。

(4) がん原性試験⁷⁰⁾

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。

(5) 生殖発生毒性試験⁷¹⁾

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) ⁷²⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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（ラット）⁷²⁾

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（ウサギ）⁷²⁾

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（ラット）⁷²⁾

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

(6) 局所刺激性試験⁷³⁾

げっ歯類及び非げっ歯類の単回及び反復投与の一般毒性試験の一環として、注射部位・投与部位の病理検査から局所刺激性を検討した。これらの試験では、エフガルチギモドを20mg/mL溶液（25mmol/Lリン酸ナトリウム、100mmol/L塩化ナトリウム、150mmol/Lアルギニン、0.02%ポリソルベート80、pH6.7）として調製し、これを0.9%生理食塩液で希釈して適切な希釈倍率にして試験に使用した。この調製液は臨床で使用するものと同一であった。

毒性試験に使用した各動物種においてエフガルチギモド製剤の静脈内投与後の明らかな局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

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：ウィフガート®点滴静注400mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24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. 患者向け資料

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料：ウィフガート®を投与される方へ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 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：

- ・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]
- ・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®点滴静注300mg、HI点滴静注300mg/3mL、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]
- ・ネオーラル®内用液10%、10、25、50mgカプセル [シクロスポリン]

7. 国際誕生年月日

2021年12月17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

ウィフガート®点滴静注400mg

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	2022年1月20日	30400AMX00013000	2022年4月20日	2022年5月9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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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

10年間：2022年1月20日～2032年1月19日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
ウィフガート® 点滴静注400mg	6399430A1029	6399430A1029	1991963010101	629919601

14. 保険給付上の注意

該当しない

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	EFG00005
2)	Akilesh S, et al.: J Immunol. 2007; 179(7): 4580-4588.	17878355	EFG00006
3)	Latvala S, et al.: J Histochem Cytochem. 2017; 65(6): 321-333.	28402755	EFG00007
4)	Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.	17703228	EFG00008
5)	Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.	30040076	EFG00003
6)	Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.	16186811	EFG00004
7)	Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277.	30010142	EFG00009
8)	Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88.	3621677	EFG00010
9)	Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368.	11231638	EFG00011
10)	Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202.	24200689	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.	22689047	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 .（2022年4月11日時点）	—	—
14)	難病情報センター.平成30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 平成30年度衛生行政報告例.2019. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf . （2022年4月11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	EFG00016
17)	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
18)	社内資料：第Ⅰ相試験（ARGX-113-1702試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2）	—	EFG90013
19)	社内資料：第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.3）	—	EFG90014
20)	社内資料：第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.3.2.3）	—	EFG90015
21)	Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.	10227640	EFG00017
22)	Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731.	22006686	EFG00018
23)	Katzberg HD, et al.: Muscle Nerve. 2014; 49(5): 661-665.	24810970	EFG00019
24)	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
25)	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
26)	Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.	34146511	EFG00001
27)	社内資料：免疫原性（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.4.1）	—	EFG90001
28)	社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5）	—	EFG90009

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	管理番号
29)	社内資料：ARGX-113-1705試験（ARGX-113-1704試験の非盲検継続投与試験）－中間解析2（2022年1月20日承認、CTD2.7.3.2.2）	－	EFG90017
30)	社内資料：ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.4.4.1.4.2.2）	－	EFG90018
31)	社内資料：ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.2.2）	－	EFG90019
32)	Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260.	29655448	EFG00048
33)	Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268.	27103470	EFG00049
34)	Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.	30143244	EFG00050
35)	Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26.	24215230	EFG00051
36)	Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160.	21552317	EFG00052
37)	Konecny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671.	31269763	EFG00053
38)	Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	8605939	EFG00021
39)	Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	8643606	EFG00022
40)	Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	31354709	EFG00023
41)	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
42)	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
43)	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
44)	社内資料：薬力学（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2）	－	EFG90006
45)	社内資料：用量比例性（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.2）	－	EFG90003
46)	社内資料：健康被験者と全身型重症筋無力症患者的類似性（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.5）	－	EFG90021
47)	社内資料：日本人と外国人の薬力学の比較（第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）、母集団薬物動態／薬力学解析、総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.2）	－	EFG90022
48)	社内資料：蓄積性と時間依存性（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.3）	－	EFG90023
49)	社内資料：第Ⅰ相試験（ARGX-113-1501試験）、第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602試験）、第Ⅲ相ARGX-113-1704試験（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.2.1、2.7.2.2.1.2.2）	－	EFG90004
50)	社内資料：日本人と外国人の薬物動態の比較（第Ⅲ相試験ARGX-113-1704試験、母集団薬物動態解析）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.1）	－	EFG90002
51)	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
52)	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

XI. 文 献

番号	書 誌 事 項	PMID	管理番号
53)	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
54)	社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.3）	—	EFG90026
55)	社内資料：内因性要因（体重、年齢、性別、人種及び民族、腎機能障害、肝機能障害、抗AChR抗体陽性／陰性）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.7）	—	EFG90005
56)	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
57)	Pentsuk N, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86(4): 328-344.	19626656	EFG00024
58)	Ovacik M, et al.: Clin Transl Sci. 2018; 11(6): 540-552.	29877608	EFG00025
59)	社内資料：妊娠及び授乳時の使用（2022年1月20日承認、CTD2.7.4.5.5）	—	EFG90028
60)	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
61)	社内資料：In vitro 試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.3.1）	—	EFG90030
62)	van Erp EA, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 548.	30967872	EFG00026
63)	Thielens NM, et al.: Mol Immunol. 2017; 89: 73-83.	28601358	EFG00027
64)	Alter G, et al.: J Immunol Methods. 2004; 294(1-2): 15-22.	15604012	EFG00028
65)	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
66)	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
67)	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
68)	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
69)	社内資料：遺伝毒性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4）	—	EFG90035
70)	社内資料：がん原性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5）	—	EFG90036
71)	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
72)	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
73)	社内資料：局所刺激性試験（2022年1月20日承認、CTD2.6.6.7、2.4.4.6）	—	EFG90039

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

2022年8月現在、エフガルチギモド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。

主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月	効能又は効果
米国	VYVGART	2021年12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
欧州	Vyvgart	2022年8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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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）

【用法及び用量】

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

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）の治療薬として適応を有している。
用法及び用量	VYVGARTの推奨用量は10mg/kgで、週1回、1時間かけて4週間点滴静注する。なお、体重120kg以上の患者には、1回1200mg（3バイアル）を点滴静注することが推奨される。 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。 投与前に0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）で希釈しなければならない。 0.2 µmのインラインフィルターを用い、1時間かけて点滴静注する。

（2022年4月更新版）

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）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）成人患者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	4週間の週1回投与を1サイクルとし、1回10mg/kgを1時間かけて点滴静注することが推奨される。その後の治療サイクルは臨床評価に基づいて実施する。サイクルの頻度は患者により異なる。 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。

XII. 参考資料

	体重120kg以上の患者には、1回あたり1200mg（3バイアル）を投与することが推奨される。
--	---

（2022年8月版）

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

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

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

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on the use of VYVGART during pregnancy. There is no evidence of adverse developmental outcomes following the administration of VYVGART 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-fcab may be transmitted from the mother to the developing fetus.

As VYVGART 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 in utero [see Warnings and Precautions (5.1)].

Data

Animal Data

Intravenous administration of efgartigimod alfa-fcab (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. The doses tested are 3 and 10 times the recommended human dose (RHD) of 10 mg/kg, on a body weight (mg/kg) basis.

Intravenous administration of efgartigimod alfa-fcab (0, 30, or 100 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. The doses tested are 3 and 10 times the recommended human dose (RHD) of 10 mg/kg, on a body

XII. 参考資料

weight (mg/kg) basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa-fcab 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 and any potential adverse effects on the breastfed infant from VYVGART or from the underlying maternal condition.

(2022年4月更新版)

EMA (欧州添付文書の記載)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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).

(2022年8月版)

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、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。

XII. 参考資料

FDA（米国添付文書の記載）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

（2022年4月 更新版）

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.

（2022年8月版）

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) 粉碎

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料：

- ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）
- ・患者向け情報提供資料（ウィフガード®を投与される方へ）

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.argenx.jp/hcp>

