

市販直後調査

2024年12月～2025年6月

対象：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

# 総合製品情報概要

抗FcRn抗体フラグメント・ヒアルロン酸分解酵素配合製剤

エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)・

ポルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)皮下注製剤

薬価基準収載



**ヒフデュラ<sup>®</sup>** 配合皮下注

VYVDURA<sup>®</sup> Combination Subcutaneous Injection

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品<sup>※</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

効能・効果  
追加

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

# 目次

開発の経緯	1
ヒフデュラ®の特性	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	8
<全身型重症筋無力症>	
1. 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-2001)	8
2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-2002)	20
<慢性炎症性脱髄性多発根神経炎>	
3. 国際共同第Ⅱ相試験(ARGX-113-1802)	27
4. 国際共同第Ⅱ相継続投与試験(ARGX-113-1902)	55
薬物動態	63
血中濃度	63
分布	69
代謝	69
排泄	69
特定の背景を有する患者	69
薬効薬理	70
全身型重症筋無力症(gMG)の病態	70
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の病態	71
ヒフデュラ®の作用機序	72
臨床薬理試験	73
非臨床試験	76
安全性薬理試験及び毒性試験	83
安全性薬理試験	83
その他の薬理試験	84
毒性試験	86
有効成分に関する理化学的知見	89
製剤学的事項	89
製剤の安定性	89
ヒフデュラ®の投与	90
ヒフデュラ®の投与方法	90
ヒフデュラ®投与前の注意	90
ヒフデュラ®投与時の注意	90
ヒフデュラ®の自己投与	90
ヒフデュラ®の注射手技	91
取扱い上の注意	92
包装	92
関連情報	93
主要文献	94
製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	96

# 開発の経緯

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

エフガルチギモドは、ベルギーのargenx BVが開発したヒト免疫グロブリンG (IgG) 1のFcフラグメントの改変体であり、胎児性Fc受容体 (FcRn) との親和性を増大させることを目的として開発を行いました。内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し<sup>1-4)</sup>、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます<sup>5,6)</sup>。

エフガルチギモドは、これまで「全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」を効能又は効果として、2022年1月に点滴静注製剤 (販売名:ウイフガート®点滴静注400mg) の承認を取得し、さらに「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を追加の効能又は効果として、2024年3月にウイフガート®点滴静注400mgの承認事項の一部変更承認を取得しました。

ヒフデューラ®の申請にあたっては、2021年2月より日本人も参加した全身型重症筋無力症 (gMG) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001) 及び2021年4月からその継続投与試験 (ARGX-113-2002) を実施しました。その結果、ヒフデューラ®の有効性及び安全性が検討され、「全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」を効能又は効果として、2024年1月18日に製造販売承認を取得しました。

さらに、2020年4月より日本人も参加した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1802) 及び2020年9月からその継続投与試験 (ARGX-113-1902) を実施しました。その結果、ヒフデューラ®の有効性及び安全性が検討され、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」を追加の効能又は効果として、2024年12月27日に承認事項の一部変更承認を取得しました。

また、ヒフデューラ®は2024年3月21日に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対する希少疾病用医薬品の指定 (指定番号: (R5薬) 第600号) を受けています。

なお、argenx BVは世界的にヒフデューラ®を開発しており、全身型重症筋無力症に対しては米国で2023年6月、欧州で2023年11月、英国で2024年2月、中国で2024年7月に承認を取得し、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対しては米国で2024年6月、中国で2024年11月に承認を取得しました。

## 参考

### <重症筋無力症>

重症筋無力症は、希少な自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性のIgGが介在することが知られています<sup>7-10)</sup>。IgG自己抗体の標的となる神経筋接合部の構成要素には、主に、アセチルコリン受容体 (AChR)、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質4 (LRP4) などがあります。わが国の重症筋無力症全体の約80~85%が抗AChR抗体陽性で、数%が抗MuSK抗体陽性です<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、あるいは、未知の自己抗体により発症するものが含まれています。2018年の全国疫学調査によると、日本国内の重症筋無力症患者数は29,210人、有病率は人口10万人あたり23.1人と推定されています<sup>13)</sup>。令和3年度末現在の特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は25,568人でした<sup>14)</sup>。さらに、重症筋無力症は障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されますが、眼筋のみに筋力低下がみられる眼筋型重症筋無力症が全体の約20%と報告されており<sup>15,16)</sup>、国内の全身型重症筋無力症の患者数は全体の80%程度、18,000~24,000人程度と推定されています。

### <慢性炎症性脱髄性多発根神経炎>

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

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

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

\* 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの合計

5)Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386. (PMID: 30040076)

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

# ヒフデュラ®の特性

## 全身型重症筋無力症

**1** 本剤は、浸透促進剤のボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)を配合したエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)の皮下投与用注射製剤です。

**2** エフガルチギモドはFcRnを標的とするFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます。 P. 72

**3** 総IgG濃度のベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率(主要評価項目)は、ヒフデュラ®群で-66.4%、ウィフガート®群で-62.2%で、ヒフデュラ®はウィフガート®に対し非劣性でした [p<0.0001、投与群を因子、ベースラインの総IgG濃度を共変量とした共分散分析(ANCOVA)](検証的な解析結果)。【ARGX-113-2001試験】 P. 10

**4** 全体集団(抗AChR抗体陽性及び陰性患者)におけるMG-ADLLレスポonder\*1の割合は、ヒフデュラ®群で69.1%、ウィフガート®群で69.1%、QMGLレスポonder\*2の割合は、ヒフデュラ®群で58.2%、ウィフガート®群で55.6%でした。また、抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLLレスポonderの割合は、ヒフデュラ®群で71.1%、ウィフガート®群で71.7%、QMGLレスポonderの割合は、ヒフデュラ®群で62.2%、ウィフガート®群で55.6%でした。【ARGX-113-2001試験】 P. 11, 13

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

\*2 最終投与から1週間後までにQMGL総スコア(肺活量がグレードFの場合、最悪値3点で補完した値)がベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

**5** 1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を1週間間隔で4回皮下投与します。これを1サイクルとして、投与を繰り返します。 P. 90

**6** 重大な副作用として、感染症(4.8%)、ショック、アナフィラキシー(頻度不明)が起こることがあります。

主な副作用として、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹及び頭痛が報告されています。

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

開発の経緯

ヒフデュラ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

ヒフデュラ®の投与

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

## 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

**1** 本剤は、浸透促進剤のボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を配合したエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) の皮下投与用注射製剤です。

**2** エフガルチギモドはFcRnを標的とするFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することで、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます。 P.72

**3** ARGX-113-1802試験<sup>注)</sup>におけるステージAの主解析では、ヒフデュラ<sup>®</sup>の投与を受けたCIDP患者322例中214例 (66.5%、95%信頼区間: 61.0, 71.6) で臨床的改善のエビデンス (ECI) <sup>\*</sup>が確認されました (主要評価項目: 検証的な解析結果)。【ARGX-113-1802試験】 P.33

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

**4** ARGX-113-1802試験<sup>注)</sup>におけるステージBで臨床的悪化 (再発) <sup>\*</sup>のイベントが初めて認められた90例のうち、31例 (27.9%) がヒフデュラ<sup>®</sup>群、59例 (53.6%) がプラセボ群でした。ヒフデュラ<sup>®</sup>群ではプラセボ群と比べ、再発率は有意に低く、ハザード比は0.394 (95%信頼区間: 0.253, 0.614;  $p < 0.0001$ 、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル) でした (主要評価項目: 検証的な解析結果)。【ARGX-113-1802試験】 P.41

※ 臨床的悪化 (再発) は、ステージBベースラインと比べて調整INCATスコアの1点以上の悪化が認められた最初の来院と、その連続する次の来院の両方で確認された場合、又は2点以上の悪化が認められた場合と定義した。

**5** 1回5.6mL (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として11,200単位) を週1回皮下投与します。 P.90

**6** 重大な副作用として、感染症 (4.8%)、ショック、アナフィラキシー (頻度不明) が起こることがあります。

主な副作用として、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹及び頭痛が報告されています。

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

注) ARGX-113-1802試験では2つの製剤が用いられ、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位のいずれかが投与された。  
なお、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 12,200単位は本邦未承認用量である。

### 6. 用法及び用量 (抜粋) (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎)

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

開発の経緯

ヒフデュラ<sup>®</sup>の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

ヒフデュラ<sup>®</sup>の投与

取扱上の注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の住所

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2024年12月改訂電子添文(第2版、効能変更、用法変更)に基づき作成

## 2. 禁忌

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

本剤1バイアル(5.6mL)中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)	1008mg
	ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	11200単位
添加剤	L-ヒスチジン	8mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12mg
	L-メチオニン	8mg
	塩化ナトリウム	32mg
	精製白糖	115mg
	ポリソルベート20	3mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能又は効果

- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

## 6. 用法及び用量

### 〈全身型重症筋無力症〉

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

### 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈全身型重症筋無力症〉

- 7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

### 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1参照]
- 8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
  - 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 感染症のある患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

#### 9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

### 9.2 腎機能障害患者

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

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行するIgG抗体が減少し、感染のリスクが高まる可能性がある。

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 感染症(4.8%)

[8.1、9.1.1、11.2参照]

#### 11.1.2 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

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



## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 バイアル中が帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 本剤5.6mLを通常、30～90秒かけて投与すること。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 〈全身型重症筋無力症〉

15.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001) において、本剤が投与され抗体が測定された55例のうち、エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体が19例(34.5%)、中和抗体が2例(3.6%)に認められた。ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体は3例(5.5%)に認められ、中和抗体は検出されなかった<sup>23)</sup>。

#### 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

15.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1802) において、本剤が投与され抗体が測定された患者のうち、エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体が317例中22例(6.9%)、中和抗体が1例(0.3%)に認められた。ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体は316例中87例(27.5%)に認められ、中和抗体は検出されなかった<sup>24)</sup>。

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 全身型重症筋無力症

### 1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001)<sup>25-29)</sup>

25) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001試験) (2024年1月承認、CTD2.7.6.3) (EFG90050)

26) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月承認、CTD2.7.3.3.2) (EFG90057)

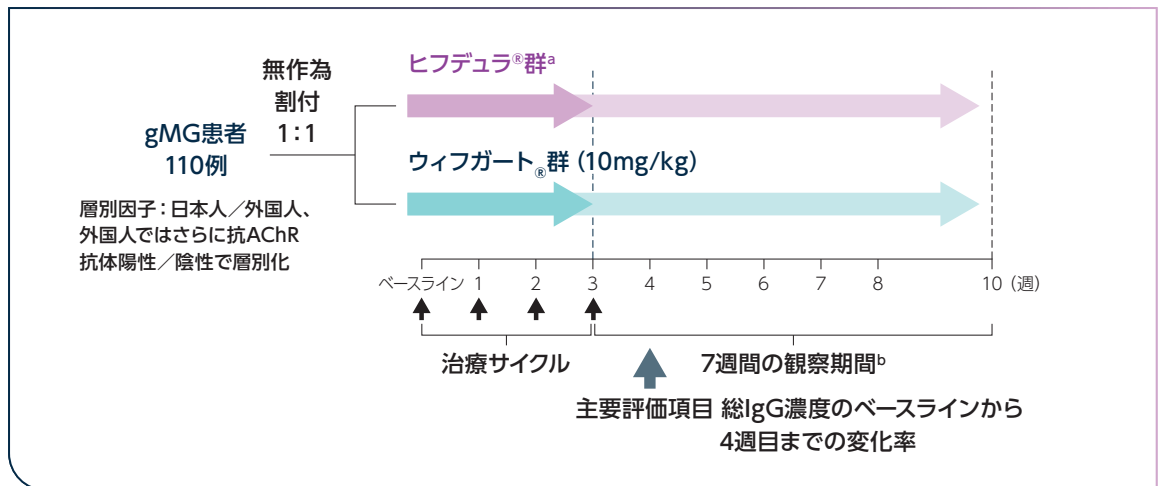
27) 社内資料：2001試験 (第3相試験：エフガルチギモドPH20 SC又はエフガルチギモドIV) (2024年1月承認、CTD2.7.3.2.1) (EFG90053)

28) 社内資料：総IgGのベースラインからの変化 (2024年1月承認、CTD2.5.4.1) (EFG90049)

29) 社内資料：自己投与 (2024年1月承認、CTD2.7.4.5.2.2) (EFG90059)

## 試験概要

<b>目的</b>	gMG患者に対するヒフデラ®の薬力学的作用のウィフガート®に対する非劣性を評価する
<b>試験デザイン</b>	ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験 (欧州、米国、ロシア、日本の43施設)
<b>対象</b>	gMG患者111※例 (日本人8例) ヒフデラ®群：55例 (日本人4例)、ウィフガート®群：56例 (日本人4例) ※計111例の患者を組み入れ、ヒフデラ®群に55例、ウィフガート®群に56例がランダム化された。安全性解析対象集団 (SAF)、ITT集団、及びmITT集団はいずれも110例 (各群55例) であった。
<b>主な選択基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・gMGと診断され、以下のいずれかに該当する患者                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 単線維筋電図検査又は反復神経刺激試験により、神経筋伝達異常が過去に確認された</li> <li>- 塩化エドロホニウム試験陽性が過去に確認された</li> <li>- 経口コリンエステラーゼ阻害薬投与後のMG徴候の改善が、主治医の評価で認められた</li> </ul> </li> <li>・スクリーニング及びベースラインでのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者</li> <li>・gMG治療薬 (コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤) を一定の用量で使用している患者</li> </ul>
<b>投与方法</b>	試験薬投与期の3週間後に、7週間の観察を行う10週間 (1サイクル) で実施した。 ヒフデラ®群：エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として11,200単位を週1回計4回皮下投与 ウィフガート®群：10mg/kg を週1回計4回、1時間かけて静脈内投与 (両投与群ともに一定の用量で使用しているgMG治療薬と併用)



a: ヒフデラ®の初回投与は試験責任医師が行った。ヒフデラ®を投与された患者又はその介護者は、自身で投与するためのトレーニングを受けた。患者又は介護者が投与できると判断された場合、2回目 (1週目) から医療スタッフ監督の下、医療機関で試験薬を投与することが認められた。

b: フォローアップ期間は、毎週訪問する8週目までと、8週目から試験終了 (10週目) までの2週間の期間で構成された。

<b>評価項目</b>	<b>【主要評価項目】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・総IgG濃度のベースラインから4週目 (試験薬最終投与1週間後) までの変化率 (検証項目)</li> </ul> <b>【副次評価項目 (臨床的有効性)】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MG-ADLレスポンス<sup>*1</sup>の割合</li> <li>・QMGLレスポンス<sup>*2</sup>の割合</li> <li>・ベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移</li> <li>・ベースラインからのQMGL総スコアの変化量の推移</li> <li>・ベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移</li> </ul>
-------------	--

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

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

※2 最終投与から1週間後までにQMG総スコア(肺活量がグレードFの場合、最悪値3点で補完した値)がベースラインから3点以上減少し、かつ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】**

・ヒフデュラ®群で自己投与/介護者支援投与のトレーニングを完了した患者/介護者数及び割合

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

・ヒフデュラ®群で実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与/介護者支援投与した患者/介護者数及び割合

・MSEの定義に合致した患者の割合

**【その他】**

安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

**解析方法**

**【主要評価項目】**

投与群を因子、ベースラインの総IgGを共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルで解析した。非劣性は、総IgGのベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率に基づき、10%の非劣性マージンを用いて評価した。

**【副次評価項目、探索的評価項目】**

副次評価項目及び探索的評価項目は、投与群別及び全患者について記述統計量により要約した。

臨床の有効性の解析はITT集団を対象に行った。薬力学的作用の解析は、mITT集団を対象に行った。

**【その他】**

全般的な患者特性、安全性及び免疫原性の解析は、SAFを対象に行った。薬物動態の解析は、薬物動態解析集団を対象に行った。有害事象及び臨床検査値異常は、治験薬による治療下で発現したもののみを集計した。

## 患者背景

■ 患者背景及びベースラインの疾患特性

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

日本人例数10例未満のため(%)は記載していない

- 開発の経緯
- ヒフデュラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び有効成分に関する知見
- 製剤学的事項
- ヒフデュラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者及び住所

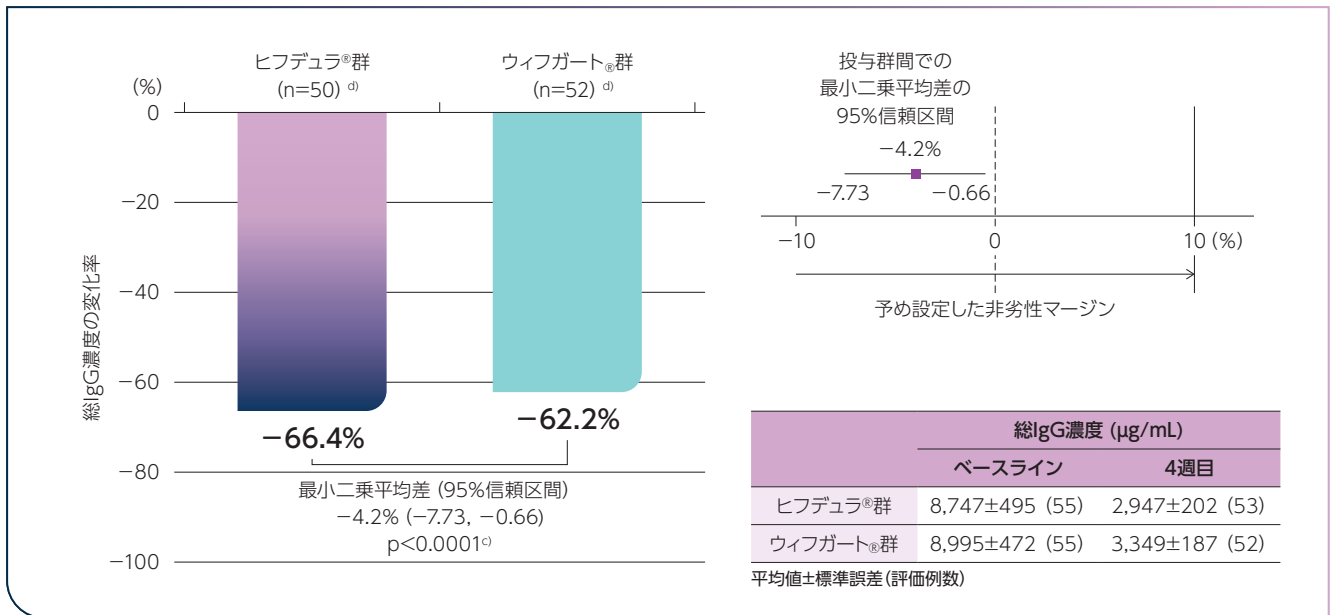
## 有効性評価

### 主要評価項目

#### 総IgG濃度のベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率

総IgG濃度のベースラインから4週目までの変化率は、ヒフデユラ®群で-66.4%、ウィフガート®群で-62.2%でした。投与群間での最小二乗平均差(95%信頼区間)は-4.2%(-7.73、-0.66)であり、信頼区間の上限値(-0.66%)は、予め設定した非劣性マージン10%より低く、ヒフデユラ®はウィフガート®に対し非劣性でした[p<0.0001、投与群を因子、ベースラインの総IgGを共変量とした共分散分析(ANCOVA)](検証的な解析結果)。

#### ■ 総IgG濃度のベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率<sup>a,b)</sup>



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

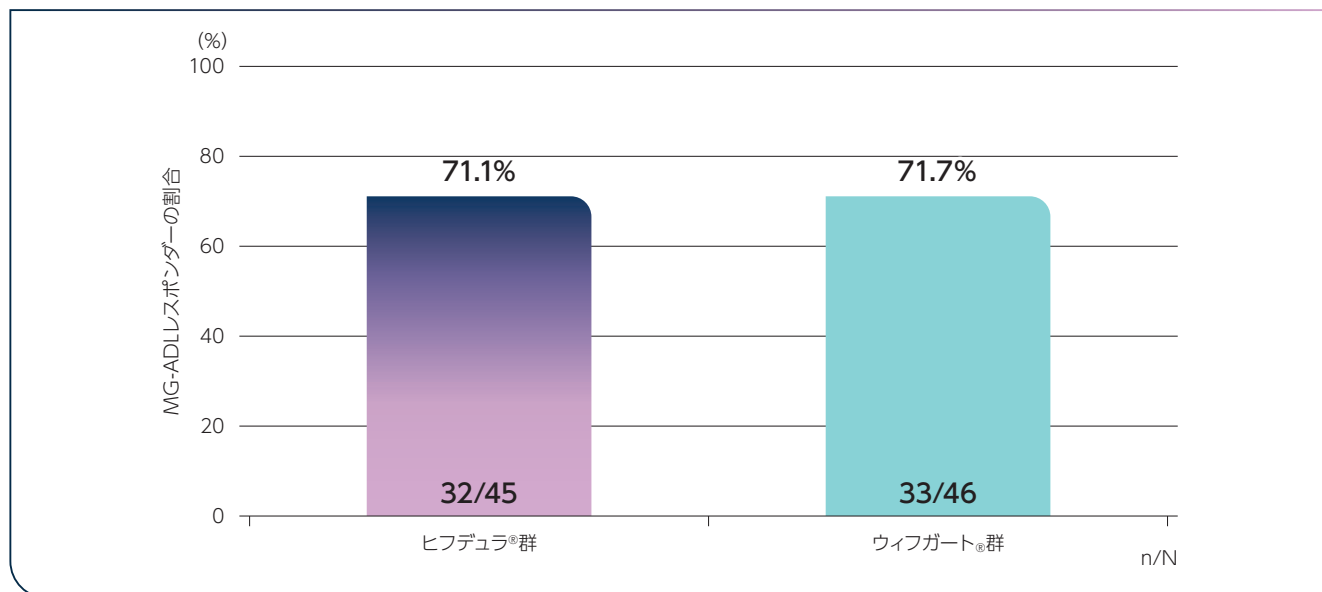
## 副次評価項目

### MG-ADLレスポナーの割合

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

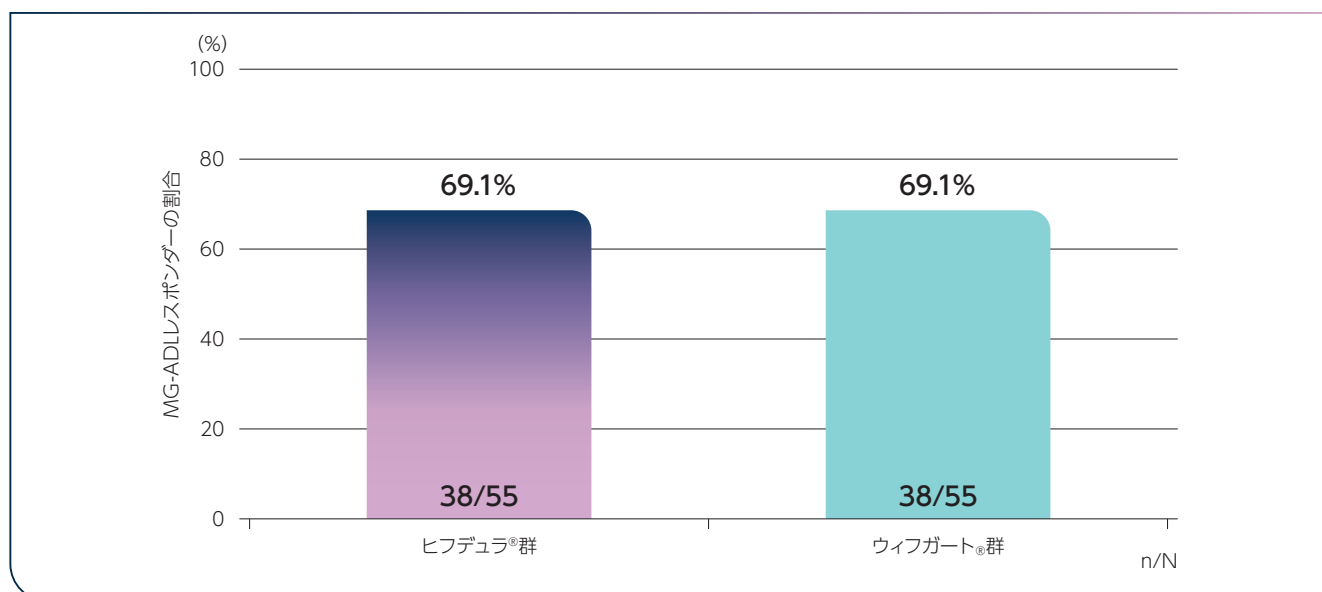
\*1 最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアがベースラインから2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

#### ■ 抗AChR抗体陽性集団におけるMG-ADLレスポナーの割合<sup>\*2</sup>



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

#### ■ 全体集団におけるMG-ADLレスポナーの割合<sup>\*2</sup>



\*2 解析対象: intent-to-treat (ITT) 集団

開発の経緯

ヒフデュラ<sup>®</sup>の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ<sup>®</sup>  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

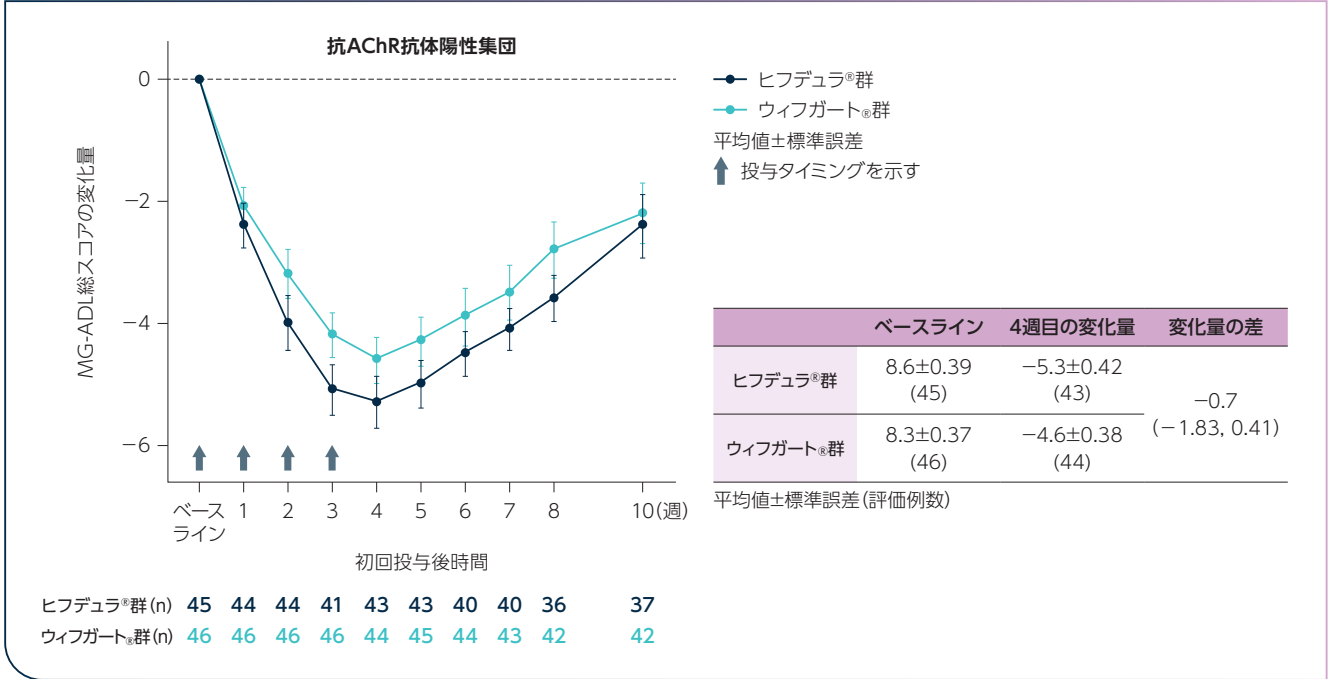
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### ベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移

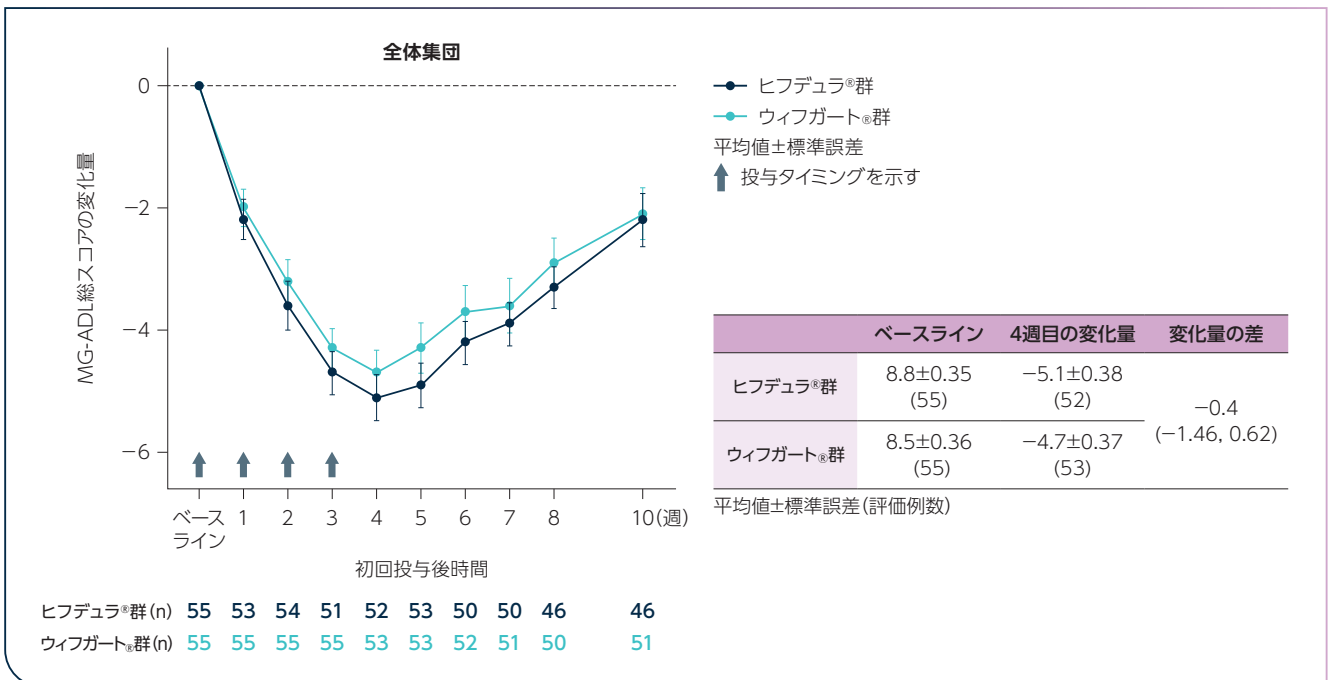
抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからのMG-ADL総スコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

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



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

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



\*解析対象: ITT集団

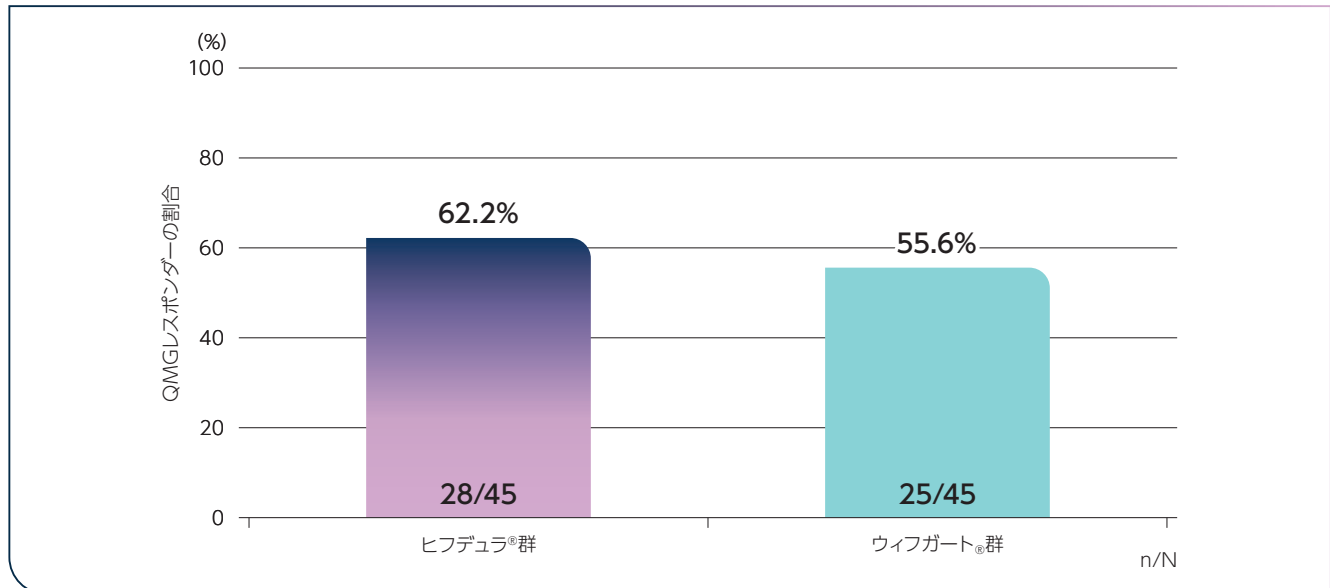
## 副次評価項目

### QMGLレスポnderの割合

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

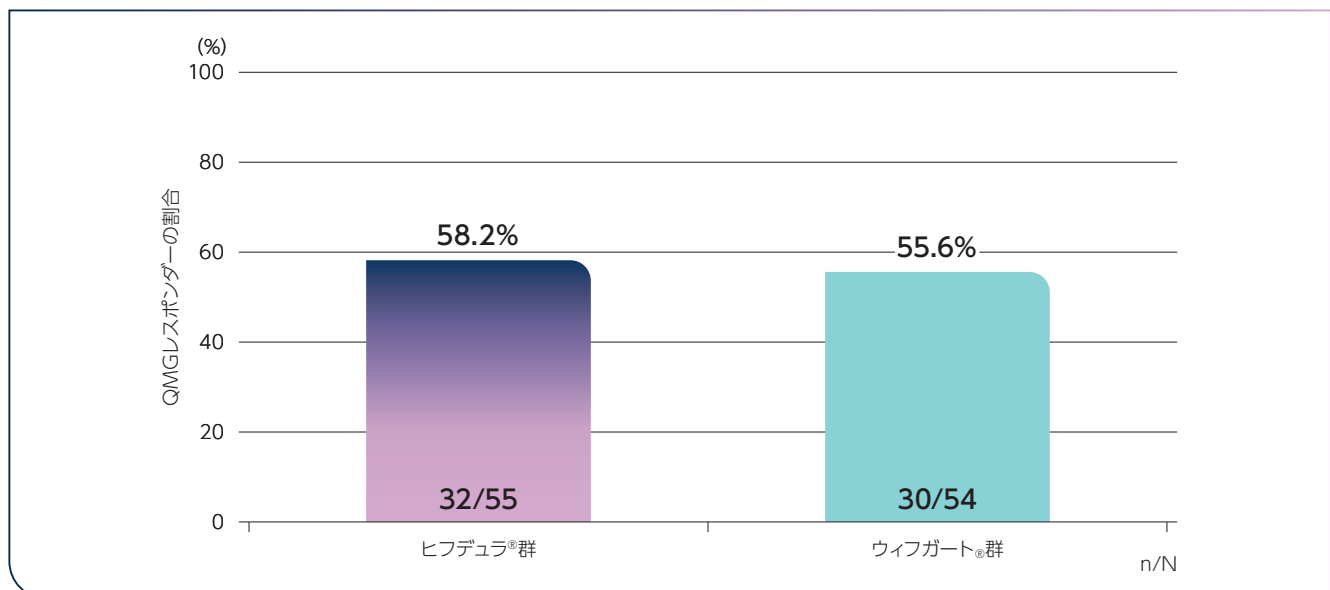
\*1 最終投与から1週間後までにQMGL総スコア(肺活量がグレードFの場合、最悪値3点で補完した値)がベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

#### ■ 抗AChR抗体陽性集団におけるQMGLレスポnderの割合\*2



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

#### ■ 全体集団におけるQMGLレスポnderの割合\*2



\*2 解析対象: ITT集団

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

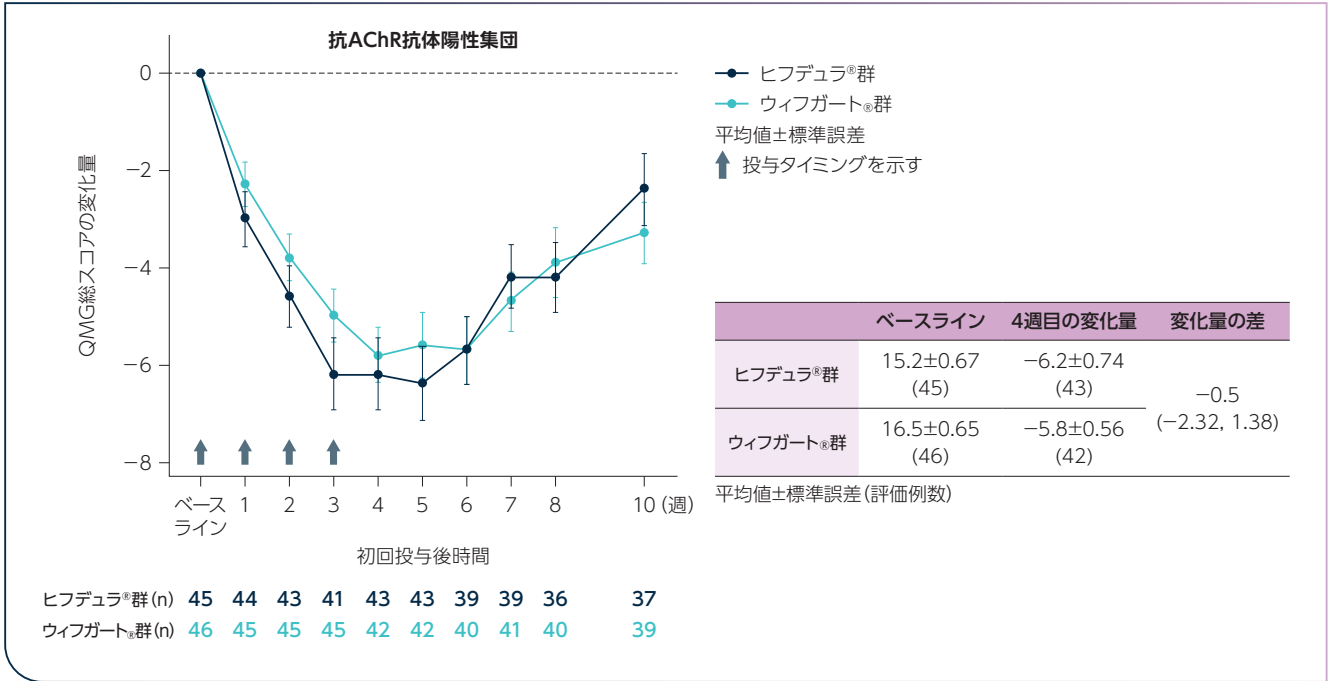
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### ベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移

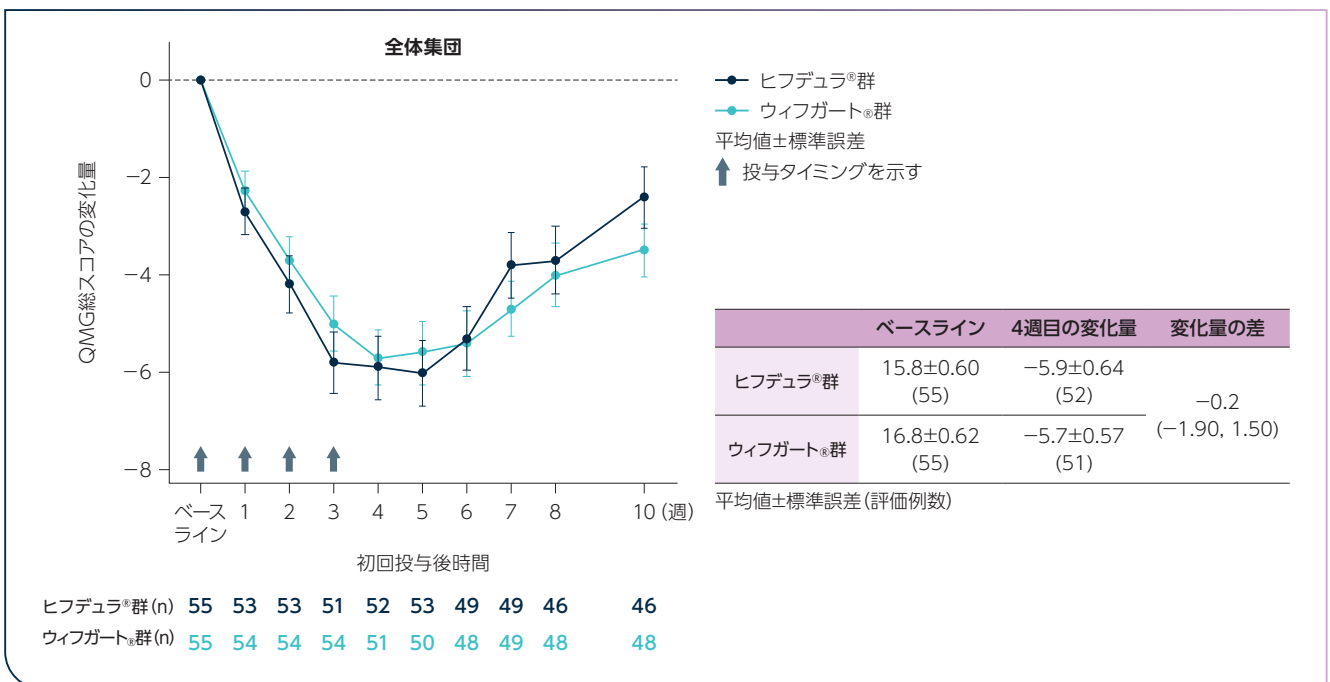
抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

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



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

#### ■ 全体集団におけるベースラインからのQMG総スコアの変化量の推移\*



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

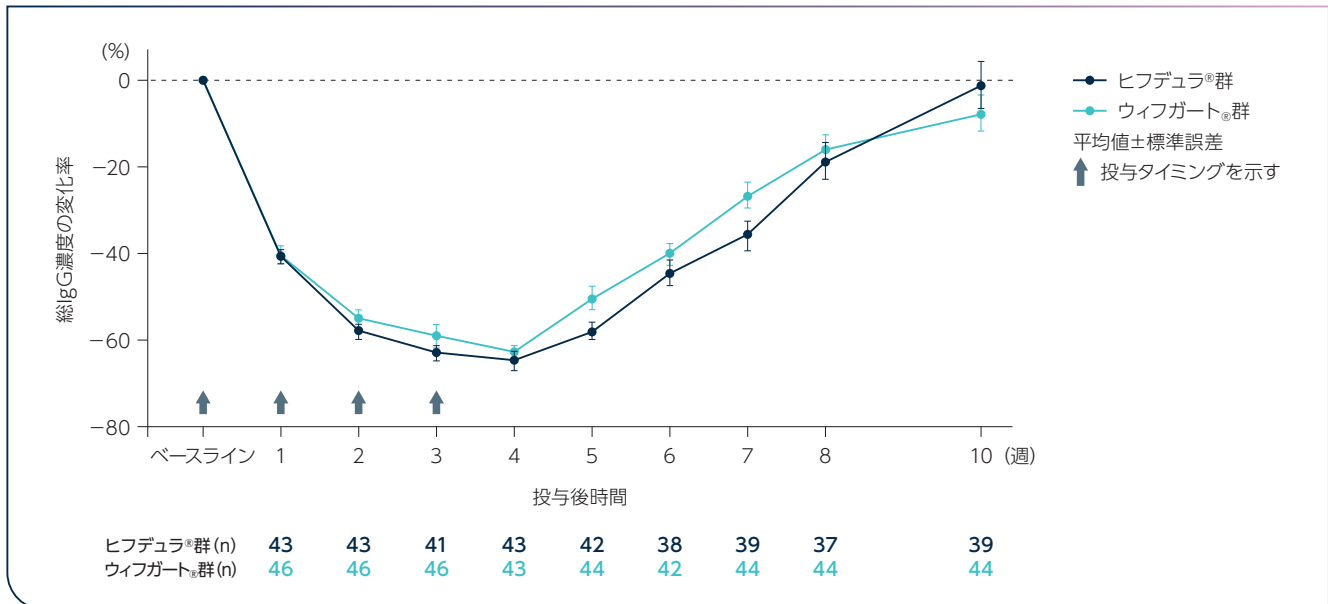


## 副次評価項目

### ベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移

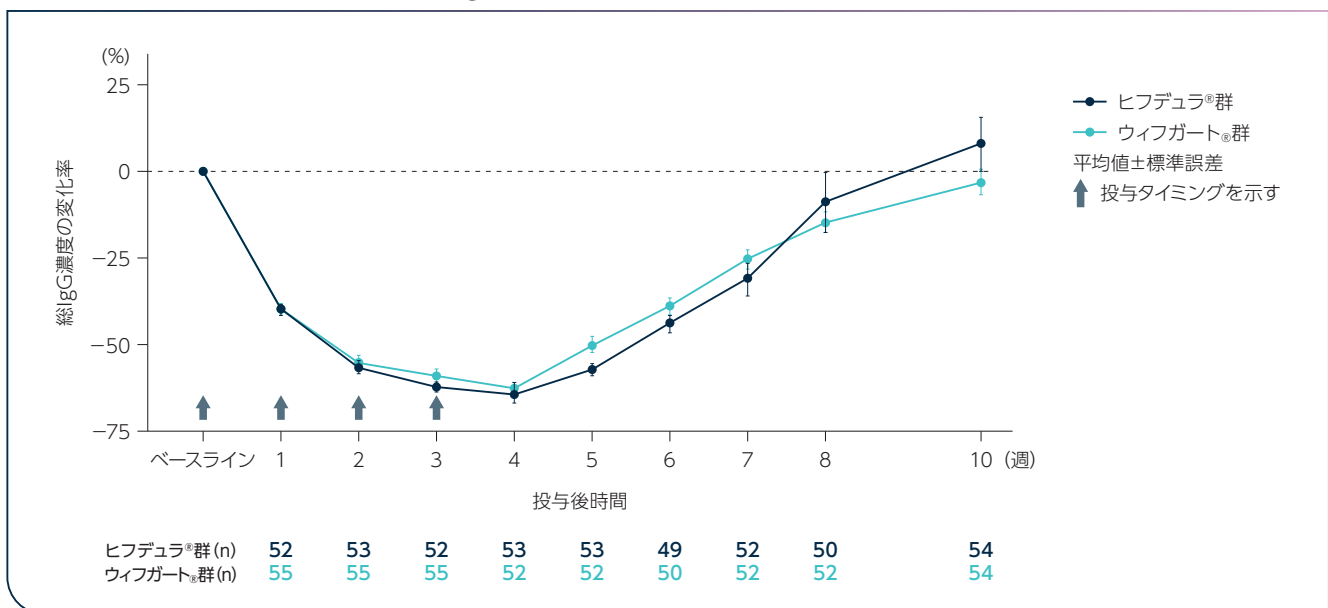
抗AChR抗体陽性集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移は下図のとおりでした。

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



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

#### ■ 全体集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移\*



\*免疫グロブリン療法又は血液浄化療法を受けた後の評価は除外された。

\*解析対象: mlTT集団

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱以上の  
包装注意

関連情報

主要文献

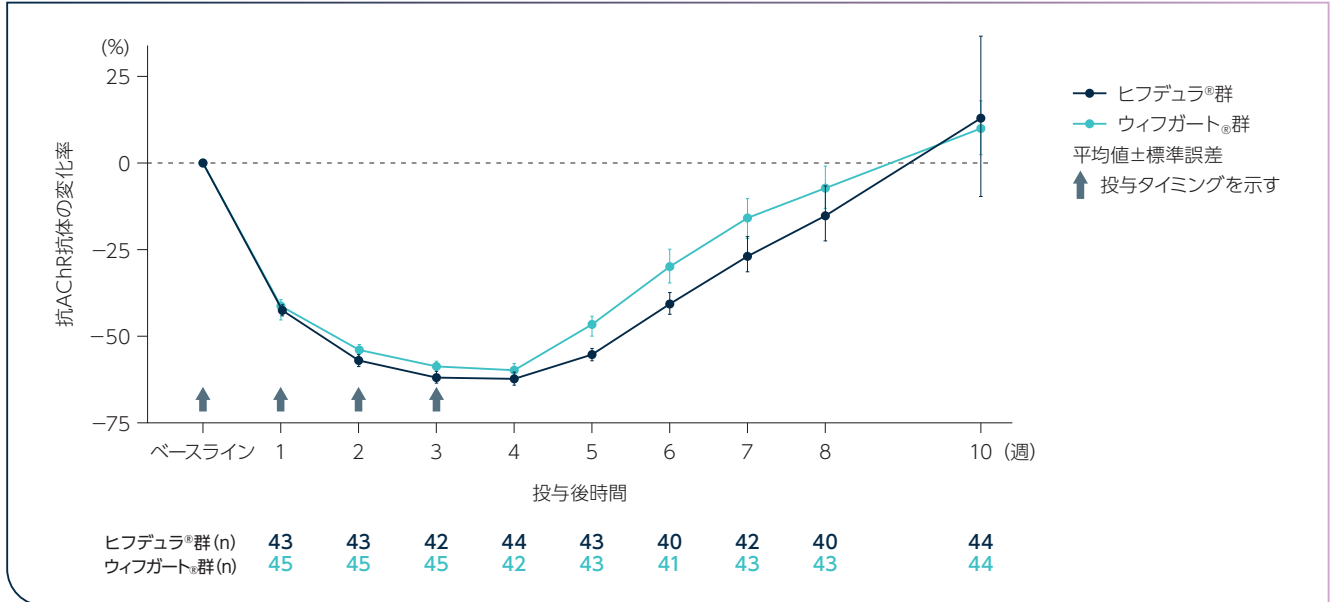
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

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

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

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



\*解析対象: mITT集団

## 探索的評価項目

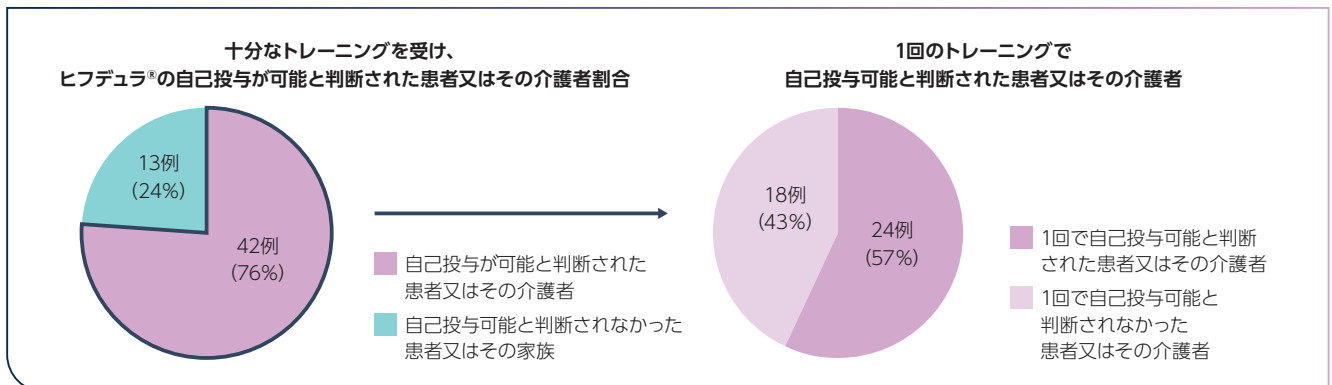
- ヒフデュラ®群で自己投与/介護者支援投与のトレーニングを完了した患者/介護者数及び割合
- ヒフデュラ®群で自己投与/介護者支援投与が可能と実施医療機関のスタッフに判断された患者/介護者数及び割合
- ヒフデュラ®群で実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与/介護者支援投与した患者/介護者数及び割合

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

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

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

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



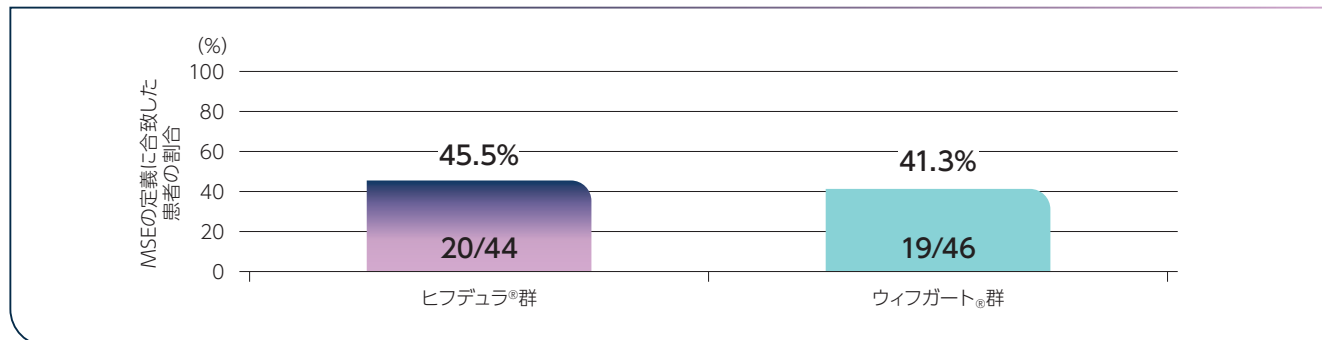
※治療時には薬液採取には注射針、投与時には翼状針を使用したため、薬事承認後と使用機器が異なる。

## その他の評価項目

### MSEの定義に合致した患者の割合

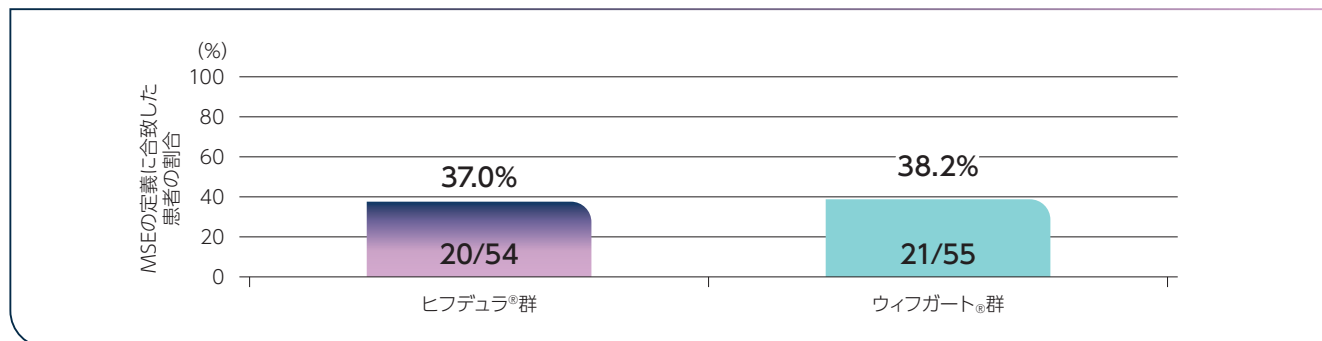
試験期間中のいずれかの時点で、MSE\*の定義に合致した患者の割合は、抗AChR抗体陽性集団ではヒフデュラ®群が45.5%、ウィフガード®群が41.3%でした。

#### ■ 抗AChR抗体陽性集団におけるMSEの定義に合致した患者の割合



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

#### ■ 全体集団におけるMSEの定義に合致した患者の割合



\*最小のMG-ADL総スコアが0又は1点となった患者

### 8.重要な基本的注意(抜粋)

8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

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

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

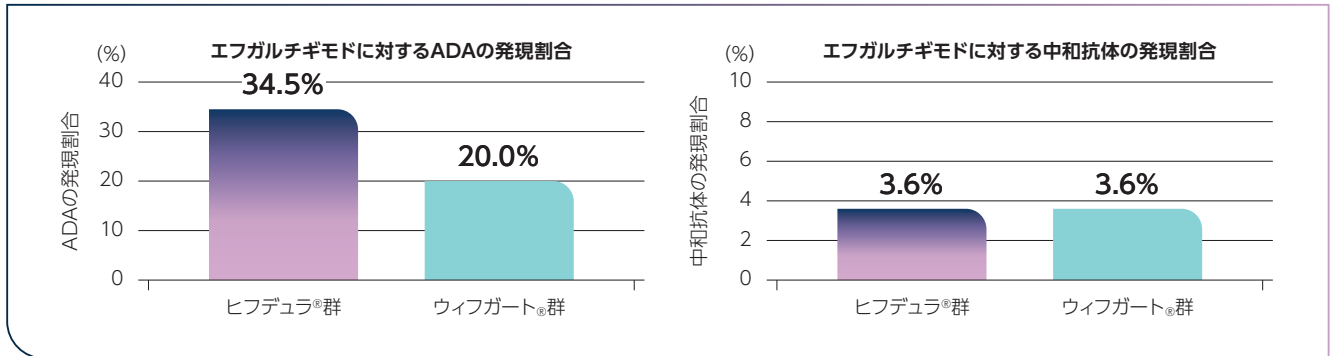
## 免疫原性の結果<sup>23)</sup>

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

エフガルチギモドに対するADAの発現割合は、ヒフデュラ<sup>®</sup>群で34.5%、ウイフガート<sup>®</sup>群で20.0%でした。エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は、両群とも3.6%でした。

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

### ■ エフガルチギモドに対するADAの発現割合と中和抗体の発現割合



開発の経緯

ヒフデュラ<sup>®</sup>の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ<sup>®</sup>  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

# 安全性評価

- ・全体集団における有害事象はヒフデユラ®群で55例中37例(67.3%)、ウィフガート®群で55例中28例(50.9%)に認められました。
- ・主な有害事象(5%以上に発現)は、ヒフデユラ®群で注射部位発疹が8例(14.5%)、頭痛、注射部位紅斑が各7例(12.7%)、重症筋無力症\*が6例(10.9%)、注射部位そう痒感が5例(9.1%)、注射部位内出血が4例(7.3%)、注射部位疼痛が3例(5.5%)、ウィフガート®群で頭痛が7例(12.7%)、下痢、疲労、尿路感染、挫傷、転倒が各3例(5.5%)でした。なお、ヒフデユラ®群では、局所の注射部位反応関連事象が21例(38.2%)に発現しましたが、いずれもグレード1又はグレード2であり、また、重篤ではありませんでした。これらの事象は治療を制限するものではなく、治験薬の投与中止には至りませんでした。
- ・重篤な有害事象は、ヒフデユラ®群で重症筋無力症が3例、視神経炎・重症筋無力症、上腕骨骨折・重症筋無力症、呼吸困難、蜂巣炎、失神が各1例、ウィフガート®群で重症筋無力症、うっ血性心不全、胸痛・呼吸困難、精巣嚢胞が各1例でした。両群で認められた重症筋無力症の大半は、エフガルチギモドが投与されない7週間のフォローアップ期の終了に近い時期に報告されていました。また、全ての重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定されました。
- ・投与中止に至った有害事象は、ヒフデユラ®群でCOVID-19、重症筋無力症が各1例認められました。
- ・本試験では、死亡例は認められませんでした。

\*重症筋無力症の新規発現ではなく、重症筋無力症の増悪を示す。

## ■ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

器官別大分類 基本語	ヒフデユラ®群 (N=55)	ウィフガート®群 (N=55)
因果関係が否定できない有害事象	24(43.6)	12(21.8)
耳および迷路障害	0	2(3.6)
迷路性回転性めまい	0	1(1.8)
前庭障害	0	1(1.8)
眼障害	0	1(1.8)
複視	0	1(1.8)
胃腸障害	2(3.6)	2(3.6)
腹痛	1(1.8)	1(1.8)
下痢	0	2(3.6)
口内乾燥	1(1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20(36.4)	2(3.6)
疲労	2(3.6)	1(1.8)
注射部位内出血	1(1.8)	0
注射部位紅斑	7(12.7)	0
注射部位出血	1(1.8)	0
注射部位炎症	1(1.8)	0
注射部位疼痛	3(5.5)	0
注射部位そう痒感	5(9.1)	0
注射部位発疹	8(14.5)	0
注射部位蕁麻疹	2(3.6)	0
末梢性浮腫	1(1.8)	1(1.8)

器官別大分類 基本語	ヒフデユラ®群 (N=55)	ウィフガート®群 (N=55)
感染症および寄生虫症	1(1.8)	1(1.8)
陰部ヘルペス	0	1(1.8)
尿路感染	1(1.8)	0
外陰部腔カンジダ症	0	1(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1(1.8)
処置による頭痛	0	1(1.8)
臨床検査	1(1.8)	0
C-反応性蛋白増加	1(1.8)	0
尿中蛋白陽性	1(1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	3(5.5)	0
関節痛	1(1.8)	0
筋肉痛	1(1.8)	0
四肢痛	1(1.8)	0
神経系障害	3(5.5)	6(10.9)
浮動性めまい	0	1(1.8)
頭痛	2(3.6)	4(7.3)
重症筋無力症	0	1(1.8)
失神	1(1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(1.8)
口腔咽頭痛	0	1(1.8)

MedDRA version 24.1  
n(%)

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002) 26,30-32)

26) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月承認、CTD2.7.3.3.3.2) (EFG90057)  
 30) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2002試験) (2024年1月承認、CTD2.7.6.4) (EFG90051)  
 31) 社内資料：効果の持続、耐薬性 (2024年1月承認、CTD2.7.3.5) (EFG90078)

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

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

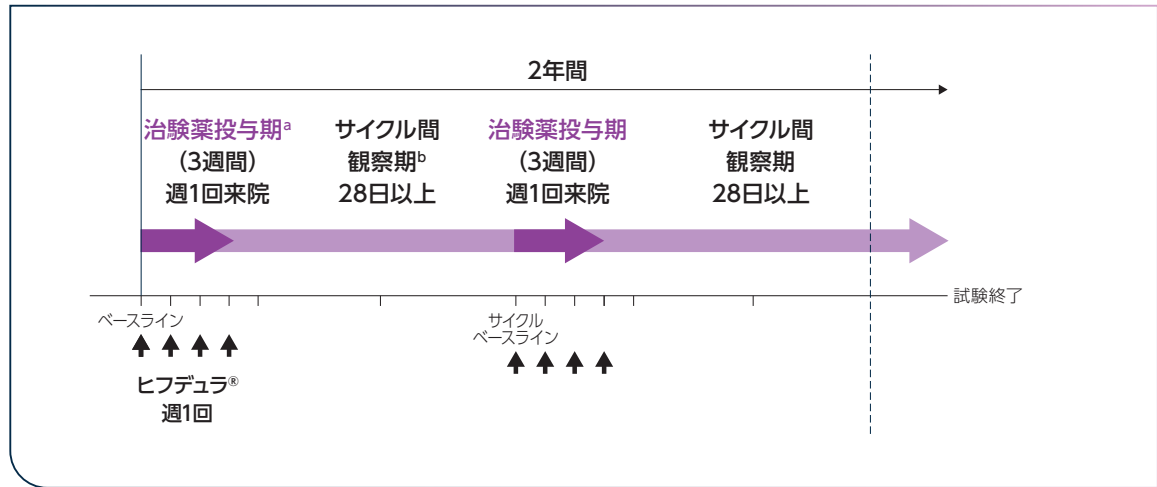
### 試験概要

<b>目的</b>	gMG患者に対する、ヒフデユラ®の長期安全性と忍容性を評価する
<b>試験デザイン</b>	第Ⅲ相、ARGX-113-1705試験・ARGX-113-2001試験の継続投与、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、ロシア、日本の47施設)
<b>対象</b>	ARGX-113-2001試験又はARGX-113-1705試験*1に参加したgMG患者184例 (日本人16例) 中間解析1の時点での投与患者：164例 (日本人14例) ・ARGX-113-2001試験でヒフデユラ®の投与を受けた患者51例 (日本人4例) ・ARGX-113-2001試験でウィフガート®の投与を受けた患者48例 (日本人3例) ・ARGX-113-1705試験でウィフガート®の投与を受けた患者65例 (日本人7例) 中間解析2の時点での投与患者：179例 (日本人16例) ・ARGX-113-2001試験でヒフデユラ®の投与を受けた患者52例 ・ARGX-113-2001試験でウィフガート®の投与を受けた患者50例 ・ARGX-113-1705試験でウィフガート®の投与を受けた患者77例 ※1：ARGX-113-1705試験は、第Ⅲ相ARGX-113-1704試験からの3年間の継続投与試験であり、パートA (1年) 及びパートB (最長2年) の連続した2つのパートで実施されている。
<b>主な選択基準</b>	ARGX-113-2001試験又はARGX-113-1705試験に参加し、以下の基準を満たす患者 ・ARGX-113-2001試験に参加した患者： - 試験を完了し、試験終了来院を実施した。 又は - 「妊娠又は生命を脅かす重篤な有害事象」以外の理由で治験薬投与を中止した。 ・ARGX-113-1705試験に参加した患者： - パートAの最終時点の規定の評価を実施した。 又は - パートBを開始し、ARGX-113-1705試験の参加期間が1年以上で、かつ、最後のウィフガート®の投与が本試験への組み入れの30日以上前であり、ARGX-113-1705試験の早期中止来院の評価を完了した。 - パートAで、3回の連続する規定来院で「効果不十分」*2が認められなかった。 なお、レスキュー療法の有無は問わない (ただし、生命を脅かす状況に対応してレスキュー療法が実施された場合を除く)。 - 併用MG療法を継続中である (併用MG療法を受けていない場合は不適格)。 ※2：「効果不十分」とは、対応する治験薬投与期のベースラインと比べてMG-ADL総スコアの2点以上の減少が評価時点の50%以上の時点で認められないことと定義した。

- 開発の経緯
- ヒフデユラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する化学的知見
- 製剤学的事項
- ヒフデユラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

## 投与方法

ヒフデュラ®[エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位]を週1回計4回皮下投与する。これを1サイクルとし、臨床評価に基づき必要に応じてこれを繰り返す。必要な場合、28日以上の間隔をあけて投与期を繰り返す。



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

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

## 評価項目

### 【主要評価項目】

有害事象の発現割合と重症度  
重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合  
臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化

### 【副次評価項目】

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

### 【探索的評価項目】

ヒフデュラ®治療に対する選好性及び満足度評価

## 解析方法

主要評価項目及び副次評価項目は、ARGX-113-2001試験及びARGX-113-1705試験の投与群別に記述統計量で要約した。

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

試験結果はARGX-113-2001試験及びARGX-113-1705試験から移行した患者の全体及び抗AChR抗体陽性/陰性に要約した。

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

## 各治療サイクルの期間(中央値)(2022年12月1日データカットオフ時点)

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

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱  
上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の  
住所  
名称

## 主要評価項目

## 安全性評価

### 有害事象(2022年12月1日データカットオフ時点)

- 有害事象はヒフデュラ®全体群179例中152例(84.9%)に認められました。治験担当医師により因果関係が否定されなかった有害事象は96例(53.6%)に発現しました。これらの有害事象のほとんどは局所の注射部位反応でした。
- 主な有害事象(全体群の10%以上に発現)は、注射部位紅斑が52例(29.1%)、COVID-19が40例(22.3%)、頭痛が36例(20.1%)、上咽頭炎が28例(15.6%)、下痢が24例(13.4%)、注射部位疼痛が21例(11.7%)、注射部位そう痒感が19例(10.6%)及び注射部位内出血が18例(10.1%)でした。
- 重篤な有害事象は33例(18.4%)に認められ、重症筋無力症が7例、COVID-19が3例、重症筋無力症クリーゼが2例、重症筋無力症・重症筋無力症が2例、脊椎骨折、呼吸困難、蜂巣炎、重症筋無力症・重症筋無力症・重症筋無力症、感染性下痢・ロタウイルス感染、腱損傷、尺骨神経損傷、肋骨骨折・筋力低下、肛門膿瘍、卵巣腺腫・重症筋無力症、うっ血性心不全、重症筋無力症クリーゼ・重症筋無力症クリーゼ、急性呼吸不全・COVID-19 肺炎、ヘルニア修復、シャント閉塞・硝子体出血、肺炎・COVID-19・呼吸不全・昏睡・腸管穿孔・敗血症、変形性関節症、末端回腸炎、処置後合併症が各1例でした。
- 投与中止に至った有害事象は4例(心停止、遠隔転移を伴う腎癌、COVID-19及び呼吸不全、重症筋無力症クリーゼが各1例)に認められました。
- 本試験では4例(心停止、遠隔転移を伴う腎癌、肺腫瘍、COVID-19及び呼吸不全が各1例)の死亡が報告されました。いずれの事象も治験担当医師によりヒフデュラ®との因果関係は否定されました。

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

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

MedDRA version 24.1

発現例数(%)

対象・方法：対象はARGX-113-2001試験及びARGX-113-2002試験(継続中、2022年3月2日の安全性データカットオフ日まで)でヒフデュラ®の投与を受けた168例。

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



## 主要評価項目

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

## 臨床検査値

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

## バイタルサイン

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

## 心電図

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

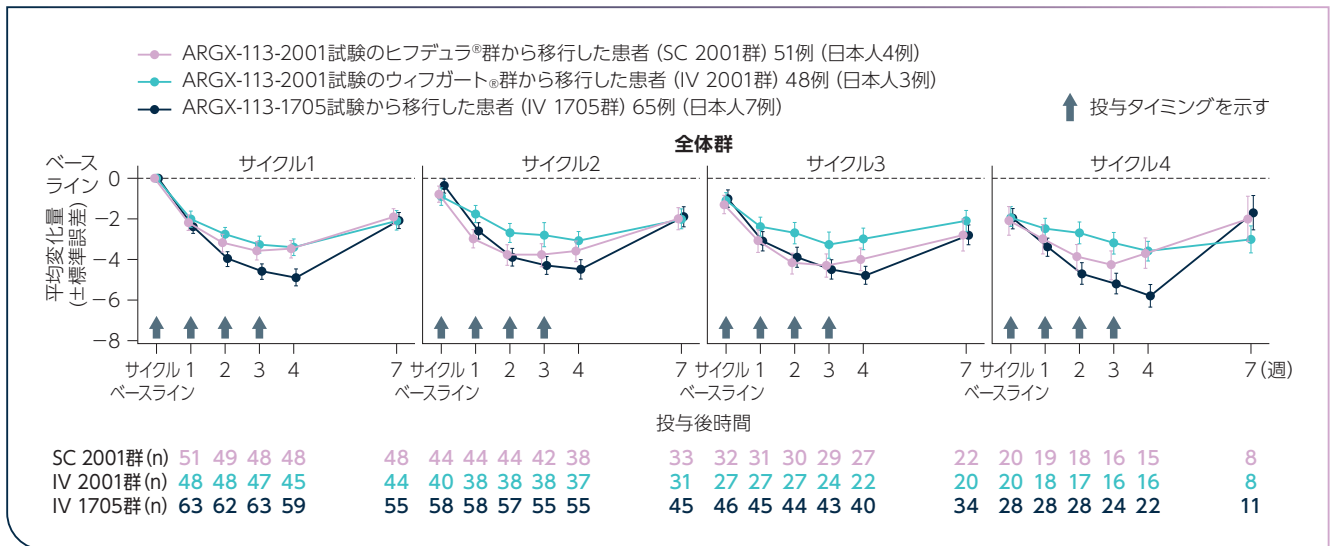
## 有効性評価(2022年3月2日データカットオフ時点)

### 副次評価項目

#### MG-ADL総スコア変化量のサイクルごとの推移

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

#### MG-ADL総スコア変化量のサイクルごとの推移



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

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

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

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

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

## 副次評価項目

### MG-QoL15r総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移

MG-QoL15r総スコアは、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、ベースライン及びサイクルベースラインから減少を示しました。

## 副次評価項目

### EQ-5D-5L VASスコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移

EQ-5D-5L VASスコアは、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、ベースライン及びサイクルベースラインから増加を示しました。EQ-5D-5L VASスコアの最大値は、各サイクルの4週目に認められました。

## 探索的評価項目

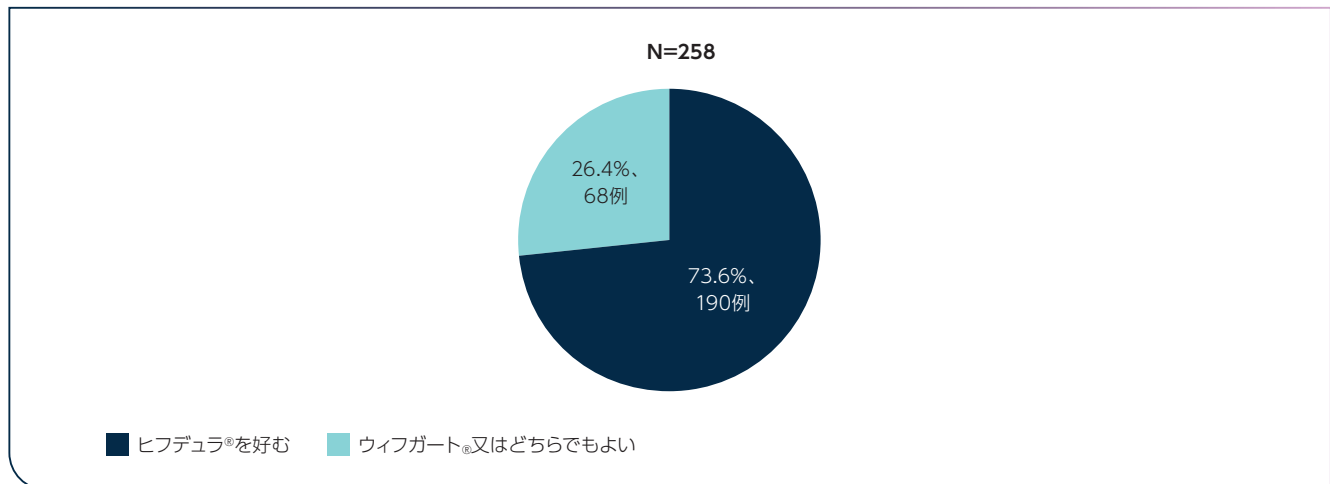
### ウィフガート®とヒフデユラ®の両方の投与を受けたことがある患者の選好性

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

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

全体では、患者の73.6%がウィフガート®投与よりもヒフデユラ®投与を好みました (名目上のp値<0.0001、一般化推定方程式)。ウィフガート®よりもヒフデユラ®を好むオッズ比は21.2 (95%信頼区間: 9.57, 47.14) でした (名目上のp値<0.0001)。

### ■ 先行試験でウィフガート®を投与された患者のMAPQ選好性



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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

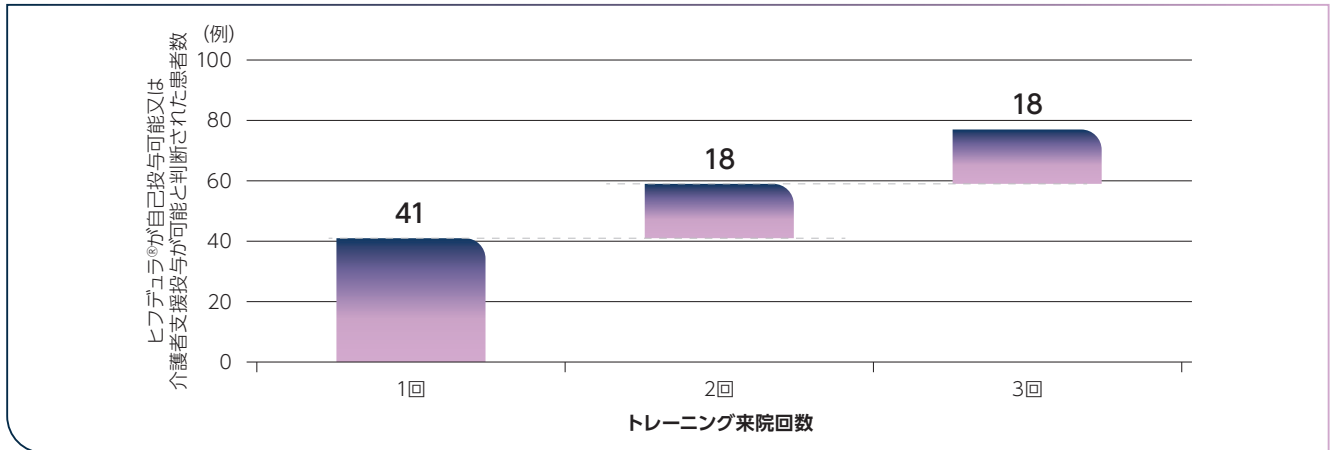
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### 患者又は介護者がヒフデュラ®の投与を開始するために必要としたトレーニング来院の回数

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

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



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

## 副次評価項目

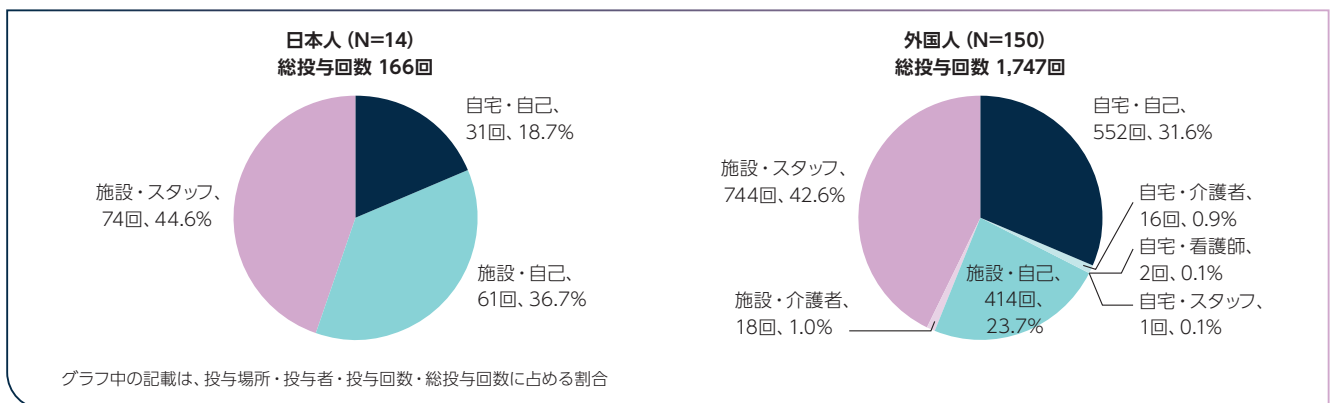
### 自己投与及び介護者支援投与の実施状況(日本人／外国人別)

ヒフデュラ®の総投与回数における投与方法の内訳

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

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

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



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

#### 6. 用法及び用量(抜粋) (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎)

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

#### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

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

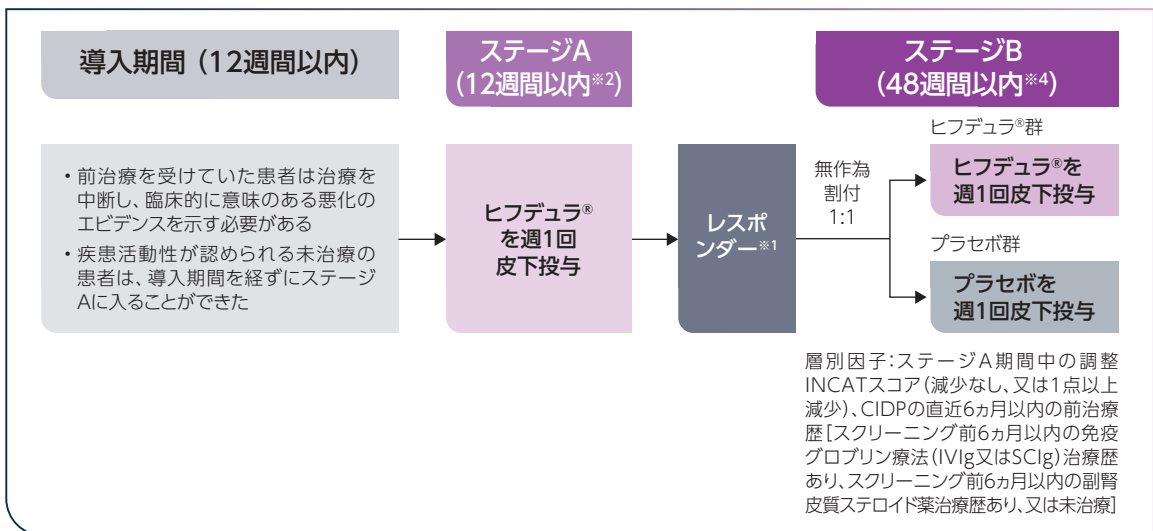
# 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

## 3. 国際共同第II相試験 (ARGX-113-1802) 24,33-39)

24) 社内資料：免疫原性 (2024年12月承認、CTD2.7.2.4.1) (EFG90109)  
33) Allen JA, et al.: Lancet Neurol. 2024; 23 (10): 1013-1024. (PMID: 39304241)  
[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。  
34) 社内資料：第II相試験 (ARGX-113-1802試験) (2024年12月承認、CTD2.7.6.1) (EFG90116)  
35) 社内資料：1802試験 (2024年12月承認、CTD2.7.3.2.1) (EFG90110)  
36) 社内資料：薬力学 (ARGX-113-1802) (2024年12月承認、CTD 2.7.2.2.1.1) (EFG90107)  
37) 社内資料：有害事象の解析 (2024年12月承認、CTD2.7.4.2.1) (EFG90112)  
38) 社内資料：自己投与 (2024年12月承認、CTD2.7.4.5.2.2) (EFG90113)  
39) 社内資料：審査報告書 (2024年12月承認)

### 試験概要

目的	成人CIDP患者に対するヒフデュラ®の有効性、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	第II相、多段階、多施設共同 (日本を含む22か国の146施設) ステージA：非盲検 ステージB：ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照
対象	probable又はdefinite CIDPと診断された進行性又は再発性のCIDP患者322例 (日本人24例) ステージAのレスポナー※1はステージBに移行し、ヒフデュラ®群とプラセボ群に1:1で無作為割付された (ステージA：322例、ステージB ヒフデュラ®群：111例、ステージB プラセボ群：110例)
主な選択基準	・18歳以上で、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) の診断基準 (2010) に基づいてprobable又はdefinite CIDPと診断され、進行性又は再発性の患者 ・スクリーニング時点で、CIDP Disease Activity Status (CDAS) スコアが2点以上であった患者 ・導入期間の初回来院時又はステージAベースラインで、INCATスコアが2点以上であった患者 ・以下のいずれかの治療状況を満たしている場合 - スクリーニング前6か月以内に、ステロイドパルス療法、プレドニゾン/prednisone <sup>注1)</sup> 10mg/日換算量以下の経口副腎皮質ステロイド薬、又は免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) <sup>注2)</sup> の治療を受けており、導入期間の初回来院時にこの治療法を中止する意思がある - 未治療 (過去にCIDPの治療歴がないか、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) <sup>注2)</sup> による治療をスクリーニング前6か月以上受けていない)
投与方法	ステージA：ヒフデュラ® <sup>注3)</sup> を週1回皮下投与した (12週間以内※2) ステージB：ステージAのレスポナー※1をヒフデュラ® <sup>注3)</sup> 群とプラセボ群※3に1:1で無作為割付し、週1回皮下投与した (48週間以内※4)



注1) prednisoneは本邦未承認である。  
注2) 一部の副腎皮質ステロイド薬、IVIg及びSCIgはCIDPに対して本邦未承認である。  
注3) ARGX-113-1802試験では2つの製剤が用いられ、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位のいずれかが投与された。  
なお、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 12,200単位は本邦未承認用量である。  
※1 ステージAで臨床的改善のエビデンス (ECI) が確認された患者  
※2 ステージAでは、連続する2回の来院時にECIが確認されるまで、ヒフデュラ®の週1回投与を4~12週間行なった。12週目で初回のECIが確認され、1週間後に再度ECIを確認する場合に1週間の延長を可能とした。  
※3 ステージBプラセボ群では、ボルヒアルロニダーゼのみを週1回皮下投与した。  
※4 88件目の臨床的悪化 (再発) のイベントが発現した時点で試験を終了した。

## 評価項目

### ステージA

#### 【主要評価項目】

- ・ステージA期間中に臨床的改善のエビデンス (ECI) <sup>※1</sup>が確認された患者の割合 (検証項目)

#### 【副次評価項目】

- ・ステージA期間中に初めて臨床的改善のエビデンス (ECI) が確認されるまでの期間
- ・ステージA期間中に初めて臨床的に意味のある改善<sup>※2</sup>が確認されるまでの期間
- ・ステージAベースラインからの調整INCATスコアの変化量
- ・ステージAベースラインからのI-RODSスコアの変化量
- ・ステージAベースラインからの平均握力の変化量
- ・ステージAベースラインからのMRC合計スコアの変化量
- ・ステージAベースラインからのTUGスコアの変化量
- ・ステージAベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの変化量
- ・ステージA期間中の血清中IgG (総IgG) 濃度の変化率
- ・ステージA期間中にエフガルチギモドに対する抗薬物抗体 (ADA) 及びボルヒアルロニダーゼに対する抗体が認められた患者の割合
- ・ステージA期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の有無及びボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体の抗体価
- ・有害事象及び重篤な有害事象<sup>※3</sup>
- ・臨床的に重要な臨床検査値異常の発現

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

※2 臨床的に意味のある改善は、ステージAベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上の改善、I-RODSスコアが4点以上の改善又は平均握力が8kPa以上の増加のいずれかを満たした場合と定義された。

※3 治験薬の初回投与から最終投与後28日までに報告された有害事象

### ステージB

#### 【主要評価項目】

- ・ステージBベースラインから臨床的悪化 (再発) <sup>※1</sup>が初めて認められるまでの期間 (検証項目)

#### 【副次評価項目】

- ・CIDPの疾患進行までの期間<sup>※2</sup>
- ・ステージBベースラインから48週までにI-RODSスコアの改善が認められた患者の割合<sup>※3</sup>
- ・ステージBベースラインからの調整INCATスコアの変化量
- ・ステージBベースラインからのI-RODSスコアの変化量
- ・ステージBベースラインからの平均握力の変化量
- ・ステージBベースラインからのMRC合計スコアの変化量
- ・ステージBベースラインからのTUGスコアの変化量
- ・ステージBベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの変化量
- ・ステージB期間中の血清中IgG (総IgG) 濃度の変化率
- ・ステージB期間中にエフガルチギモドに対する抗薬物抗体 (ADA) 及びボルヒアルロニダーゼに対する抗体が認められた患者の割合
- ・ステージB期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の有無及びボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体の抗体価
- ・有害事象及び重篤な有害事象<sup>※4</sup>
- ・臨床的に重要な臨床検査値異常の発現

※1 臨床的悪化 (再発) は、ステージBベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上悪化した場合と定義された。なお、連続する2回の来院で、ステージBベースラインに比べて調整INCATスコア1点の増加が確認される必要があった。2点以上の悪化が認められた場合は、確認は不要とした。

※2 CIDPの疾患進行までの期間は、ステージBの治験薬の初回投与を起点とし、I-RODSスコアがステージBベースラインと比べ、初めて4点以上悪化するまでの期間と定義された。

※3 I-RODSスコアの改善は、ステージB期間中に少なくとも1回以上、I-RODSスコアが4点以上改善した患者と定義した。

※4 治験薬の初回投与から最終投与後28日までに報告された有害事象

- 開発の経緯
- ヒフデユラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する化学的知見
- 製剤学的事項
- ヒフデユラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

## 解析方法

### ステージA

#### 【主要評価項目】

主要評価項目はClopper-Pearson正確法の両側95%信頼区間を用いて要約することとした。なお、事前に規定した感度分析として、ステージBで88件目のイベントが発現し本試験の最後の患者の最終来院時点でステージAを実施中であった患者を全て除外して解析することとした。

#### 【副次評価項目】

副次評価項目は記述統計量により要約した。

ステージAの有効性解析では、臨床的改善のエビデンス (ECI) が確認された患者の割合及び初めてECIが確認されるまでの期間について、スクリーニング時のCIDPの前治療歴別でサブグループ解析を実施することとした。

### ステージB

#### 【主要評価項目】

プラセボ群と比較したヒフデユラ®群のイベント発現率は1であるという帰無仮説を事前に設定した。Cox比例ハザードモデルは、ステージBベースラインから臨床的悪化 (再発) が初めて認められるまでの期間を従属変数、投与群を独立変数として適合させた。Cox比例ハザードモデルは、CIDPの直近6か月以内の前治療歴とステージA期間中の調整INCATスコア減少で層別化した。なお、要約指標はプラセボ群に対するヒフデユラ®群のハザード比であり、対応するWald型95%信頼区間及び両側p値を示すこととした。

#### 【副次評価項目】

副次評価項目は記述統計量により要約した。

なお、CIDPの疾患進行までの期間は、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル、ステージBベースラインから48週までにI-RODSスコアの改善が認められた患者の割合は、投与群を固定効果とし、層別因子で層別化した正確なロジスティック回帰分析を用いて解析することとした。

ステージBの有効性解析では、臨床的悪化 (再発) が初めて認められるまでの期間について、スクリーニング時のCIDPの前治療歴別でサブグループ解析を実施することとした。

CIDP : chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

EQ-5D-5L : EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

I-RODS : Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

IVIg : intravenous immunoglobulin : 経静脈的免疫グロブリン療法

MRC : Medical Research Council

SCIg : subcutaneous immunoglobulin : 経皮的免疫グロブリン療法

TUG : timed up and go

VAS : visual analog scale

## 6. 用法及び用量 (抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

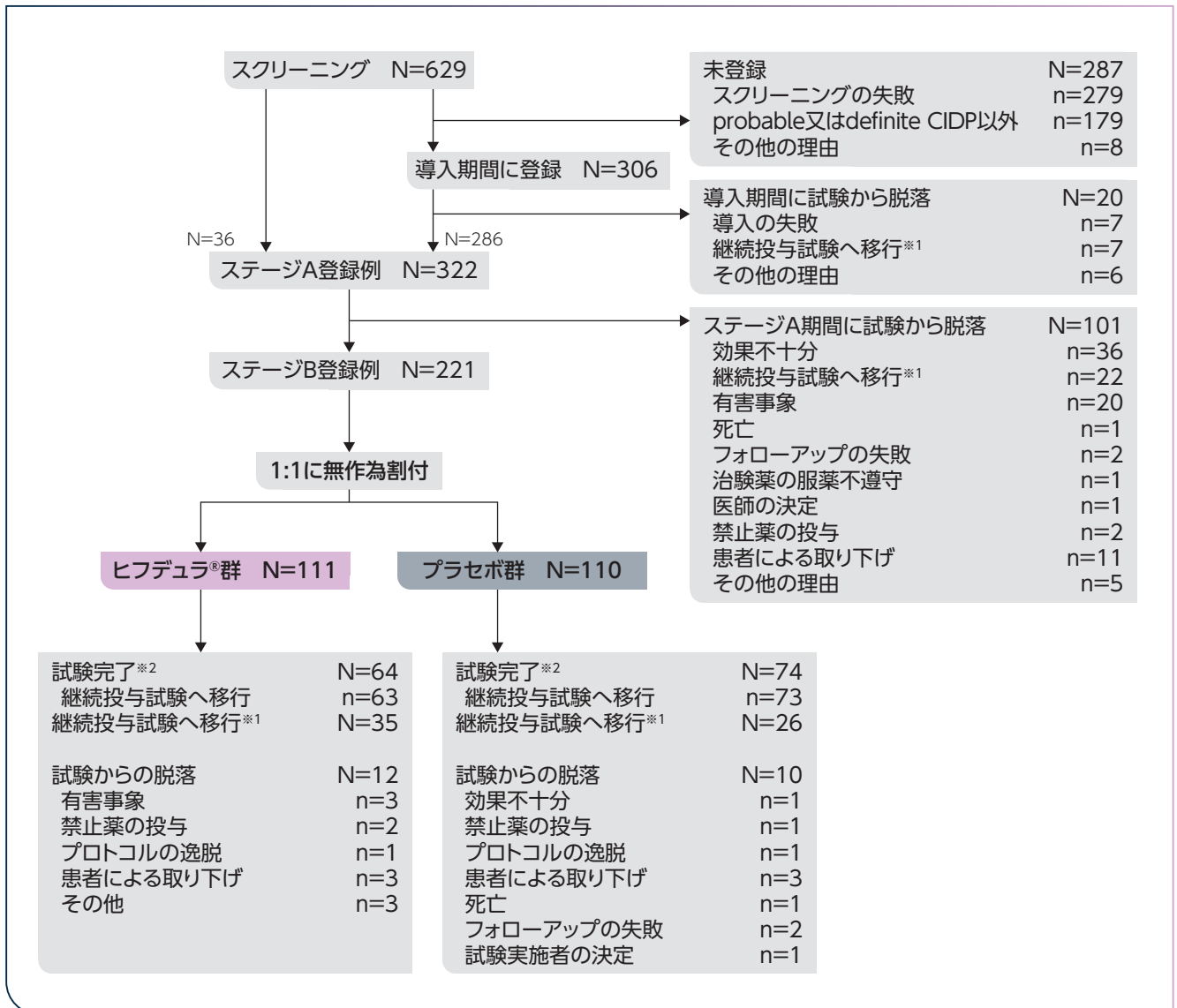
製造販売  
業者の  
名称  
及び  
住所

## 患者の内訳

本試験に参加した342例のうち、36例はステージAに直接登録され、導入期間から参加した306例中286例がステージAに登録されました。ステージA登録例322例中221例がステージBに登録され、ヒフデュラ®群とプラセボ群に1:1で無作為割付されました。

ステージBで88件目の臨床的悪化(再発)のイベントが発現した時点で、ヒフデュラ®群のうち64例が試験を完了し、35例がステージB実施中、12例がステージBの途中で試験から脱落しました。一方、プラセボ群のうち74例が試験を完了し、26例がステージB実施中、10例がステージBの途中で試験から脱落しました。また、導入期間中であった7例とステージA実施中であった22例は、継続投与試験へと移行しました。

### 患者の内訳



※1 ステージBで88件目の臨床的悪化(再発)のイベント発現後に継続投与試験に移行

※2 ステージBにおいて48週間の治験薬投与を完了又はイベントの発現



# 患者背景

## ■ ステージAベースラインにおける患者背景

		ステージA	
		全体集団 (N=322)	日本人集団 (N=24)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	54.0(13.9)	57.8(13.6)
性別、例数(%)	男性	208(64.6)	12(50.0)
	女性	114(35.4)	12(50.0)
ステージA登録時の状態、例数(%)	ステージAに直接登録	36(11.2)	1(4.2)
	未治療	36(11.2)	1(4.2)
	導入期間を経てステージAに登録	286(88.8)	23(95.8)
診断からの期間(年)	平均値(標準偏差)	4.9(6.1)	5.2(6.7)
CIDPの病型、例数(%)	典型的CIDP	268(83.2)	21(87.5)
	非典型的CIDP	54(16.8)	3(12.5)
	非対称型	29(9.0)	2(8.3)
	遠位優位型	20(6.2)	1(4.2)
	純粹運動型	5(1.6)	0
CIDPの疾患経過、例数(%)	再発性	147(45.7)	14(58.3)
	進行性	174(54.0)	10(41.7)
	不明	1(0.3)	0
CIDPの疾患活動性(CDAS)、例数(%)	2-4	125(38.8)	4(16.7)
	5	197(61.2)	20(83.3)
CIDPの前治療歴、例数(%)	免疫グロブリン療法(IVIg又はSCIg)	165(51.2)	15(62.5)
	副腎皮質ステロイド薬	63(19.6)	6(25.0)
	未治療	94(29.2)	3(12.5)
ステージAベースラインにおけるINCATスコア(点)	平均値(標準偏差)	4.6(1.7) n=317	4.6(1.8) n=24
ステージAベースラインにおけるI-RODSスコア(点)	平均値(標準偏差)	40.1(14.7) n=321	44.9(17.8) n=24
ステージAベースラインにおける利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	38.5(24.2) n=318	40.8(23.3) n=24
ステージAベースラインにおける非利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	39.0(24.7) n=318	40.7(22.3) n=24

### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱  
上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の  
名称  
及び  
住所

# 臨床成績

## ■ ステージBベースラインにおける患者背景

		ヒフデュラ®群		プラセボ群	
		全体集団 (N=111)	日本人集団 (N=10)	全体集団 (N=110)	日本人集団 (N=8)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	54.5(13.2)	55.5(10.6)	51.3(14.5)	59.4(11.5)
性別、例数(%)	男性	73(65.8)	5(50.0)	69(62.7)	3
	女性	38(34.2)	5(50.0)	41(37.3)	5
診断からの期間(年)	平均値(標準偏差)	3.7(4.4)	4.2(4.9)	3.8(4.7)	7.2(10.2)
CIDPの病型、例数(%)	典型的CIDP	97(87.4)	10(100)	95(86.4)	7
	非典型的CIDP	14(12.6)	0	15(13.6)	1
	非対称型	6(5.4)	0	7(6.4)	0
	遠位優位型	7(6.3)	0	7(6.4)	1
CIDPの疾患経過、例数(%)	再発性	49(44.1)	7(70.0)	53(48.2)	5
	進行性	62(55.9)	3(30.0)	57(51.8)	3
CIDPの疾患活動性(CDAS)、例数(%)	2-4	37(33.3)	2(20.0)	34(30.9)	2
	5	74(66.7)	8(80.0)	76(69.1)	6
CIDPの前治療歴、例数(%)	免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg)	49(44.1)	8(80.0)	47(42.7)	3
	副腎皮質ステロイド薬	26(23.4)	2(20.0)	24(21.8)	3
	未治療	36(32.4)	0	39(35.5)	2
CIDPの直近6ヵ月以内の前治療歴 (層別因子)、例数(%)	免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg)	48(43.2)	8(80.0)	48(43.6)	3
	副腎皮質ステロイド薬	24(21.6)	2(20.0)	23(20.9)	3
	未治療	39(35.1)	0	39(35.5)	2
ステージA期間中の調整INCATスコア (層別因子)、例数(%)	ステージA期間中の調整 INCATスコアが1点以上減少	75(67.6)	6(60.0)	75(68.2)	5
	ステージA期間中の調整 INCATスコアの減少なし	36(32.4)	4(40.0)	35(31.8)	3
ステージBベースラインにおける INCATスコア(点)	平均値(標準偏差)	3.1(1.5)	3.0(2.4)	3.3(1.6)	3.8(1.8)
ステージBベースラインにおける I-RODSスコア(点)	平均値(標準偏差)	53.6(17.9)	60.3(22.3)	51.2(15.4)	50.6(12.0)
ステージBベースラインにおける 利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	54.9(23.6)	55.4(23.2)	58.0(25.1)	58.3(27.4)
ステージBベースラインにおける 非利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	55.4(28.3)	53.2(23.2)	56.7(24.8)	61.0(21.5)

プラセボ群の日本人集団は例数10例未満のため(%)は記載していない。

CDAS : CIDP Disease Activity Status

CIDP : chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

I-RODS : Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

IVIg : intravenous immunoglobulin : 経静脈的免疫グロブリン療法

SCIg : subcutaneous immunoglobulin : 経皮的免疫グロブリン療法

# 有効性評価

## ステージA

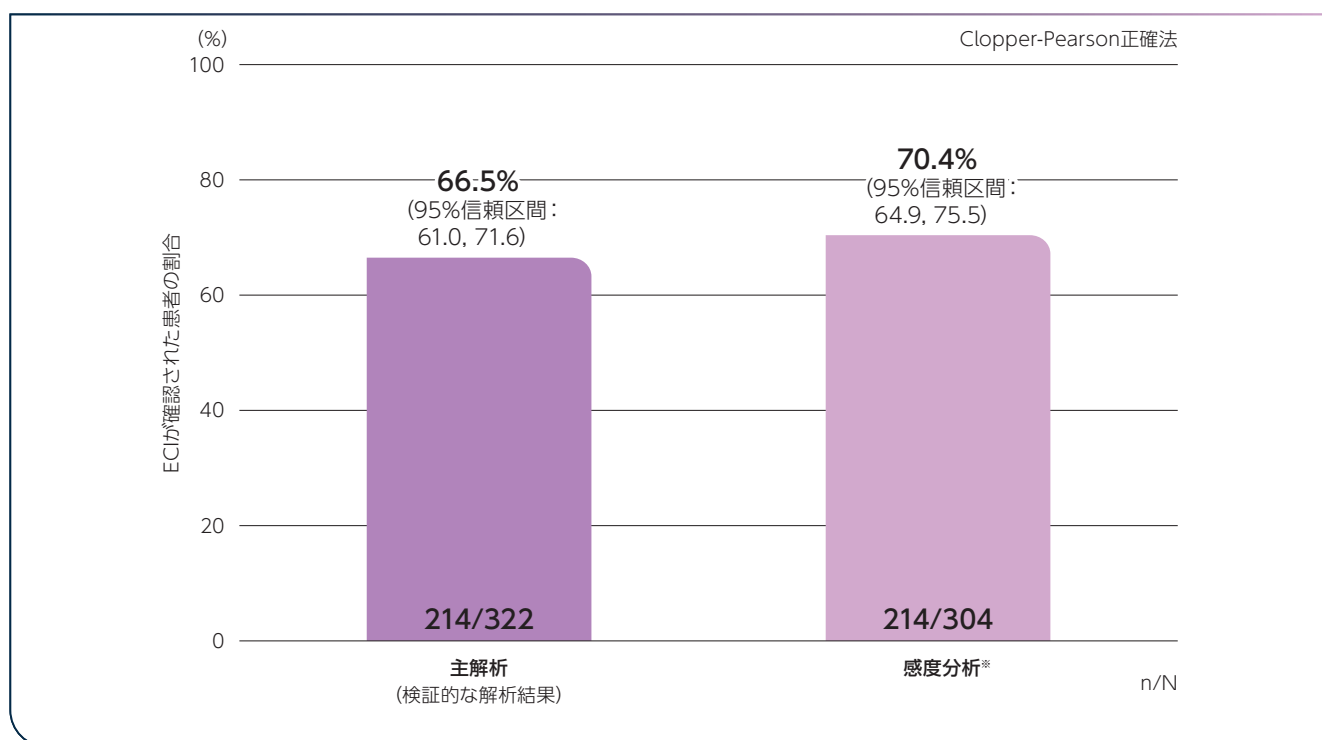
### 主要評価項目

#### ステージA期間中に臨床的改善のエビデンス (ECI) が確認された患者の割合

ステージAの主解析では、ヒフデユラ®の投与を受けたCIDP患者322例中214例(66.5%、95%信頼区間: 61.0, 71.6)でECIが確認されました(検証的な解析結果)。

また、事前に規定した感度分析\*では、ヒフデユラ®の投与を受けたCIDP患者304例中214例(70.4%、95%信頼区間: 64.9, 75.5)でECIが確認されました。

#### ■ ステージA期間中にECIが確認された患者の割合



ステージA安全性解析対象集団

※ 主解析では、ECIが確認されずにステージAを実施中であった患者をノンレスポンドーとして含めたため、本試験の最後の患者の最終来院時点でステージAを実施中であった患者を全て除外して解析を行った。

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

#### 6. 用法及び用量 (抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

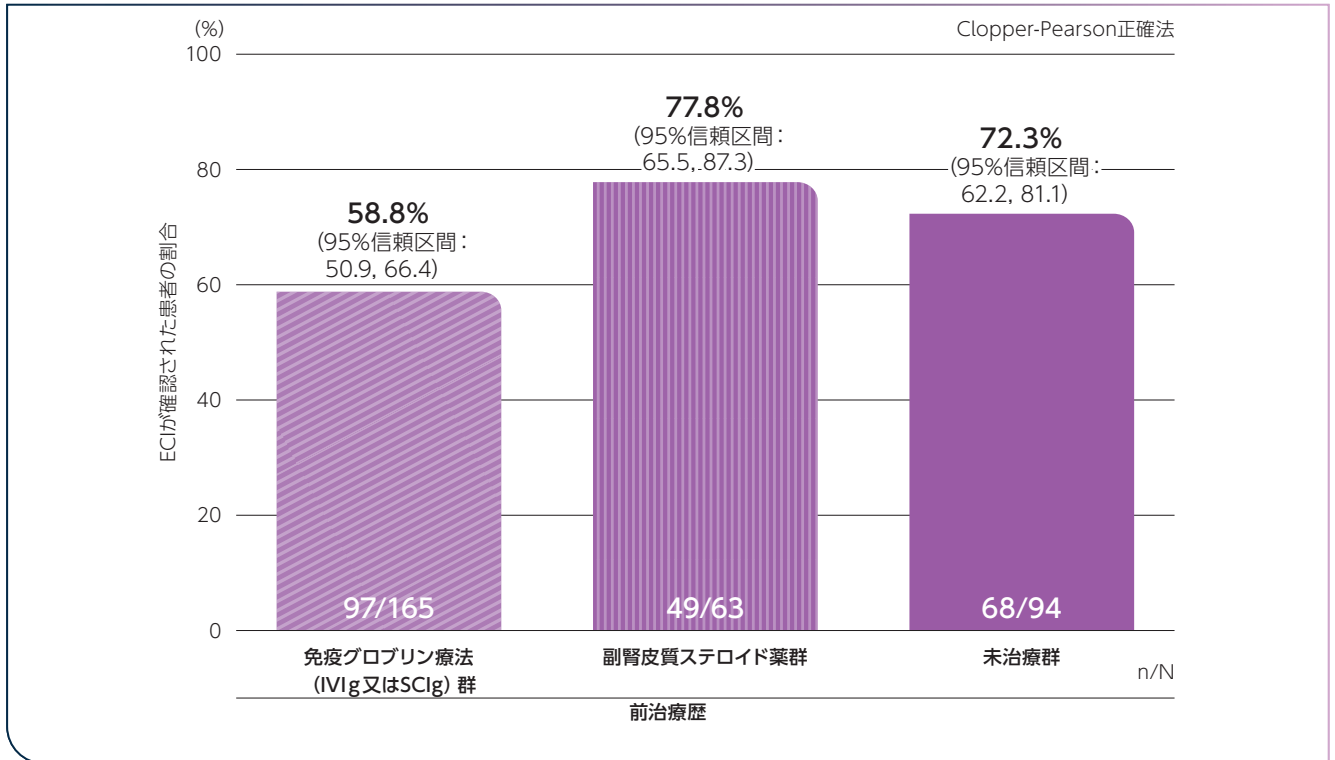
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### 前治療歴別のステージA期間中にECIが確認された患者の割合<サブグループ解析>

前治療歴別のECIが確認された患者の割合は、免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) 群で165例中97例 (58.8%、95%信頼区間：50.9, 66.4)、副腎皮質ステロイド薬群で63例中49例 (77.8%、95%信頼区間：65.5, 87.3)、未治療群で94例中68例 (72.3%、95%信頼区間：62.2, 81.1) でした。

### ■ 前治療歴別のステージA期間中にECIが確認された患者の割合<サブグループ解析>



#### ステージA安全性解析対象集団

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

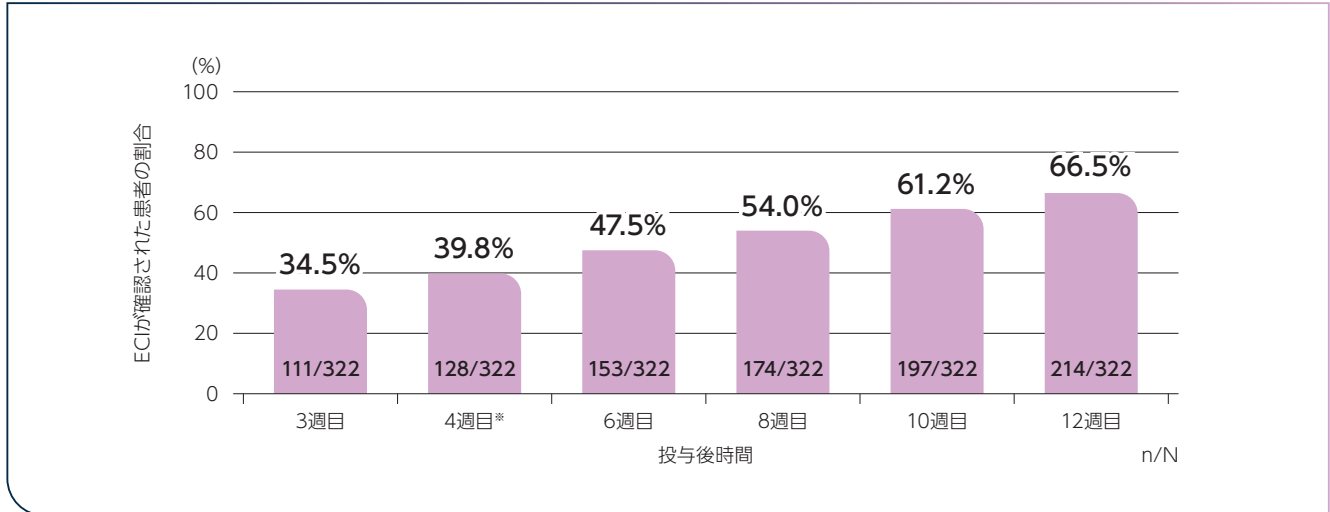
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### ステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間

ステージAにおいて、初めてECIが確認されるまでの期間(中央値)は43.0日(95%信頼区間:31.0, 51.0)でした。

#### ■ ステージA期間中にECIが確認された患者の割合の推移

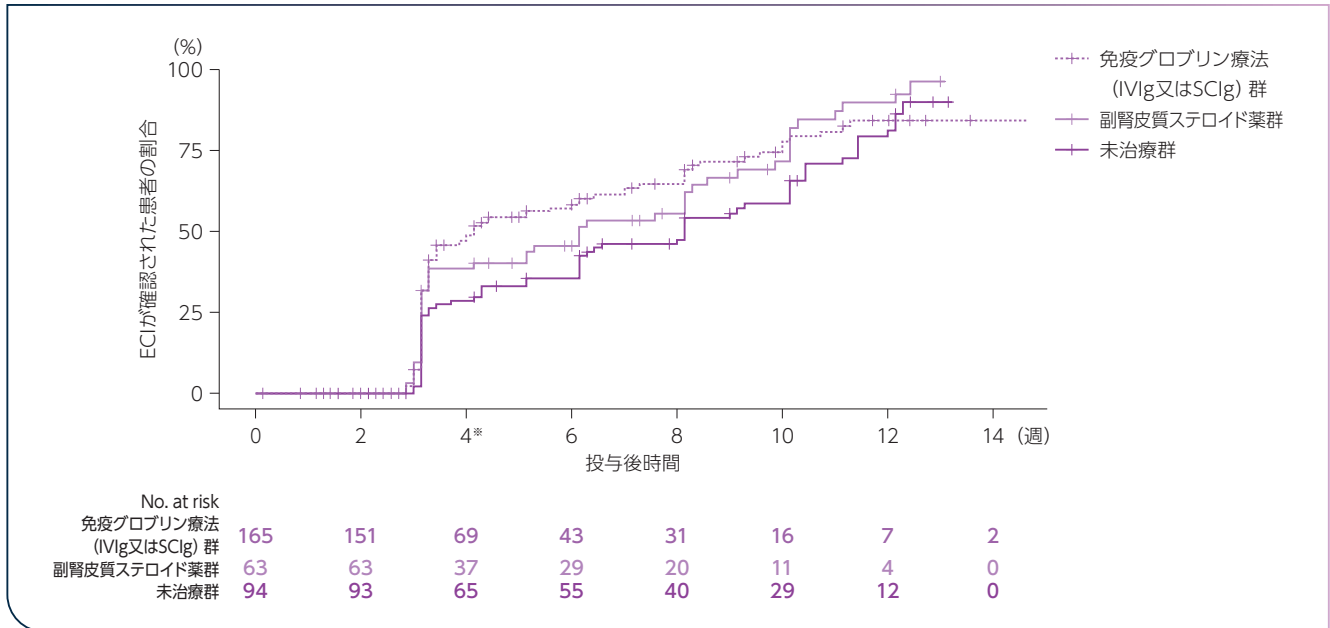


ステージA安全性解析対象集団

※ 投与4週目からステージAからステージBに移行する患者が認められた。

また、前治療歴別の初めてECIが確認されるまでの期間(中央値)は、免疫グロブリン療法(IVIg又はSCIg)群で29.0日(95%信頼区間:24.0, 43.0)、副腎皮質ステロイド薬群で43.0日(95%信頼区間:23.0, 58.0)、未治療群で57.0日(95%信頼区間:43.0, 71.0)でした。

#### ■ 前治療歴別のステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間<サブグループ解析>



ステージA安全性解析対象集団

※ 投与4週目からステージAからステージBに移行する患者が認められた。

### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

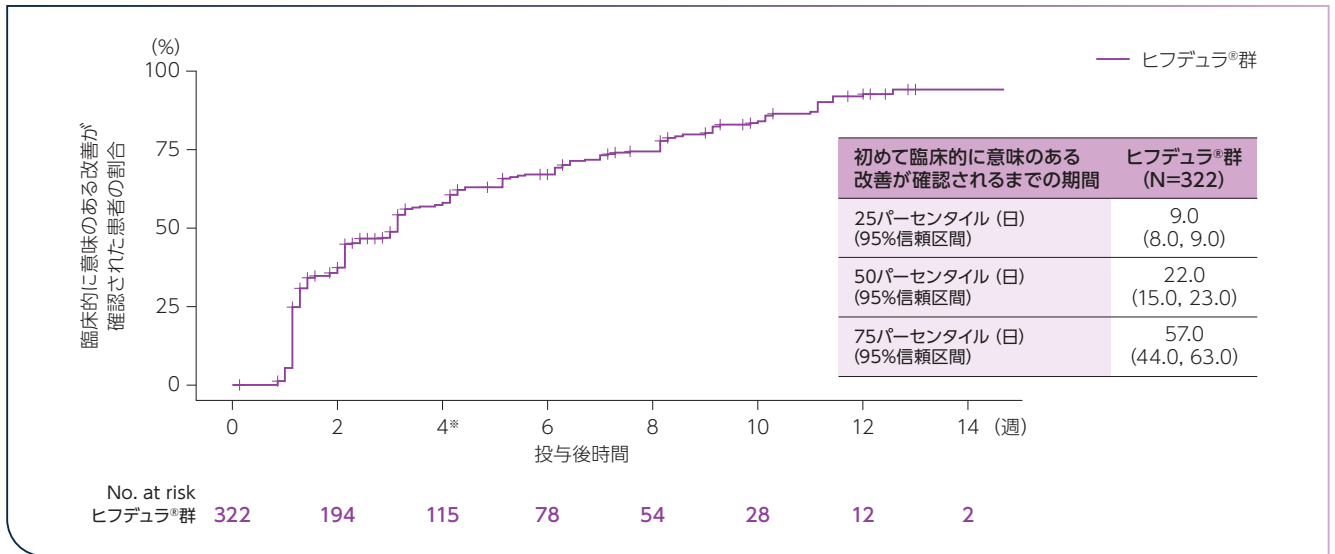
通常、成人には本剤1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を週1回皮下投与する。

## 副次評価項目

### ステージA期間中に初めて臨床的に意味のある改善が確認されるまでの期間

ステージAにおいて、初めて臨床的に意味のある改善が確認されるまでの期間(中央値)は22.0日(95%信頼区間:15.0, 23.0)でした。また、25%の患者ではヒフデユラ®の最初の投与から9日後に臨床的に意味のある改善が確認されました。

#### ■ ステージA期間中に初めて臨床的に意味のある改善が確認されるまでの期間



ステージA安全性解析対象集団

※ 投与4週目からステージAからステージBに移行する患者が認められた。

臨床的に意味のある改善は、ステージAベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上の改善、I-RODSスコアが4点以上の改善又は平均握力が8kPa以上の増加のいずれかを満たした場合と定義された。

開発の経緯

ヒフデユラ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する化学的知見

製剤学的事項

ヒフデユラ®の投与

取扱い上の注意

関連情報

主要文献

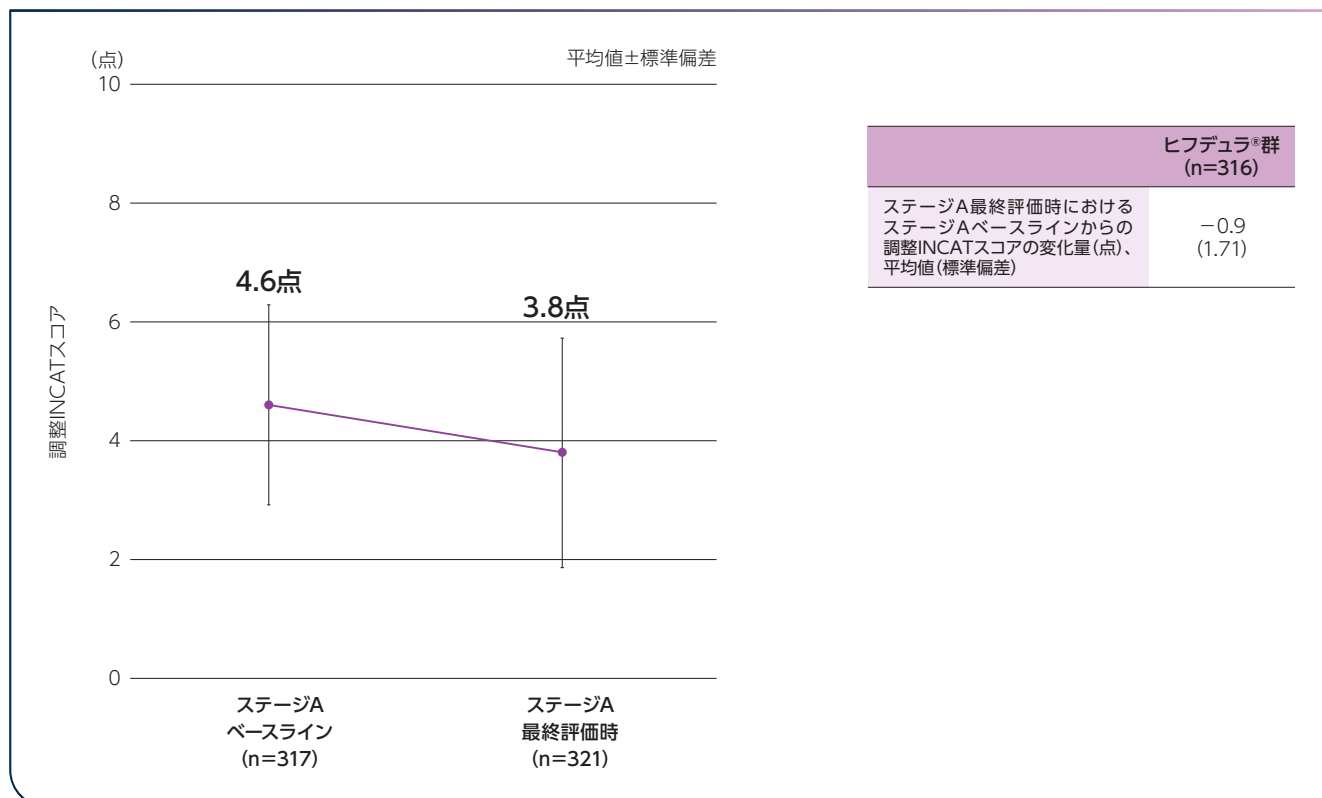
製造販売業者の名称及び住所

## 副次評価項目

### ステージAベースラインからの調整INCATスコアの変化量

ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからの調整INCATスコアの平均変化量(標準偏差)は-0.9点(1.71)でした。

#### ■ ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからの調整INCATスコアの変化及び変化量



#### ステージA安全性解析対象集団

INCATは、上肢と下肢の運動機能をそれぞれ0から5点で評価を行う。1点以上の改善があれば有意な改善と評価することができる。順位尺度であるためINCAT 1→2点の変化と、2→3点の変化とでは臨床的に同等の重みを持つわけではないことに注意が必要である。

#### 上肢の障害

0: 障害はない、1: 片側ないし両側の上肢の障害があるが、以下のいずれの上肢機能も損なわれていない(ジッパーの開閉とボタン掛け、洗髪と整髪、ナイフとフォークの使用(ナイフとフォークの習慣がない場合は、スプーンの使用)、小さな硬貨を扱う)、2: 片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのいずれかに影響があるが遂行できないものはない、3: 片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち1つないし2つが遂行できない、4: 片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち3つないしすべてが遂行できない、5: いずれの上肢でも目的を持った動きが不可能

#### 下肢の障害

0: 歩行障害はない、1: 歩行障害がある。しかし戸外で独歩可能、2: 戸外の歩行に日常的に片側のサポート(杖、松葉杖、1本の腕)を必要とする、3: 戸外の歩行に日常的に両側のサポート(2本杖、2本の松葉杖、歩行補助器、2本の腕の支持)を必要とする、4: 戸外の移動には日常的に車椅子が必要。しかし、助けがあれば立位や数歩の歩行が可能、5: 移動は車椅子に限定され、助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

#### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

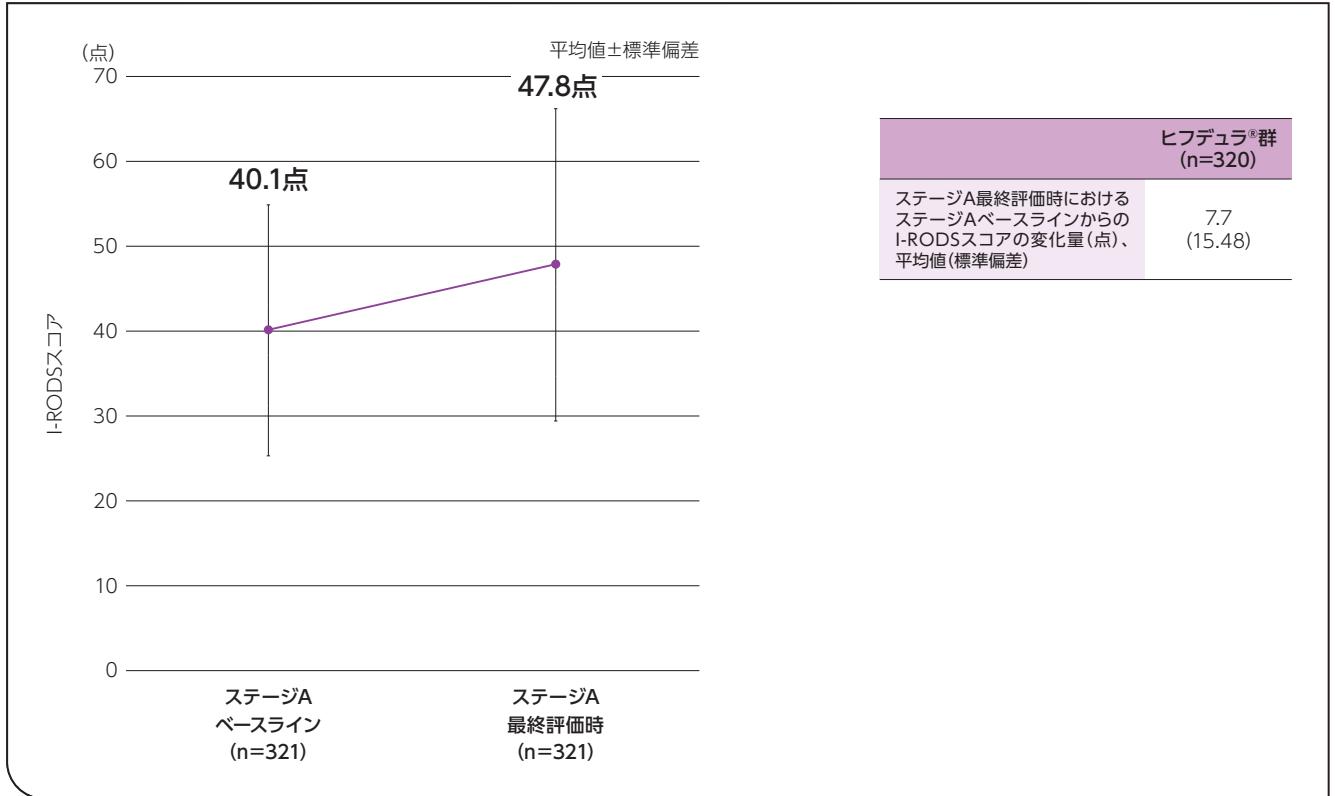
通常、成人には本剤1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を週1回皮下投与する。

## 副次評価項目

### ステージAベースラインからのI-RODSスコアの変化量

ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのI-RODSスコアの平均変化量(標準偏差)は7.7点(15.48)でした。

#### ■ ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのI-RODSスコアの変化及び変化量



#### ステージA安全性解析対象集団

I-RODSは、生活にかかわる24の簡単な質問について、患者自身が、0：できない、1：やや困難であるができる、2：簡単にできる、の3段階で回答する。得られた得点を合計し、ノモグラムを用いた百分率に変換して用いる。4%以上の変化があれば臨床的改善としてよい。

#### 評価項目 (24項目)

新聞/本を読む、食べる、自分の歯を磨く、上半身を洗う、トイレに座る、サンドイッチを作る、上半身の着衣、下半身を洗う、椅子を移動させる、錠のなかの鍵を回す、かかりつけ医へ通院、シャワーを浴びる、皿を洗う、ショッピングする、物をつかむ(ボールなど)、体をかがめて物をつかむ、階段一段を歩く、公共交通機関で移動する、歩いて障害物を避ける、1km未満の屋外歩行、[重たい物運び]かつ[降ろせる]、ダンス、数時間の起立、走る

I-RODS: Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

#### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

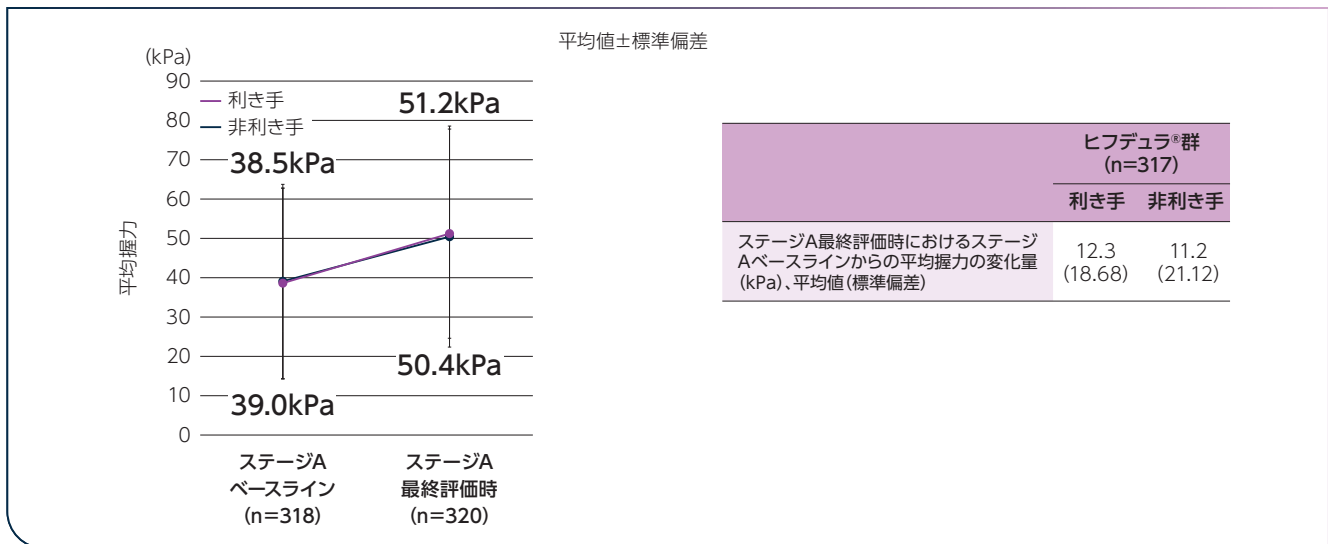


## 副次評価項目

### ステージAベースラインからの平均握力の変化量

ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからの平均握力の平均変化量(標準偏差)は、利き手で12.3kPa(18.68)、非利き手で11.2kPa(21.12)でした。

#### ■ ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからの平均握力の変化及び変化量



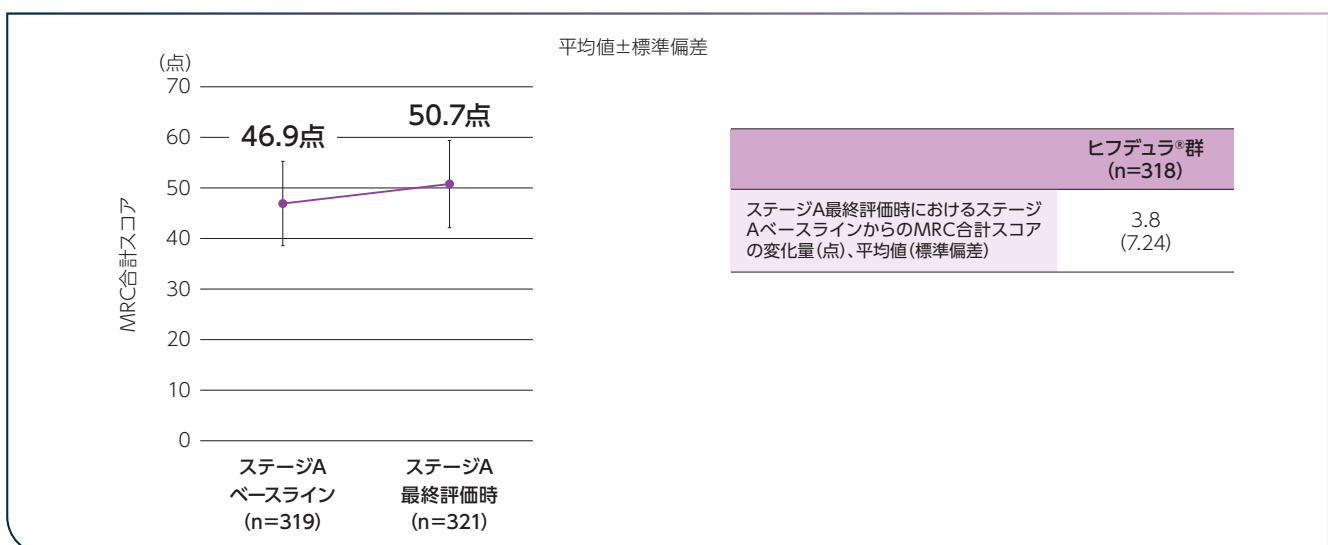
ステージA安全性解析対象集団  
握力は、8~14kPa以上の上昇があった場合、有意な改善とされる。

## 副次評価項目

### ステージAベースラインからのMRC合計スコアの変化量

ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのMRC合計スコアの平均変化量(標準偏差)は3.8点(7.24)でした。

#### ■ ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのMRC合計スコアの変化及び変化量



ステージA安全性解析対象集団  
MRC合計スコアは、肩関節外転、肘関節屈曲、手関節背屈、股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈に関して、両側で筋力テストを行い、0~5点の6段階で評価する。合計点で評価する。正常は60点である。2~4点以上の改善があれば、臨床的に有意な改善としてよい。  
MRC : Medical Research Council

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### ステージAベースラインからのTUGスコアの変化量

ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのTUGスコアの平均変化量(標準誤差)は-4.3秒(0.83)でした。

ステージA安全性解析対象集団

TUGスコアは、歩行機能の指標として用いられる。患者を椅子に座らせて、3m先まで往復し、椅子に座るまでの時間を計測する。臨床的に有意な改善の指標について、CIDPIにおけるデータはない。  
TUG : timed up and go

## 副次評価項目

### ステージAベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの変化量

ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの平均変化量(標準誤差)は10.7点(1.34)でした。

ステージA安全性解析対象集団

EQ-5D-5Lは、QOLの評価方法であり、5つの項目(①移動の程度、②身の回りの管理、③普段の活動、④痛み・不快感、⑤不安・ふさぎ込み)について、それぞれ、患者自身が回答する記述式評価と、VASを用いた評価(EQ VAS)で構成されている。評価は5段階である。

EQ-5D-5L : EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire

VAS : visual analog scale

## ステージB

### 主要評価項目

#### ステージBベースラインから臨床的悪化(再発)が初めて認められるまでの期間

ステージBで臨床的悪化(再発)のイベントが初めて認められた90例\*のうち、31例(27.9%)がヒフデユラ®群、59例(53.6%)がプラセボ群でした。ヒフデユラ®群ではプラセボ群と比べ、再発率は有意に低く、ハザード比は0.394(95%信頼区間:0.253, 0.614;  $p < 0.0001$ 、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル)でした(検証的な解析結果)。

#### ■ ステージBベースラインから臨床的悪化(再発)が初めて認められるまでの期間のハザード比

	ヒフデユラ®群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)
臨床的悪化(再発)が認められた患者、例数(%)	31(27.9)	59(53.6)
臨床的悪化(再発)が初めて認められるまでの期間(日)、中央値(95%信頼区間)	未到達(算出せず、算出せず)	140.0(75.0, 算出せず)
vsプラセボ群	ハザード比(95%信頼区間)	
	0.394(0.253, 0.614)	
	検証的解析結果によるp値	
	$p < 0.0001$	

mITT集団

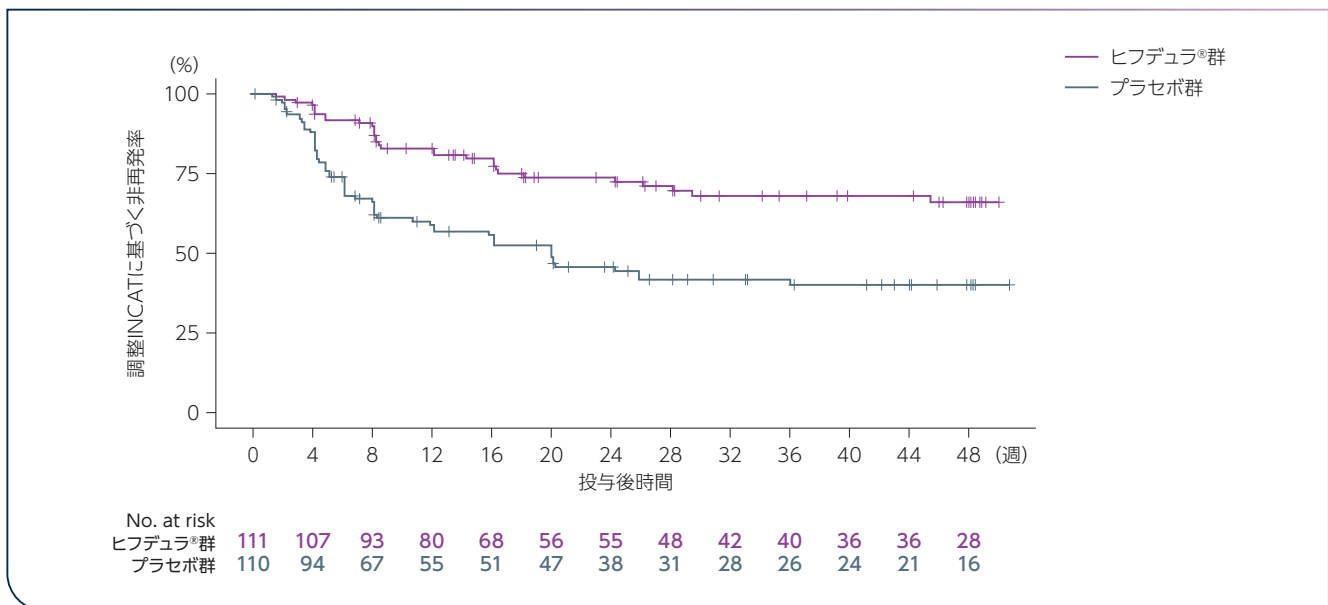
投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル

層別因子：ステージA期間中の調整INCATスコア(減少なし、又は1点以上減少)、CIDPの直近6ヵ月以内の前治療歴[スクリーニング前6ヵ月以内の免疫グロブリン療法(IVIg又はSCIg)治療歴あり、スクリーニング前6ヵ月以内の副腎皮質ステロイド薬治療歴あり、又は未治療]

\* 主要評価項目の解析に必要な88例と、88例目の発現から最後の患者の最終来院までに発現した2例

また、臨床的悪化(再発)の割合の推定値は、24週時においてヒフデユラ®群で26.2%(95%信頼区間：18.6, 36.2)、プラセボ群で54.3%(95%信頼区間：44.8, 64.4)であり、48週時においてヒフデユラ®群で34.0%(95%信頼区間：24.9, 45.2)、プラセボ群で59.8%(95%信頼区間：50.0, 69.9)でした。

#### ■ ステージBベースラインから臨床的悪化(再発)が初めて認められるまでの期間



mITT集団

臨床的悪化(再発)は、ステージBベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上悪化した場合と定義された。なお、連続する2回の来院で、ステージBベースラインに比べて調整INCATスコア1点の増加が確認される必要があった。2点以上の悪化が認められた場合は、確認は不要とした。

INCAT：Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

#### 6. 用法及び用量(抜粋) (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎)

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

## 副次評価項目

### 前治療歴別のステージBベースラインから臨床的悪化(再発)が初めて認められるまでの期間<サブグループ解析>

前治療歴別のステージBで臨床的悪化(再発)が初めて認められた割合は、ヒフデュラ®群のうち免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) 群で48例中14例 (29.2%)、副腎皮質ステロイド薬群で24例中5例 (20.8%)、未治療群で39例中12例 (30.8%)、プラセボ群のうち免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) 群で48例中28例 (58.3%)、副腎皮質ステロイド薬群で23例中15例 (65.2%)、未治療群で39例中16例 (41.0%) でした。

### ■ 前治療歴別のステージBベースラインから臨床的悪化(再発)が初めて認められるまでの期間のハザード比<サブグループ解析>

前治療歴	免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) 群		副腎皮質ステロイド薬群		未治療群			
	ヒフデュラ®群 (N=48)	プラセボ群 (N=48)	ヒフデュラ®群 (N=24)	プラセボ群 (N=23)	ヒフデュラ®群 (N=39)	プラセボ群 (N=39)		
ステージBの治療群								
臨床的悪化(再発)が認められた患者、例数 (%)	14 (29.2)	28 (58.3)	5 (20.8)	15 (65.2)	12 (30.8)	16 (41.0)		
vsプラセボ群	ハザード比 (95%信頼区間)		0.296 (0.153, 0.571)		0.291 (0.105, 0.806)		0.722 (0.341, 1.529)	
	名目上のp値		0.0003		0.0175		0.3951	

mITT集団

投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル

層別因子：ステージA期間中の調整INCATスコア (減少なし、又は1点以上減少)、CIDPの直近6ヵ月以内の前治療歴 [スクリーニング前6ヵ月以内の免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) 治療歴あり、スクリーニング前6ヵ月以内の副腎皮質ステロイド薬治療歴あり、又は未治療]

臨床的悪化(再発)は、ステージBベースラインと比べて調整INCATスコアが1点以上悪化した場合と定義された。なお、連続する2回の来院で、ステージBベースラインに比べて調整INCATスコア1点の増加が確認される必要があった。2点以上の悪化が認められた場合は、確認は不要とした。

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

### CIDPの疾患進行までの期間

CIDPの疾患進行までの期間(中央値)は、ヒフデュラ®群で未到達(95%信頼区間: 247.0, 算出せず)、プラセボ群で85日(95%信頼区間: 50.0, 253.0)でした。ヒフデュラ®群でプラセボ群と比べ、CIDPの疾患進行までの期間は有意に長く、ハザード比は0.537(95%信頼区間: 0.354, 0.814; 名目上のp値=0.0034、投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル)でした。

### ■ CIDPの疾患進行までの期間

		ヒフデュラ®群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)
CIDPの疾患進行までの期間(日)、中央値(95%信頼区間)		未到達(247.0, 算出せず)	85(50.0, 253.0)
vsプラセボ群	ハザード比(95%信頼区間)	0.537(0.354, 0.814)	
	名目上のp値	0.0034	

mITT集団

投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル

層別因子: ステージA期間中の調整INCATスコア(減少なし、又は1点以上減少)、CIDPの直近6ヵ月以内の前治療歴[スクリーニング前6ヵ月以内の免疫グロブリン療法(IVIg又はSCIg)治療歴あり、スクリーニング前6ヵ月以内の副腎皮質ステロイド薬治療歴あり、又は未治療]

CIDPの疾患進行までの期間は、ステージBの治療薬の初回投与を起点とし、I-RODSスコアがステージBベースラインと比べ、初めて4点以上悪化するまでの期間と定義された。

また、CIDP疾患進行率のKaplan-Meier推定値は、24週時においてヒフデュラ®群で36.7%(95%信頼区間: 27.7, 47.5)、プラセボ群で56.8%(95%信頼区間: 46.9, 67.2)、48週時においてヒフデュラ®群で44.9%(95%信頼区間: 34.3, 57.0)、プラセボ群で62.6%(95%信頼区間: 51.9, 73.3)と推定されました。

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

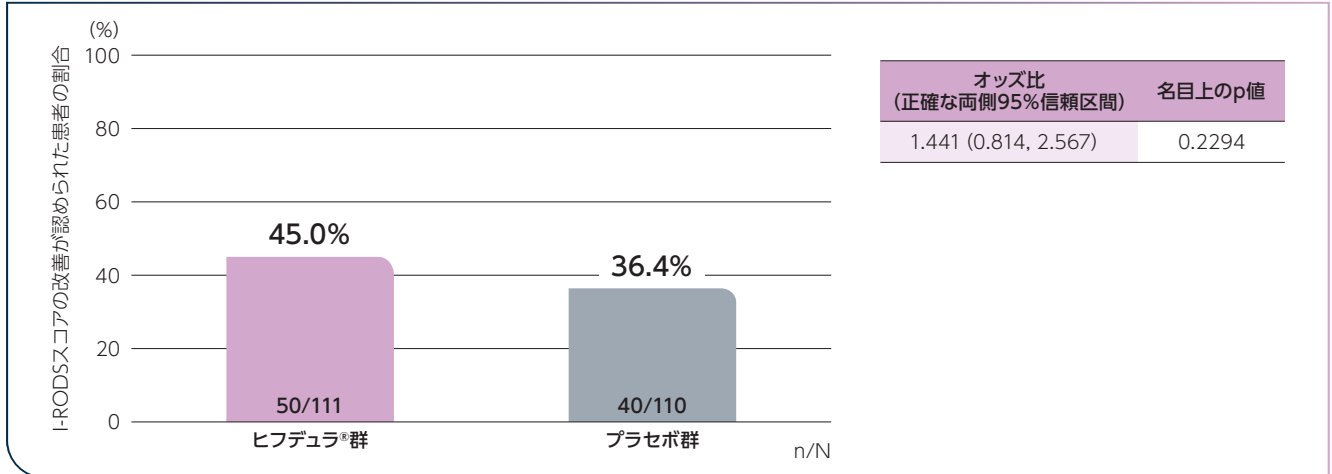
通常、成人には本剤1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を週1回皮下投与する。

## 副次評価項目

### ステージBベースラインから48週までにI-RODSスコアの改善が認められた患者の割合

ステージBベースラインから48週までにI-RODSスコアの改善が認められた患者の割合は、ヒフデユラ®群で45.0%、プラセボ群で36.4%であり、プラセボ群に対するヒフデユラ®群のオッズ比は1.441 (正確な両側95%信頼区間: 0.814, 2.567; 名目上のp値=0.2294、投与群を固定効果とした正確なロジスティック回帰分析)でした。

#### ■ ステージBベースラインから48週までにI-RODSスコアの改善が認められた患者の割合



mITT集団

投与群を固定効果とした正確なロジスティック回帰分析

層別因子: ステージA期間中の調整INCATスコア (減少なし、又は1点以上減少)、CIDPの直近6ヵ月以内の前治療歴 [スクリーニング前6ヵ月以内の免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg) 治療歴あり、スクリーニング前6ヵ月以内の副腎皮質ステロイド薬治療歴あり、又は未治療]

I-RODSスコアの改善は、ステージB期間中に少なくとも1回以上、I-RODSスコアが4点以上改善した患者と定義した。

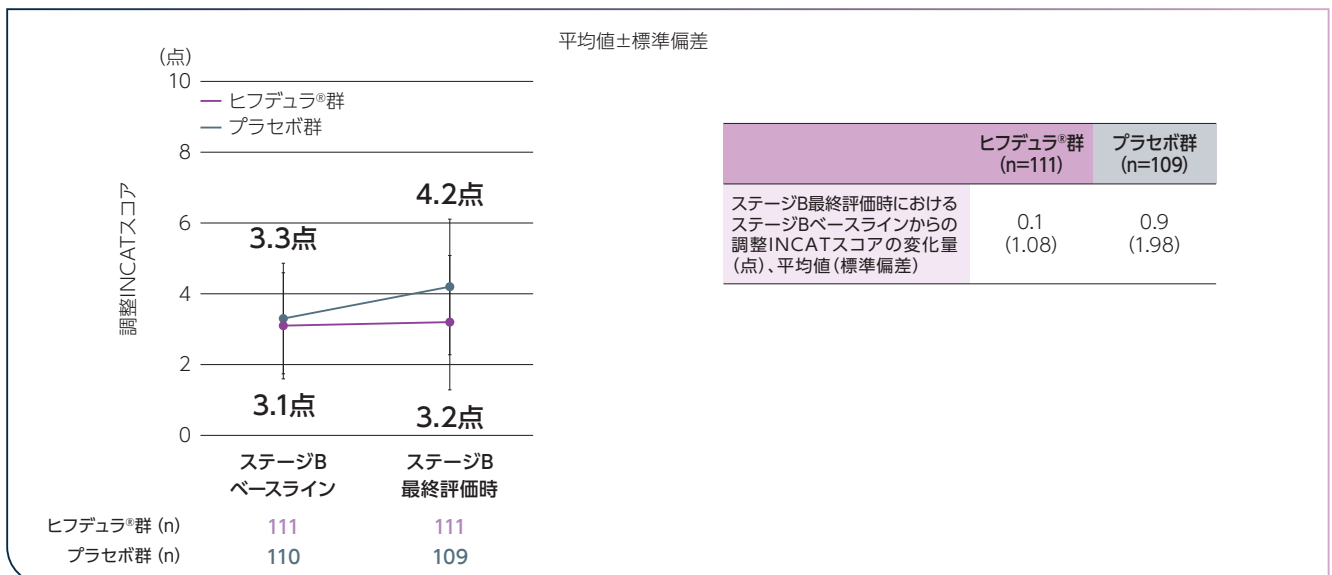
I-RODS: Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

## 副次評価項目

### ステージBベースラインからの調整INCATスコアの変化量

ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからの調整INCATスコアの平均変化量 (標準偏差) は、ヒフデユラ®群で0.1点 (1.08)、プラセボ群で0.9点 (1.98) でした。

#### ■ ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからの調整INCATスコアの変化及び変化量



mITT集団

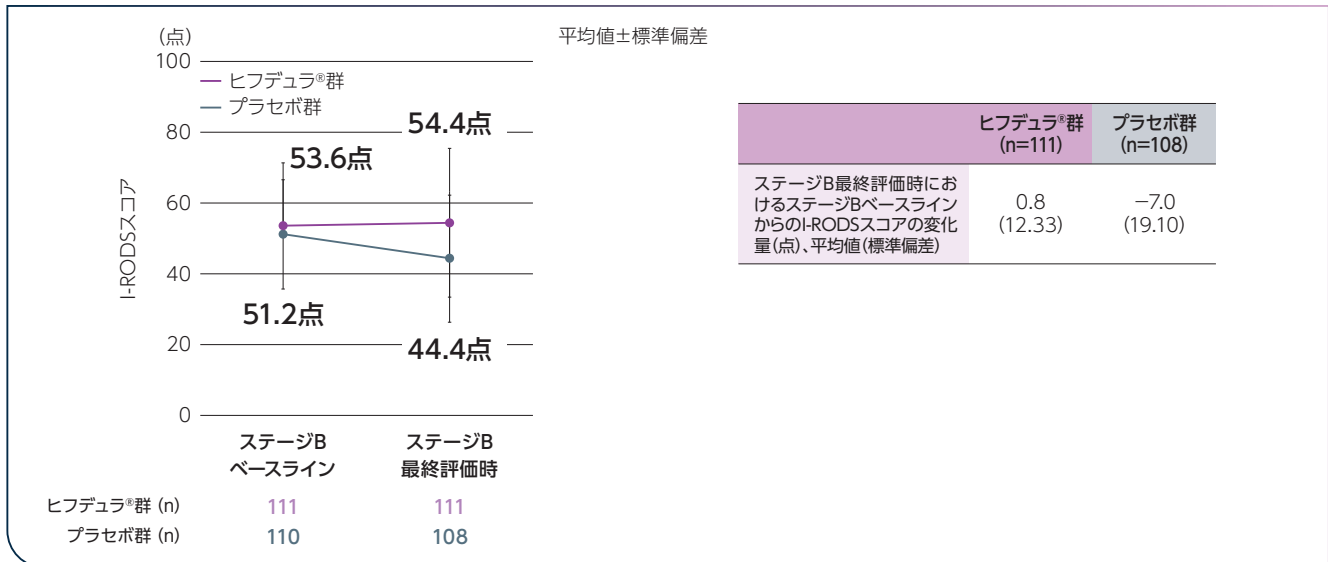
INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

## 副次評価項目

### ステージBベースラインからのI-RODSスコアの変化量

ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからのI-RODSスコアの平均変化量(標準偏差)は、ヒフデュラ®群で0.8点(12.33)、プラセボ群で-7.0点(19.10)でした。

#### ■ ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからのI-RODSスコアの変化及び変化量



mITT集団

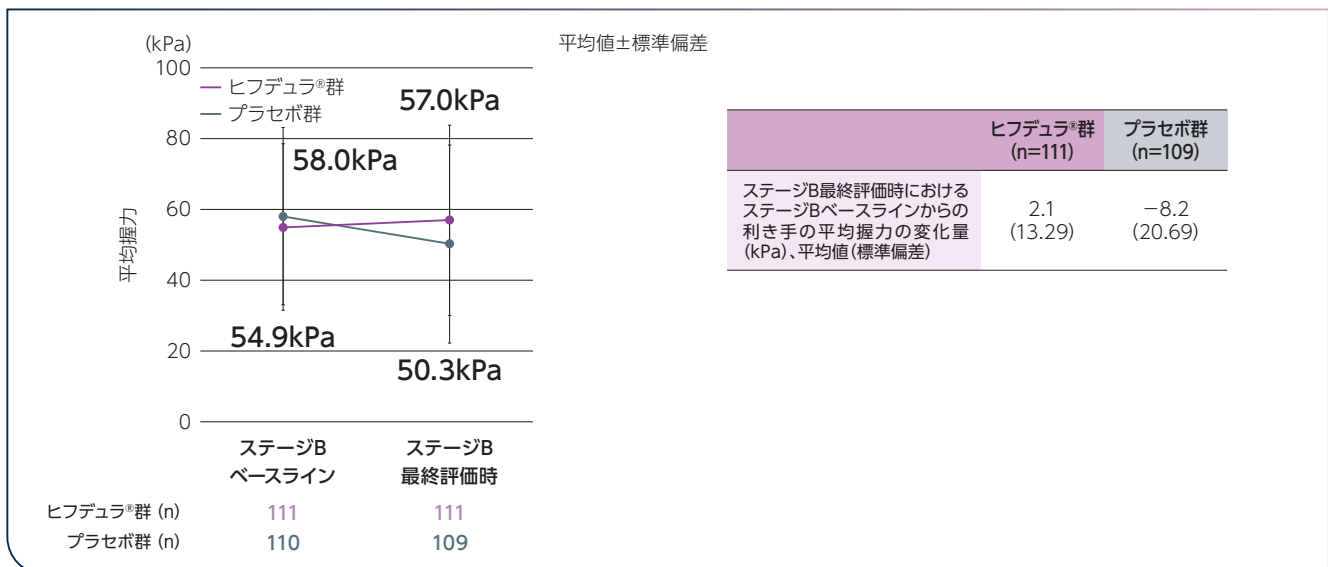
I-RODS: Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

## 副次評価項目

### ステージBベースラインからの平均握力の変化量

ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからの平均握力の平均変化量(標準偏差)は、ヒフデュラ®群の利き手で2.1kPa(13.29)、非利き手で2.0kPa(17.33)、プラセボ群の利き手で-8.2kPa(20.69)、非利き手で-6.9kPa(21.30)でした。

#### ■ ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからの利き手の平均握力の変化及び変化量



mITT集団

#### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

# 臨床成績

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

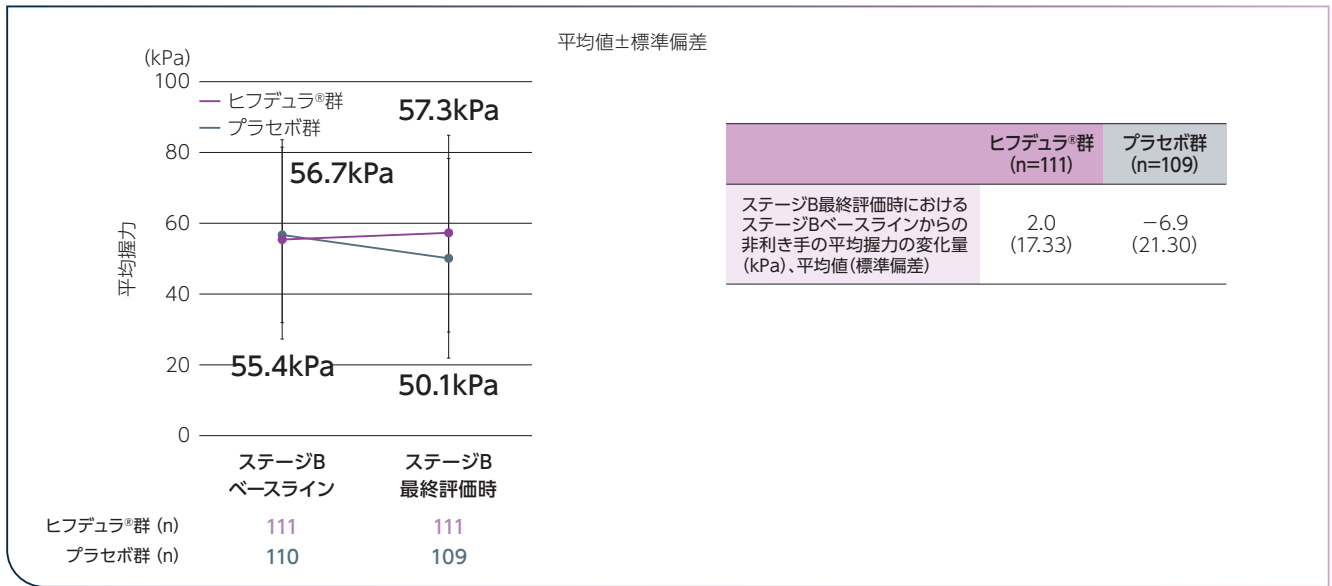
取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## ■ ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからの非利き手の平均握力の変化及び変化量



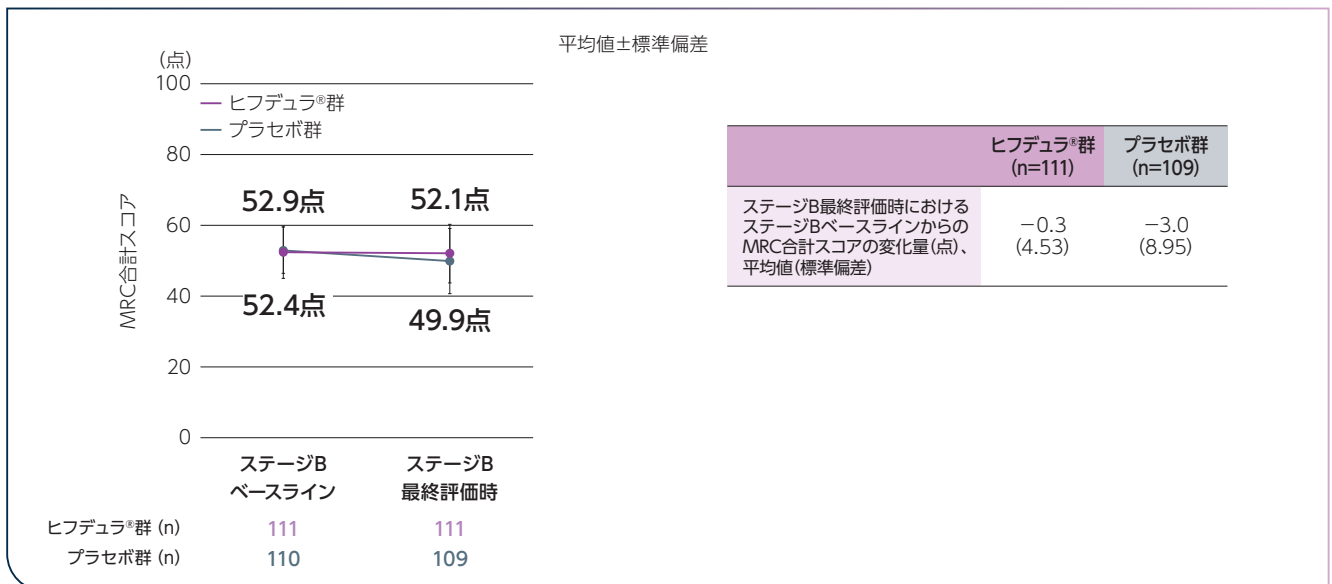
mITT集団

## 副次評価項目

### ステージBベースラインからのMRC合計スコアの変化量

ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからのMRC合計スコアの平均変化量 (標準偏差) は、ヒフデュラ®群で-0.3点 (4.53)、プラセボ群で-3.0点 (8.95) でした。

## ■ ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからのMRC合計スコアの変化及び変化量



mITT集団

MRC : Medical Research Council



## 副次評価項目

### ステージBベースラインからのTUGスコアの変化量

ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからのTUGスコアの平均変化量(標準誤差)は、ヒフデュラ®群で0.8秒(0.36)、プラセボ群で1.9秒(0.60)でした。

mITT集団  
TUG: timed up and go

## 副次評価項目

### ステージBベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの変化量

ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの平均変化量(標準誤差)は、ヒフデュラ®群で0.5点(1.77)、プラセボ群で-10.2点(2.47)でした。

ステージB安全性解析対象集団  
EQ-5D-5L: EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire  
VAS: visual analog scale

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

#### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

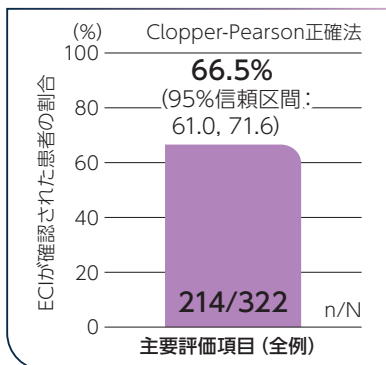
## 事後解析

本データは事後解析であるが、INCATは順序尺度であり、線形尺度では無いことから、CIDPの障害スコアの変化を適切に情報提供することを目的として掲載する。

### ステージAレスポnderにおけるINCAT下肢の障害スコアの変化(事後解析)

ステージAレスポnderにおけるINCAT下肢の障害スコアの変化は、右表のとおりでした。

#### ■ ステージA期間中にECIが確認された患者の割合



#### ■ ステージAレスポnderにおけるINCAT下肢の障害スコアの変化(事後解析)

		ステージA終了後のINCAT下肢の障害スコア			
		4-5	3	2	0-1
ステージA開始前のINCAT下肢の障害スコア	4-5 N=22	n=9	n=4	n=4	n=5
	3 N=38	n=0	n=19	n=13	n=6
	2 N=81	n=0	n=0	n=41	n=40
	0-1 N=78	n=0	n=0	n=1	n=77

ステージA安全性解析対象集団

【リミテーション】本解析は事後解析であり、多重性が制御されていない検出力のない特殊な記述的補足分析でありサンプル数も少ないため、データの解釈には注意が必要であり、結論を導くことはできない。

レスポnderは、4回の皮下投与後に2回連続した来院で、調整INCATスコアがステージAベースラインから改善(1点以上の減少)した患者、又は導入期間中にI-RODS又は平均握力が悪化した患者で、ステージA中に同パラメータが改善(I-RODSスコアが4点以上改善又は平均握力が8kPa以上増加)した患者と定義した。

INCATは順序尺度であり、線形尺度ではないため、INCAT1→2点の変化と、2→3点の変化とでは臨床的に同等の重みを持つわけではないことに注意が必要である。

### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

本データは事後解析であるが、典型的CIDP又はCIDPバリエーション別のCIDPの障害スコアの変化を適切に情報提供することを目的として掲載する。

## ステージA及びステージBにおける典型的CIDP又は非典型的CIDP別の調整INCATスコアの変化量(サブグループ解析)(事後解析)

ステージA及びステージBにおいて、典型的CIDP又は非典型的CIDP別の各ステージのベースラインからの調整INCATスコアの変化量は下表のとおりでした。

### ■ ステージAにおける典型的CIDP又は非典型的CIDP別の調整INCATスコアの変化量(サブグループ解析)(事後解析)

	典型的CIDP (n=268)	非典型的CIDP (n=54)			
		非対称型 (n=29)	遠位型 (n=20)	純粹運動型 (n=5)	全体 (n=54)
ステージAベースラインの調整INCATスコア(点)、 平均値(標準偏差)	4.7 (1.67) <sup>*1</sup>	4.1 (1.36)	4.0 (1.59)	4.2 (2.77)	4.1 (1.57)
ステージA最終評価時における ステージAベースラインからの 調整INCATスコアの変化量(点)、 平均値(標準偏差)	-1.0 (1.75) <sup>*2</sup>	-0.1 (1.35)	-0.6 (1.23)	0.0 (1.58)	-0.3 (1.32)

\*1 n=263

\*2 n=262

ステージA安全性解析対象集団

### ■ ステージBにおける典型的CIDP又は非典型的CIDP別の調整INCATスコアの変化量(サブグループ解析)(事後解析)

	典型的CIDP		非典型的CIDP							
	ヒフデユラ®群 (n=97)	プラセボ群 (n=95)	非対称型	遠位型		純粹運動型		全体		
ステージBの治療群	ヒフデユラ®群 (n=97)	プラセボ群 (n=95)	ヒフデユラ®群 (n=6)	プラセボ群 (n=7)	ヒフデユラ®群 (n=7)	プラセボ群 (n=7)	ヒフデユラ®群 (n=1)	プラセボ群 (n=1)	ヒフデユラ®群 (n=14)	プラセボ群 (n=15)
ステージBベースラインの調整INCATスコア(点)、 平均値(標準偏差)	3.1 (1.56)	3.4 (1.63)	2.7 (1.51)	3.0 (1.29)	3.3 (0.76)	2.7 (0.95)	4.0	2.0	3.1 (1.14)	2.8 (1.08)
ステージB最終評価時における ステージBベースラインからの 調整INCATスコアの変化量(点)、 平均値(標準偏差)	0.1 (1.14)	0.9 (2.07) <sup>*</sup>	0.2 (0.41)	0.7 (1.50)	0.3 (0.49)	0.7 (1.11)	-1.0	3.0	0.1 (0.53)	0.9 (1.36)

\* n=94

mITT集団

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱  
上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の  
名称  
及び  
住所

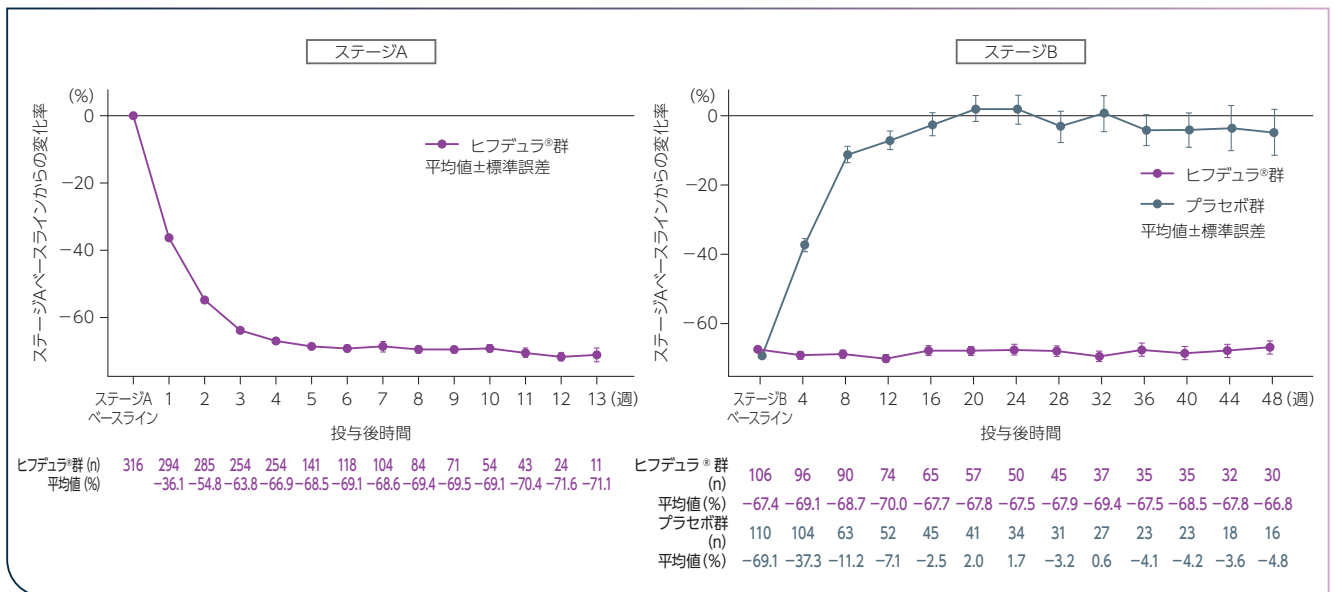
## 薬力学的作用

### 副次評価項目

#### ステージA期間中及びステージB期間中の血清中IgG(総IgG)濃度の変化率

ステージAにおいて、ヒフデユラ®を1週間間隔で投与した際の総IgG濃度の平均値(標準誤差)は、ベースラインで1300.1mg/dL(27.5)であり、ベースラインからの変化率の推移は下図のとおりでした。

#### ■ ステージAベースラインに対する総IgG濃度の変化率



開発の経緯

ヒフデユラ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

# 免疫原性

## 副次評価項目

### ステージA期間中及びステージB期間中にエフガルチギモドに対する抗薬物抗体 (ADA) 及びボルヒアルロニダーゼに対する抗体が認められた患者の割合

エフガルチギモドに対するADA及びボルヒアルロニダーゼに対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響を及ぼしませんでした。

ステージA期間中のエフガルチギモドに対するADAの発現割合は6.3%でした。

また、ボルヒアルロニダーゼに対する抗体の発現割合は14.2%でした。

ステージB期間中のエフガルチギモドに対するADAの発現割合は、ヒフデユラ®群で1.8%、プラセボ群で58.7%でした。

また、ボルヒアルロニダーゼに対する抗体の発現割合は、ヒフデユラ®群で46.8%、プラセボ群で29.4%でした。

## 副次評価項目

### ステージA期間中及びステージB期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の有無及びボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体の抗体価

エフガルチギモドに対する中和抗体及びボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響を及ぼしませんでした。

ステージA期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は0.3%でした。

また、ボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体は検出されませんでした。

ステージB期間中のエフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は、ヒフデユラ®群で未検出、プラセボ群で11.9%でした。

また、ボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体は、ヒフデユラ®群及びプラセボ群で検出されませんでした。

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

#### 6. 用法及び用量 (抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

## 安全性評価

### 副次評価項目

#### 有害事象

- 有害事象はステージAのヒフデユラ®群で322例中204例(63.4%)、ステージBのヒフデユラ®群で111例中71例(64.0%)、プラセボ群で110例中62例(56.4%)に認められました。
- 主な有害事象(いずれかの群で5%以上に発現)は、次頁の表のとおりでした。
- 重篤な有害事象は、ステージAのヒフデユラ®群で21例(CIDPが14例、COVID-19、心停止・COVID-19の疑い、COVID-19肺炎、尿路結石、四肢不全麻痺、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、皮膚有棘細胞癌が各1例)、ステージBのヒフデユラ®群で6例(前立腺癌、移行上皮癌・尿道狭窄・膀胱ポリープ、胆石症、足骨折、脳振盪、COVID-19肺炎が各1例)、ステージBのプラセボ群で6例(片耳難聴、虫垂炎、脂肪腫、CIDP、肺炎・脱水、膜性糸球体腎炎が各1例)に認められました。
- 投与中止に至った有害事象は、ステージAのヒフデユラ®群で22例(CIDPが15例、COVID-19、心停止、そう痒症、COVID-19肺炎、四肢不全麻痺、筋力低下、注射部位発疹が各1例)、ステージBのヒフデユラ®群で3例(前立腺癌、移行上皮癌、COVID-19肺炎が各1例)、ステージBのプラセボ群で1例(肺炎)に認められました。
- 本試験中に3例の死亡が報告され、ステージAの2例(心停止、CIDPが各1例)は治験責任医師によって治験薬との関連が否定され、ステージBのプラセボ群の1例(肺炎)は治験責任医師によって治験薬との関連が否定できないと判断されました。

#### 有害事象の概要

	ステージA ヒフデユラ®群 (N=322)	ステージB	
		ヒフデユラ®群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)
全有害事象	204(63.4)	71(64.0)	62(56.4)
重篤な有害事象	21(6.5)	6(5.4)	6(5.5)
Grade3以上の有害事象	25(7.8)	7(6.3)	7(6.4)
注射部位反応	62(19.3)	16(14.4)	7(6.4)
投与中止に至った有害事象	22(6.8)	3(2.7)	1(0.9)
死亡に至った有害事象	2(0.6)	0	1(0.9)

例数(%)

有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与の28日後までに発現した有害事象と定義した。

重症度判定にはCTCAE v5.0を使用

## ■ 主な有害事象(いずれかの群で5%以上に発現)

	ステージA ヒフデユラ®群 (N=322)	ステージB	
		ヒフデユラ®群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)
全有害事象	204(63.4)	71(64.0)	62(56.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	81(25.2)	24(21.6)	13(11.8)
注射部位内出血	4(1.2)	6(5.4)	1(0.9)
注射部位紅斑	33(10.2)	6(5.4)	0
感染症および寄生虫症	44(13.7)	35(31.5)	37(33.6)
COVID-19	7(2.2)	19(17.1)	14(12.7)
上気道感染	11(3.4)	2(1.8)	11(10.0)
神経系障害	45(14.0)	8(7.2)	10(9.1)
CIDP	17(5.3)	1(0.9)	1(0.9)
頭痛	16(5.0)	4(3.6)	2(1.8)

例数(%)

有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与の28日後までに発現した有害事象と定義した。

MedDRA version 25.1

## 副次評価項目

### 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現

血清アルブミン濃度の平均値(標準偏差)は、ベースラインで45.260g/L(3.5113)であり、ステージA最終評価時で50.681g/L(4.6583)、ステージBの12週時においてヒフデユラ®群で52.825g/L(3.5623)、プラセボ群で45.816g/L(3.3334)でした。

### ■ ステージA最終評価時における血清アルブミン濃度

		ステージA ヒフデユラ®群(N=322)
血清アルブミン濃度(g/L)	ステージAベースライン、平均値(標準偏差)	45.260(3.5113) n=304
	ステージA最終評価時、平均値(標準偏差)	50.681(4.6583) n=293

### ■ ステージBの12週時における血清アルブミン濃度

		ステージB	
		ヒフデユラ®群(N=111)	プラセボ群(N=110)
血清アルブミン濃度(g/L)	ステージBベースライン、平均値(標準偏差)	51.570(4.3651) n=99	51.673(3.7736) n=101
	ステージBの12週時、平均値(標準偏差)	52.825(3.5623) n=73	45.816(3.3334) n=49

### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

## 自己投与

### 事後解析

本データは事後解析であるが、自己投与の実施可能性について適切に情報提供することを目的として掲載する。

#### 自己投与が可能と判断された患者の割合(事後解析)

ARGX-113-1802試験中、自己投与のトレーニングを受けた104例(93.7%)の患者うち、78例(75.0%)がヒフデユラ®の自己投与可能と判断されました。

#### ■ トレーニング後、ヒフデユラ®の自己投与が可能と判断された患者

	ARGX-113-1802試験		
	n	全体からの割合	トレーニング実施者からの割合
全患者	111		
トレーニング実施	104	93.7%	
自己投与可能	78	70.3%	75.0%

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

#### 6. 用法及び用量(抜粋) (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎)

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

#### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

##### 8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

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



## 4. 国際共同第II相継続投与試験 (ARGX-113-1902) 24,37-42

24) 社内資料：免疫原性 (2024年12月承認、CTD2.7.2.4.1) (EFG90109)  
37) 社内資料：有害事象の解析 (2024年12月承認、CTD2.7.4.2.1) (EFG90112)  
38) 社内資料：自己投与 (2024年12月承認、CTD2.7.4.5.2.2) (EFG90113)  
39) 社内資料：審査報告書 (2024年12月承認)

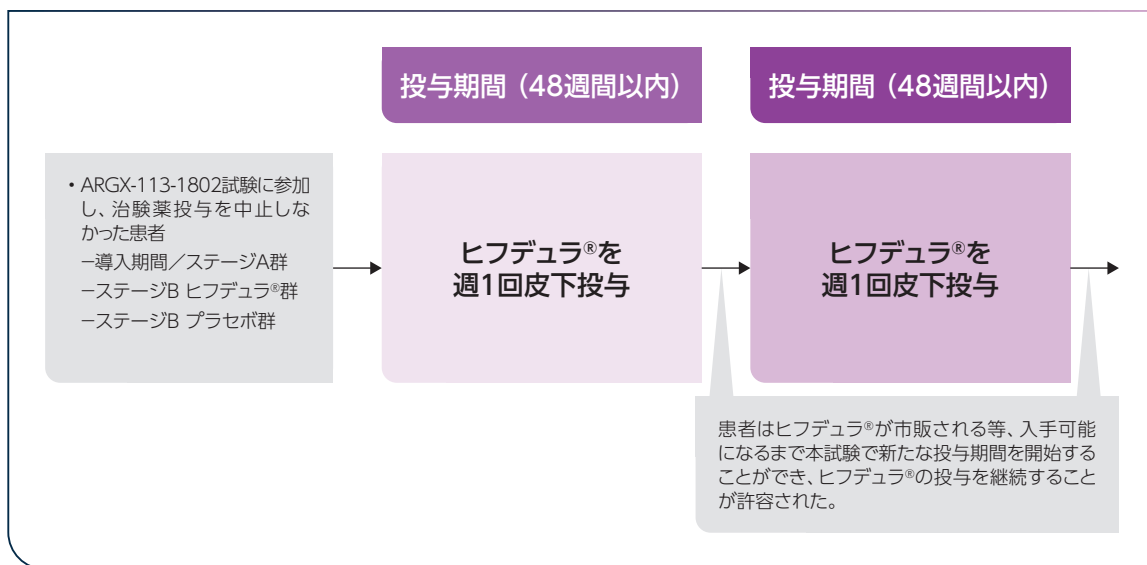
40) 社内資料：第II相試験 (ARGX-113-1902試験) (2024年12月承認、CTD2.7.6.2) (EFG90117)  
41) 社内資料：1902試験 (中間解析1) (2024年12月承認、CTD2.7.3.2.2) (EFG90111)

42) 社内資料：CIDP患者での薬力学的作用-1902試験 (2024年12月承認、CTD2.7.2.2.1.2) (EFG90118)

※ 本試験は実施中であり、1回目の中間解析 (中間解析1：試験概要、安全性及び有効性の結果は2023年6月15日、薬物動態、薬力学及び免疫原性の結果は2023年4月14日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載しています。

### 試験概要

目的	成人CIDP患者に対するヒフデユラ®の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する
試験デザイン	第II相、ARGX-113-1802試験の継続投与、長期、単群、非盲検、多施設共同 (日本を含む22か国の125施設)
対象	ARGX-113-1802試験に参加したCIDP患者228例*1 (日本人16例) (ARGX-113-1802試験終了時のフェーズ又は投与群 導入期間/ステージA群*2：29例、ステージB ヒフデユラ®群：99例、ステージB プラセボ群：100例)
主な選択基準	ARGX-113-1802試験に参加し、治験薬投与を中止しなかった成人CIDP患者は、本試験に移行可能とした
投与方法	ヒフデユラ® <sup>(注)</sup> を週1回皮下投与した。 任意参加のサブスタディでは、本試験で週1回投与を24週間以上完了し、12週間以上臨床状態が安定している患者には、ヒフデユラ®を2週に1回の頻度で投与することができ、また、2週に1回の頻度で24週間以上安定している場合は3週に1回の頻度で投与することができることとした。



注) ARGX-113-1902試験では2つの製剤が用いられ、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位のいずれかが投与された。

なお、エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 12,200単位は本邦未承認用量である。

※1 ARGX-113-1802試験からARGX-113-1902試験への移行が可能な228例のうち、226例 (99.1%) が移行した。その他2例が併用薬に関するプロトコル逸脱があったが移行した。

※2 導入期間又はステージA実施中に1802試験が終了し1902試験に移行した群

開発の経緯

ヒフデユラ®の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験  
毒性試験  
安全性薬理

有効成分に関する  
化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®の投与

取扱  
注意  
上の

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 評価項目

### 【主要評価項目】

- ・有害事象及び重篤な有害事象
- ・臨床的に重要な臨床検査値異常の発現

### 【副次評価項目】

- ・ベースラインからの調整INCATスコアの変化量の推移
- ・ベースラインからのI-RODSスコアの変化量の推移
- ・ベースラインからの平均握力の変化量の推移
- ・ベースラインからのMRC合計スコアの変化量の推移
- ・ベースラインからのTUGスコアの変化量の推移
- ・ベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの変化量の推移
- ・ARGX-113-1802試験ステージAベースラインからの血清中IgG(総IgG)濃度の変化の推移
- ・エフガルチギモドに対する抗薬物抗体(ADA)が認められた患者の割合
- ・エフガルチギモドに対する中和抗体の有無
- ・自己投与を行った患者の割合
- ・介護者が投与を行った患者の割合

## 解析方法

主要評価項目及び副次評価項目は記述統計量により要約した。

## 患者の内訳

安全性及び有効性のデータカットオフ日までに本試験に228例が登録され、このうち3例(1.3%)が試験完了、29例(12.7%)が試験から脱落、196例(86.0%)が試験実施中でした。また、37例(16.2%)が2回目の48週治療期間、10例(4.4%)が3回目の48週治療期間に該当しました。

CIDP : chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

EQ-5D-5L : EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

I-RODS : Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

MRC : Medical Research Council

TUG : timed up and go

VAS : visual analog scale

# 患者背景

## ■ 本試験のベースラインにおける患者背景

		ARGX-113-1802試験終了時のフェーズ又は投与群			全体集団 (N=228)
		導入期間/ ステージA群 (N=29)	ステージB ヒフデュラ®群 (N=99)	ステージB プラセボ群 (N=100)	
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	55.8(15.4)	54.3(12.9)	51.3(14.8)	53.2(14.1)
性別、例数(%)	男性	18(62.1)	61(61.6)	63(63.0)	142(62.3)
	女性	11(37.9)	38(38.4)	37(37.0)	86(37.7)
診断からの期間(年)	平均値(標準偏差)	7.7(9.8)	4.5(4.5)	4.4(4.6)	4.9(5.6)
CIDPの病型、例数(%)	典型的CIDP	26(89.7)	87(87.9)	86(86.0)	199(87.3)
	非典型的CIDP	3(10.3)	12(12.1)	14(14.0)	29(12.7)
	非対称型	1(3.4)	5(5.1)	7(7.0)	13(5.7)
	遠位優位型	1(3.4)	6(6.1)	6(6.0)	13(5.7)
	純粋運動型	1(3.4)	1(1.0)	1(1.0)	3(1.3)
CIDPの疾患経過、例数(%)	再発性	13(44.8)	45(45.5)	48(48.0)	106(46.5)
	進行性	16(55.2)	54(54.5)	52(52.0)	122(53.5)
CIDPの疾患活動性(CDAS)、例数(%)	2B-4	16(55.2)	34(34.3)	27(27.0)	77(33.8)
	5	13(44.8)	65(65.7)	73(73.0)	151(66.2)
CIDPの前治療歴、例数(%)	免疫グロブリン療法(IVIg 又はSCIg)	14(48.3)	46(46.5)	44(44.0)	104(45.6)
	副腎皮質ステロイド薬	6(20.7)	23(23.2)	22(22.0)	51(22.4)
	未治療	9(31.0)	30(30.3)	34(34.0)	73(32.0)
ステージAベースラインにおける INCATスコア(点)	平均値(標準偏差)	4.2(2.0) n=28	4.4(1.6) n=98	4.6(1.6) n=100	4.5(1.6) n=226
ステージAベースラインにおける I-RODSスコア(点)	平均値(標準偏差)	47.7(20.3) n=29	41.1(15.3) n=99	39.5(13.4) n=99	41.2(15.4) n=227
ステージAベースラインにおける利 き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	39.3(26.3) n=28	37.3(23.1) n=99	40.7(23.5) n=100	39.0(23.6) n=227
ステージAベースラインにおける非 利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	39.9(26.7) n=28	37.9(24.6) n=99	40.5(23.7) n=100	39.3(24.4) n=227
日本人患者、例数(%)		1(3.4)	8(8.1)	7(7.0)	16(7.0)

CDAS : CIDP Disease Activity Status

CIDP : chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

I-RODS : Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

IVIg : intravenous immunoglobulin : 経静脈的免疫グロブリン療法

SCIg : subcutaneous immunoglobulin : 経皮的免疫グロブリン療法

### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

開発の経緯

のヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

のヒフデュラ®  
の投与

取扱  
注意  
上の

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の  
住所  
名称

## 安全性評価 (2023年6月15日データカットオフ時点)

### 主要評価項目

#### 有害事象

- 有害事象は全体集団で228例中131例(57.5%)に認められました。
- 主な有害事象(全体集団で5%以上に発現)は、COVID-19が31例(13.6%)、上気道感染が14例(6.1%)でした。
- 重篤な有害事象は、全体集団で21例(CIDPが5例、転倒・挫傷、急性腎障害・尿路感染、肺炎、COVID-19・気管狭窄・創傷感染、COVID-19・無力症・転倒、事故・胸骨骨折・肋骨骨折・外傷性血腫、脳神経障害・痙攣発作、肝機能異常、兎径ヘルニア、橈骨骨折、COVID-19・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・心筋症、下肢骨折、心房細動、リンパ節炎、不安定狭心症、良性前立腺肥大症が各1例)に認められました。
- 投与中止に至った有害事象は、全体集団で9例(CIDPが4例、COVID-19、無力症・眼運動障害、脳神経障害、肝機能異常、リンパ節炎が各1例)に認められました。
- 本試験中に1例(CIDP)の死亡が報告され、治験責任医師によって治験薬との関連が否定できないと判断されました。

#### 有害事象の概要

	全体集団 (N=228)
全有害事象	131 (57.5)
重篤な有害事象	21 (9.2)
Grade3以上の有害事象	25 (11.0)
注射部位反応	22 (9.6)
投与中止に至った有害事象	9 (3.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)

例数 (%)  
有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与の28日後までに発現した有害事象と定義した。  
重症度判定にはCTCAE v5.0を使用

#### 主な有害事象 (全体集団で5%以上に発現)

	全体集団 (N=228)
全有害事象	131 (57.5)
感染症および寄生虫症	73 (32.0)
COVID-19	31 (13.6)
上気道感染	14 (6.1)

例数 (%)  
有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与の28日後までに発現した有害事象と定義した。  
MedDRA version 25.1

### 主要評価項目

#### 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の各パラメータで、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められませんでした。

また、バイタルサイン及び心電図パラメータにベースラインから臨床的に意味のある変化は認められませんでした。

#### 6. 用法及び用量 (抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

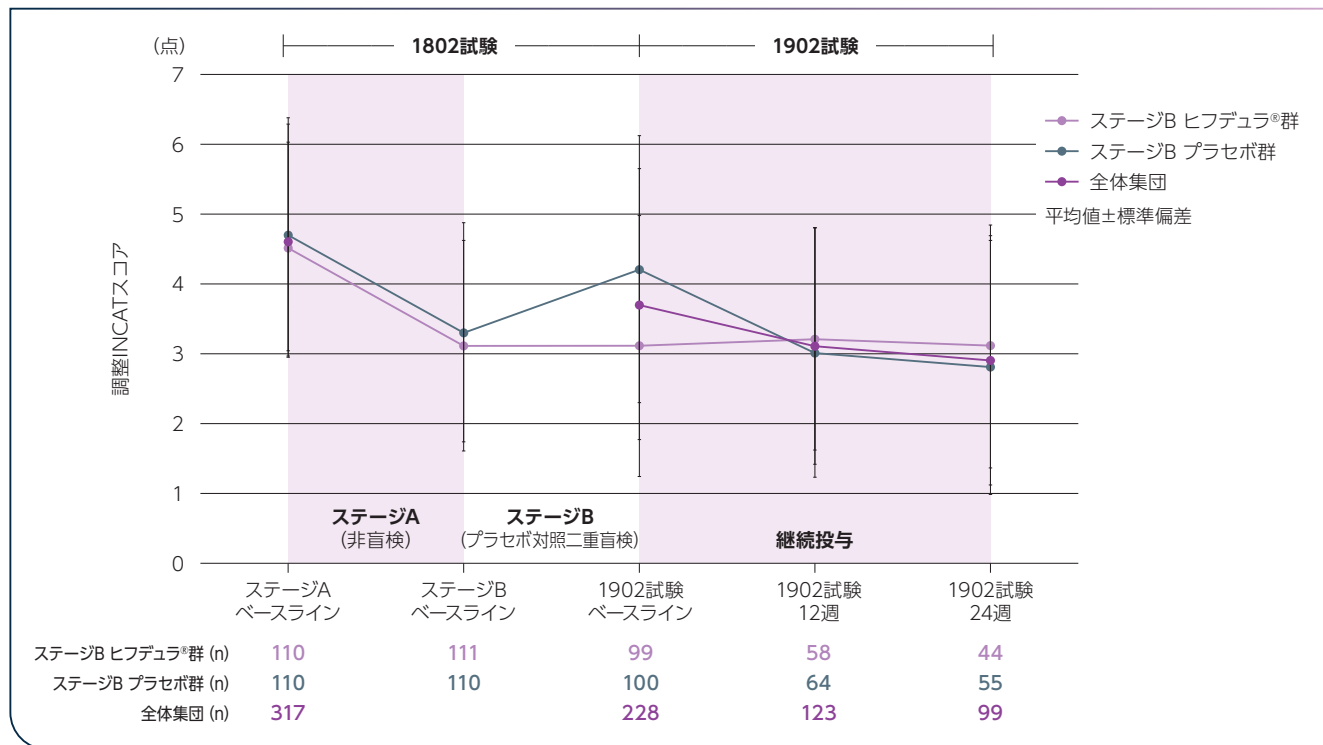
# 有効性評価(2023年6月15日データカットオフ時点)

## 副次評価項目

### ARGX-113-1802試験ベースラインからの調整INCATスコアの推移

ARGX-113-1802試験ベースラインからの調整INCATスコアは以下のような推移を示しました。

#### ■ ARGX-113-1802試験ベースラインからの調整INCATスコアの推移



有効性解析対象集団

- 開発の経緯
- ヒフデュラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- ヒフデュラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

# 臨床成績

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
包装  
注意

関連情報

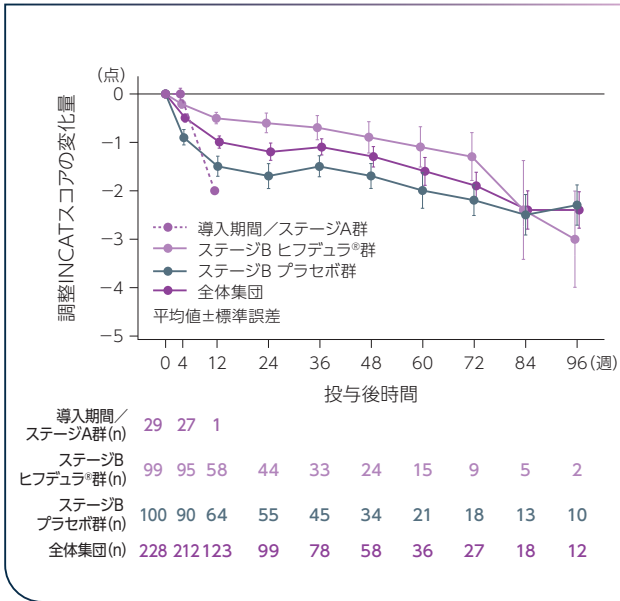
主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 副次評価項目

**ベースラインからの調整INCATスコアの変化量の推移**  
ベースラインからの調整INCATスコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

### ■ ベースラインからの調整INCATスコアの変化量の推移

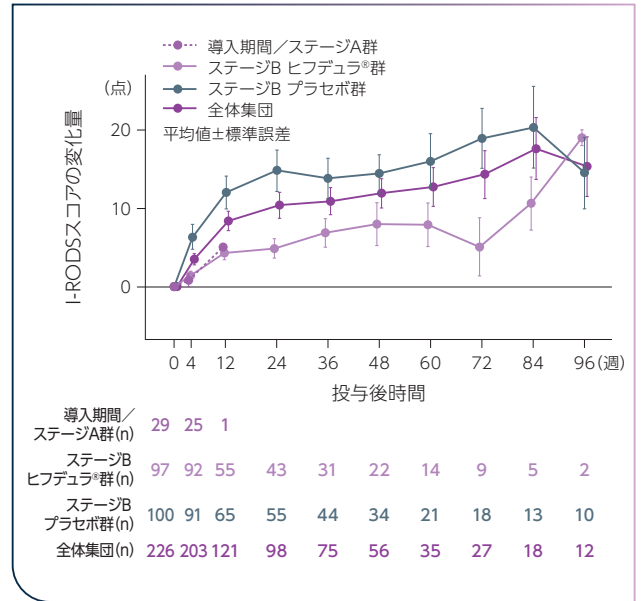


mITT集団  
INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

## 副次評価項目

**ベースラインからのI-RODSスコアの変化量の推移**  
ベースラインからのI-RODSスコアの変化量の推移は下図のとおりでした。

### ■ ベースラインからのI-RODSスコアの変化量の推移

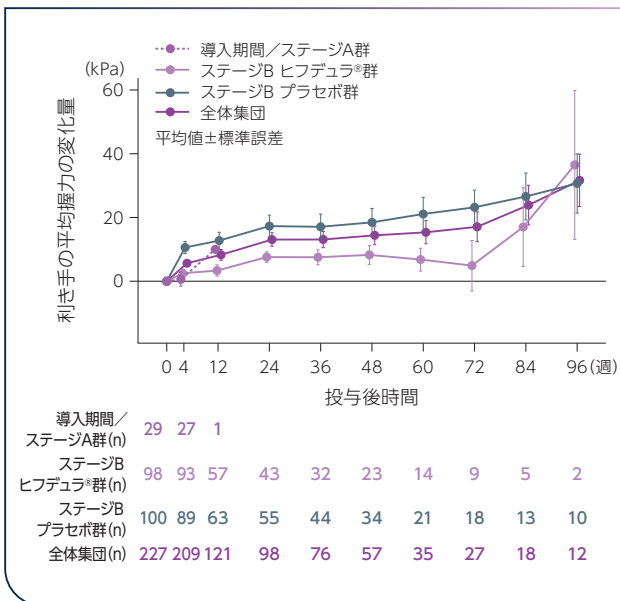


mITT集団  
I-RODS : Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale

## 副次評価項目

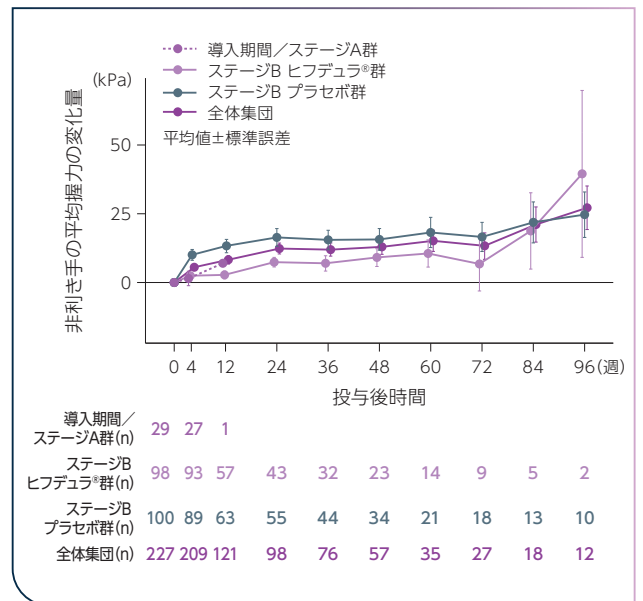
**ベースラインからの平均握力の変化量の推移**  
ベースラインからの利き手及び非利き手の平均握力の変化量の推移は下図のとおりでした。

### ■ ベースラインからの利き手の平均握力の変化量の推移



mITT集団

### ■ ベースラインからの非利き手の平均握力の変化量の推移



mITT集団

### 副次評価項目

#### ベースラインからのMRC合計スコアの変化量の推移

全体集団におけるMRC合計スコアのベースラインからの平均変化量(標準誤差)は、12週時で2.8点(0.46)、48週時で3.7点(0.74)でした。

MRC: Medical Research Council

### 副次評価項目

#### ベースラインからのTUGスコアの変化量の推移

全体集団におけるTUGスコアのベースラインからの平均変化量(標準誤差)は、12週時で-2.8秒(0.53)、48週時で-2.2秒(0.78)でした。

TUG: timed up and go

### 副次評価項目

#### ベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの変化量の推移

全体集団におけるベースラインからのEQ-5D-5L VASスコアの平均変化量(標準誤差)は、12週時で11.0点(1.95)、48週時で14.5点(2.88)でした。

EQ-5D-5L: EuroQol 5 dimensions and 5 levels health-related quality-of life questionnaire

VAS: visual analog scale

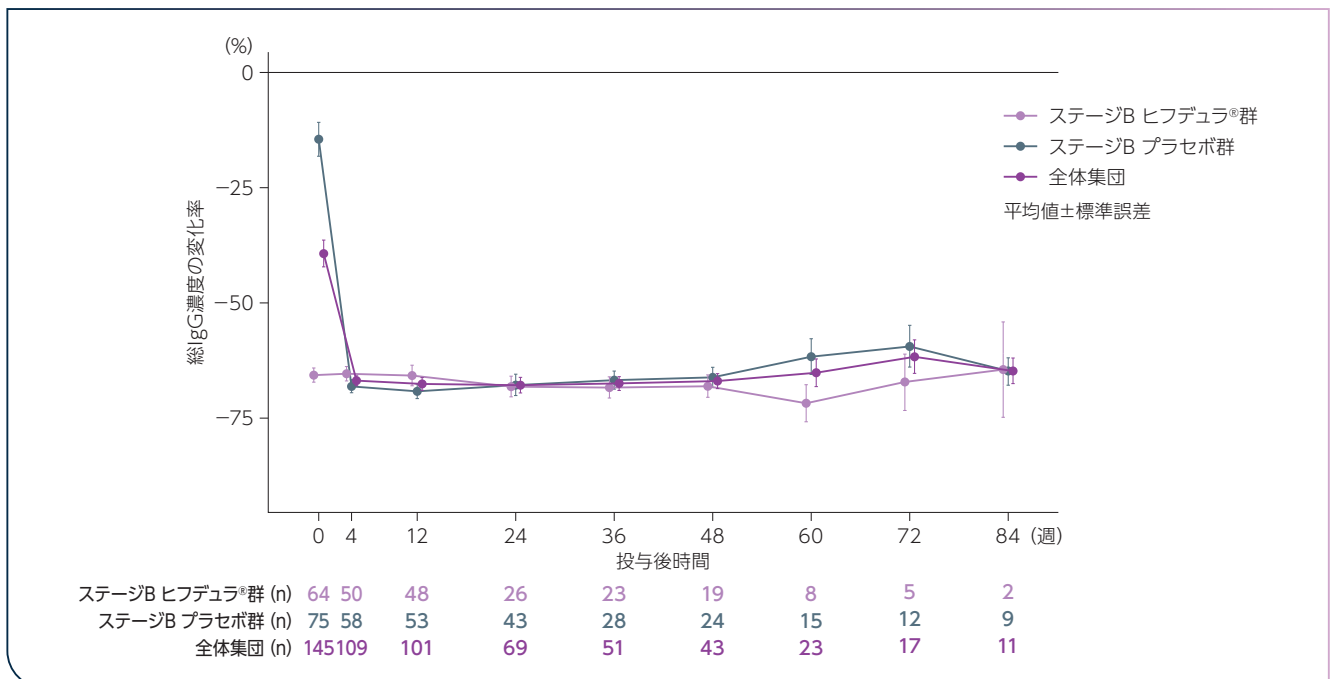
## 薬力学的作用(2023年4月14日データカットオフ時点)

### 副次評価項目

#### ARGX-113-1802試験ステージAベースラインからの血清中IgG(総IgG)濃度の変化の推移

ARGX-113-1802試験ステージAベースラインに対する総IgG濃度の変化率の推移は下図のとおりでした。

#### ■ ARGX-113-1802試験ステージAベースラインに対する総IgG濃度の変化率の推移



#### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 免疫原性(2023年4月14日データカットオフ時点)

### 副次評価項目

エフガルチギモドに対する抗薬物抗体(ADA)が認められた患者の割合

エフガルチギモドに対するADAの発現割合は2.6%でした。

### 副次評価項目

エフガルチギモドに対する中和抗体の有無

エフガルチギモドに対する中和抗体は検出されませんでした。

## 自己投与(2023年6月15日データカットオフ時点)

### 副次評価項目

自己投与を行った患者の割合及び介護者が投与を行った患者の割合

ARGX-113-1902試験において、166例の患者及び12名の介護者が自己投与/介護者投与のトレーニングを受け、そのうちの78例(47.0%)の患者及び9名(75.0%)の介護者がデータカットオフ時点で投与可能と判断されました。また自己投与/介護者投与が可能な患者の71.8%、介護者の66.7%は、1回のトレーニングで投与可能と判断されました。

ARGX-113-1902試験のデータカットオフ時点でのヒフデユラ®総投与回数のうち、37.1%は自己投与で、6.2%は介護者による投与でした。

### ■ トレーニング後、ヒフデユラ®の自己投与が可能と判断された患者及び介護者

	ARGX-113-1902試験(2023年6月15日データカットオフ時点)					
	患者			介護者		
	n	トレーニング実施者 からの割合	自己投与可能 からの割合	n	トレーニング実施者 からの割合	介護者投与可能 からの割合
全患者	228			-		
トレーニング実施	166			12		
投与可能	78	47.0%		9	75.0%	
うち1回目投与可能	56	33.7%	71.8%	6	50.0%	66.7%

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

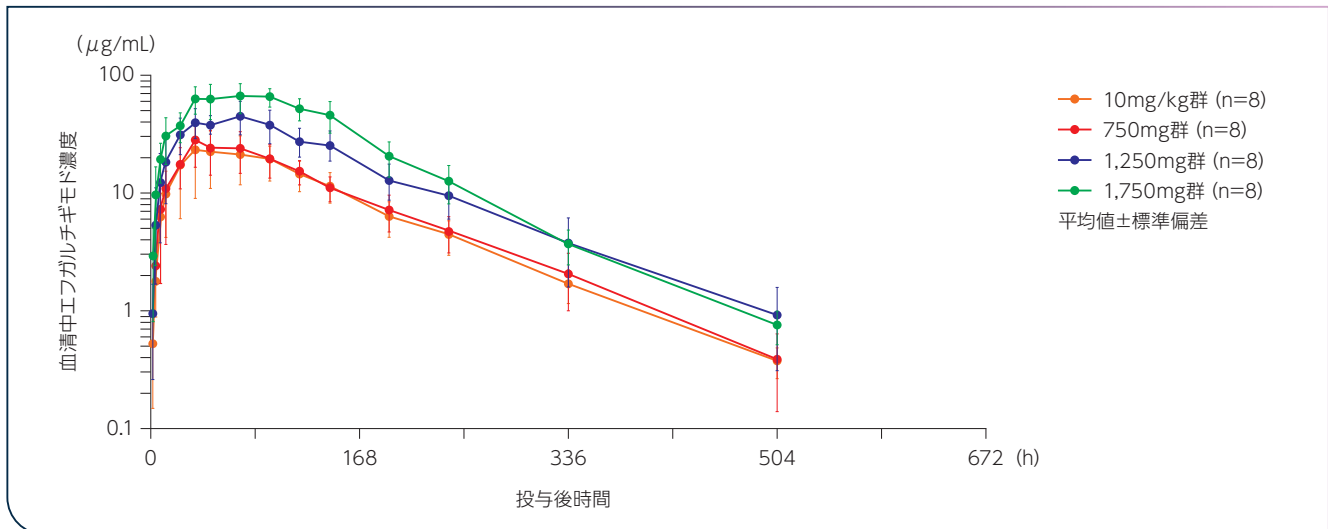


## 血中濃度

### (1) 単回投与(健康成人; 外国人データ)<sup>43)</sup>

ボルヒアルロニダーゼと混合したエフガルチギモド750mg、1,250mg、1,750mg及び10mg/kgを単回皮下投与したとき、エフガルチギモドの血清中濃度は増加し、Day 2とDay 5の間で1つ以上のピークからなるプラトーに到達しました。プラトーに到達した後、血清中エフガルチギモド濃度は徐々に減少しました。

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



※投与直前にエフガルチギモドとボルヒアルロニダーゼを混ぜ合わせた。

#### ■ 健康成人にボルヒアルロニダーゼと混合してエフガルチギモドを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

値は、t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、他は算術平均(標準偏差)で表示。C<sub>max</sub>: 最高血中濃度、t<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間、AUC<sub>0-t</sub>: 0時間から最終測定時間までのAUC、AUC<sub>0-inf</sub>: 0~無限大までのAUC、t<sub>1/2</sub>: (見かけの)半減期、CL(/F): (見かけの)全身クリアランス、Vz(/F): (見かけの)分布容積

#### 4. 効能又は効果

- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

#### 6. 用法及び用量

##### 〈全身型重症筋無力症〉

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

##### 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

#### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

##### 8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

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

開発の経緯

の特性  
ヒフデユラ®

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

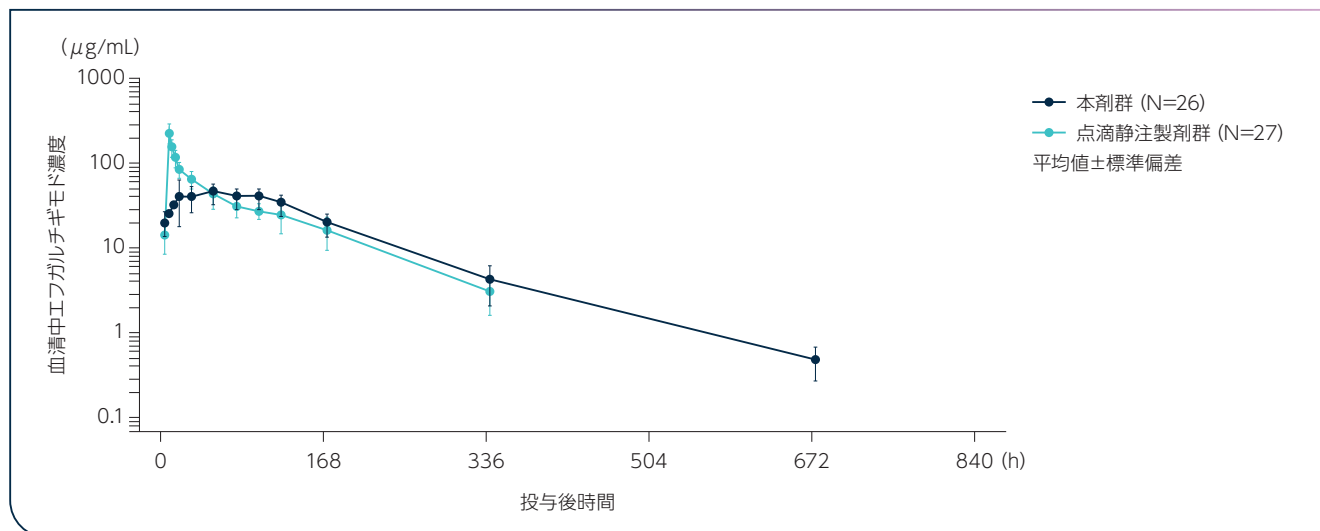
主要文献

製造販売  
業者の  
住所  
名称

## (2) 反復投与(健康成人; 外国人データ)<sup>44)</sup>

健康成人54例に本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として12,200単位)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)10mg/kg)を1週間間隔で計4回皮下又は静脈内投与するサイクルを行いました。4回目投与(Day 22)後のエフガルチギモドの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

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



本剤又は点滴静注製剤を22日目に4回目の投与後に認められたPKプロファイル

パラメータ	本剤群		点滴静注製剤群	
	n	平均値(標準偏差)	n	平均値(標準偏差)
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	25	19.3 (5.56)	26	16.2 (6.74)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	25	50.1 (21.2)	26	226 (66.1)
t <sub>max</sub> (h)	25	48.00 (8.00-96.02)	26	1.01 (1.00-4.00)
AUC <sub>0-168h</sub> (µg·h/mL)	25	5841 (1506)	26	6918 (1388)
t <sub>1/2</sub> (h)	24	80.7 (14.3)	26	112 (134)
CL (F) (L/h)	25	0.182 (0.0434)	26	0.115 (0.0250)
Vz (F) (L)	24	20.9 (5.67)	26	18.6 (25.6)

t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)を示す。

#### 4. 効能又は効果

- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

#### 6. 用法及び用量

##### 〈全身型重症筋無力症〉

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

##### 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

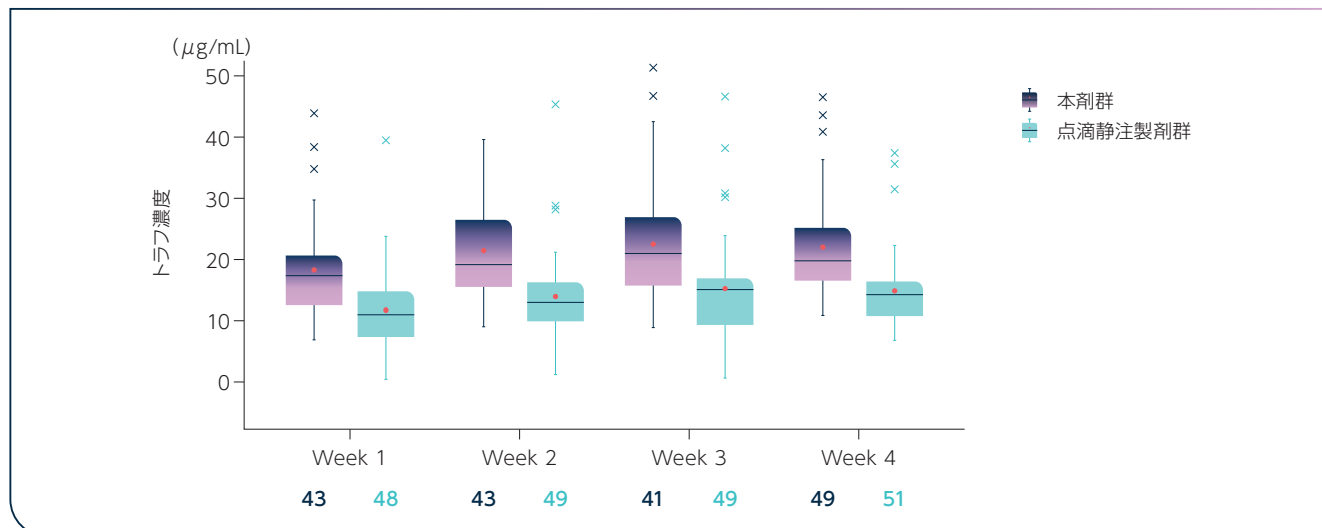
通常、成人には本剤1回5.6mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を週1回皮下投与する。

## gMG患者での薬物動態

### (3) 反復投与【ARGX-113-2001試験 (gMG患者；外国人データを含む)】<sup>45)</sup>

本剤 (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として11,200単位) 又は点滴静注製剤 (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 10mg/kg) を1週間間隔で計4回投与したときのエフガルチギモドのC<sub>trough</sub>は下図のとおりでした。点滴静注製剤と比較して、本剤の各投与後のC<sub>trough</sub>は50～60%高値を示しました。本剤投与後のC<sub>trough</sub>の平均値 (標準偏差) は18.3µg/mL (8.05) から22.5µg/mL (9.61) の範囲でした。

■ gMG患者に本剤又は点滴静注製剤を1週間間隔で計4回投与したときのエフガルチギモドのトラフ値 (C<sub>trough</sub>)



C<sub>trough</sub>: 1週目、2週目、3週目の投与開始前と3週目の最終投与1週間後の血中濃度 (4週目)  
実線は中央値、赤い点は算術平均値、ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲 (IQR) の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。×は外れ値を示す。点滴静注製剤群の1例の1週目のC<sub>trough</sub>値は236µg/mLであり図示していない。

### (4) ARGX-113-2002試験 (第Ⅲ相) (中間解析1)<sup>46)</sup>

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

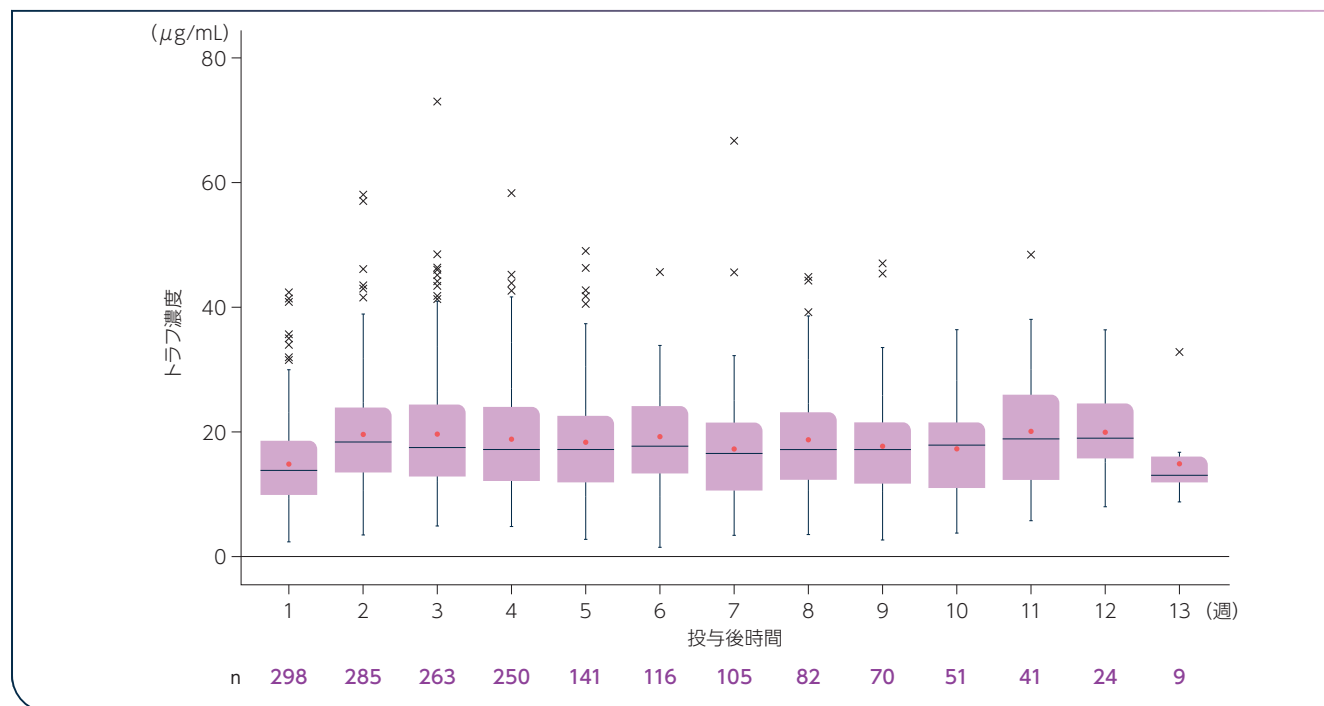
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## CIDP患者での薬物動態

### (5) 反復投与【ARGX-113-1802試験(CIDP患者；外国人データを含む)】<sup>47)</sup>

本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位)<sup>注)</sup>をCIDP患者に週1回皮下投与したとき、エフガルチギモドのC<sub>trough</sub>の平均値(標準偏差)は、14.9µg/mL(7.24)から20.1µg/mL(9.64)の範囲でした。なお、ステージBのプラセボ群で、血清中エフガルチギモド濃度の平均値(標準偏差)は4週間以内に0.267µg/mL(0.365)となり、その後は定量限界(0.200µg/mL)未満でした。

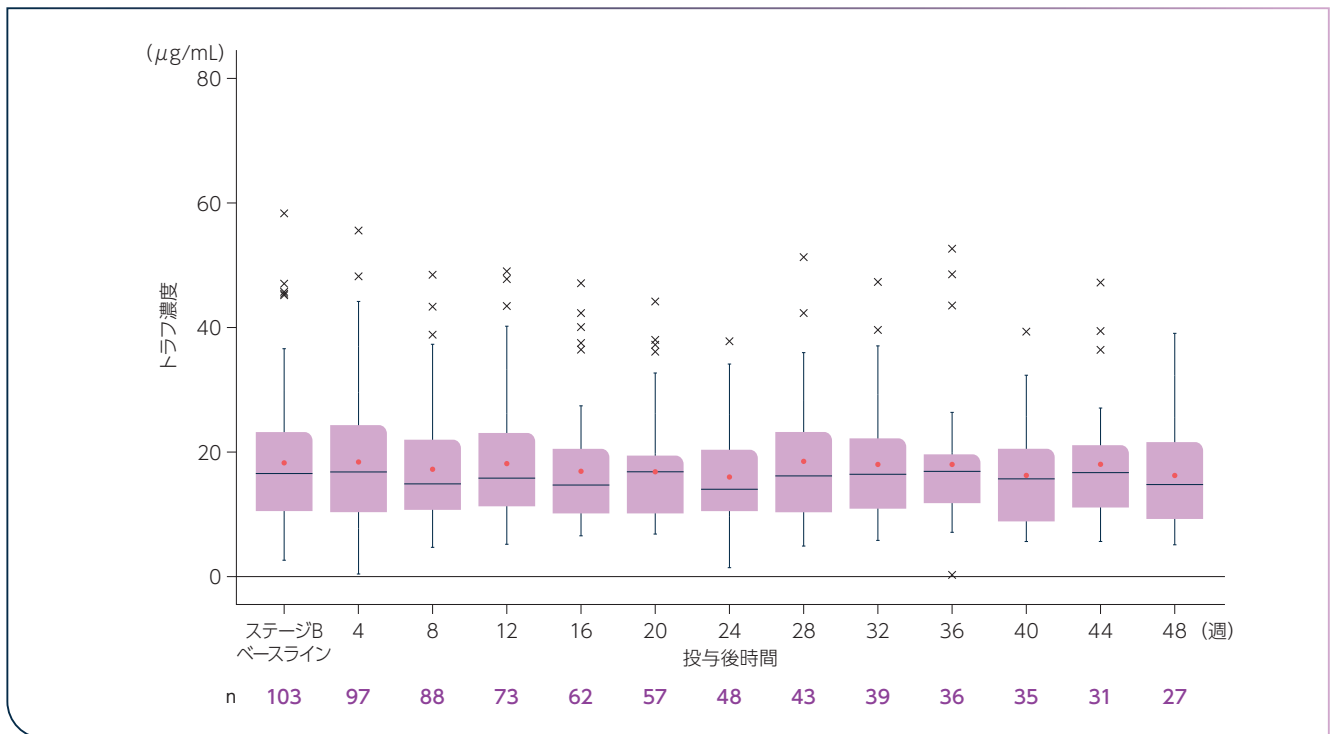
■ ARGX-113-1802試験のステージAにおいて、CIDP患者に本剤を週1回反復投与したときのエフガルチギモドのトラフ濃度(C<sub>trough</sub>)の推移



実線は中央値。赤い点は平均値、×は外れ値を示す。ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲(IQR)の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。

注)エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)12,200単位は本邦未承認用量です。

■ ARGX-113-1802試験のステージBにおいて、CIDP患者に本剤を週1回反復投与したときのエフガルチギモドのトラフ濃度 (C<sub>trough</sub>)の推移



実線は中央値。赤い点は平均値、×は外れ値を示す。ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲 (IQR) の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。

- 開発の経緯
- ヒフデユラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態**
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- ヒフデユラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の住所

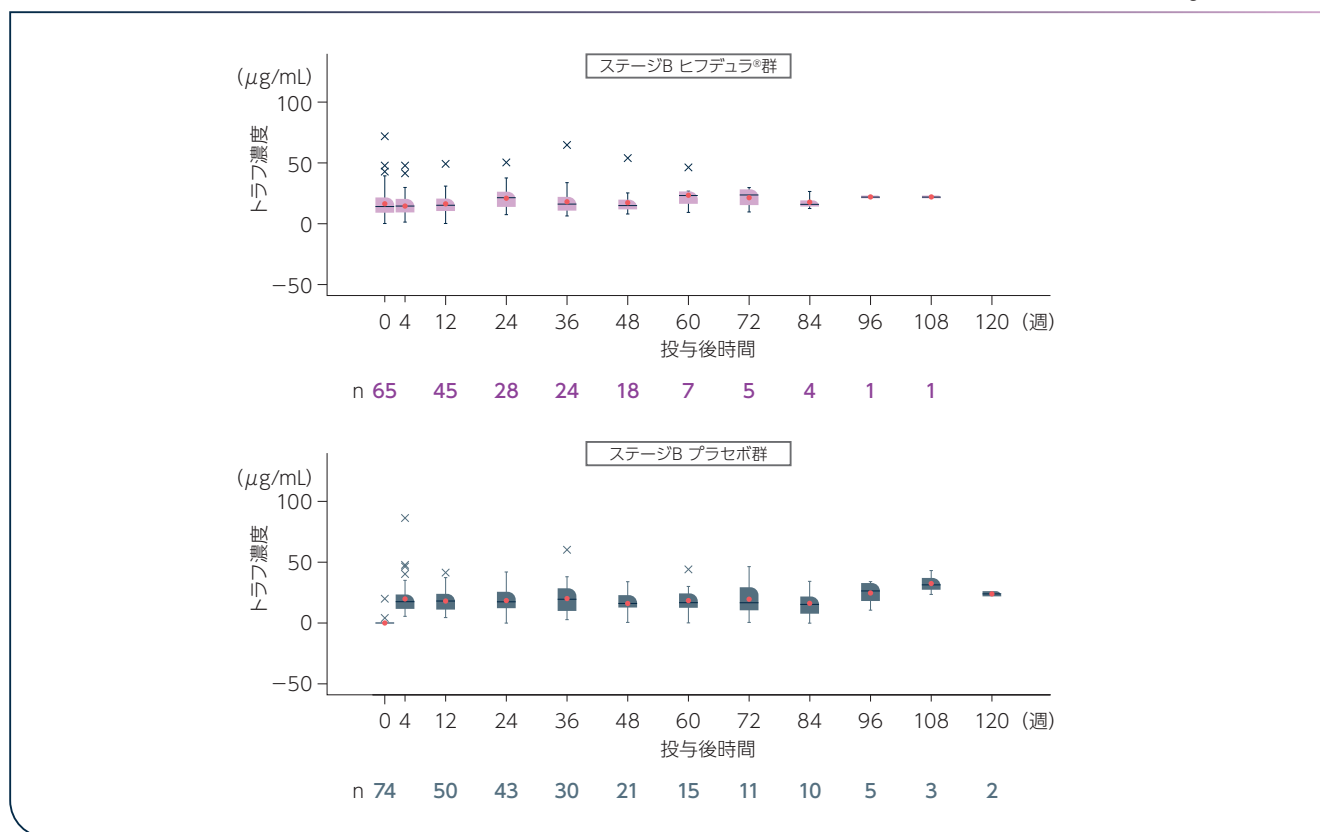
6. 用法及び用量 (抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

## (6) 反復投与【ARGX-113-1902試験(CIDP患者；外国人データを含む)】<sup>48)</sup>

データカットオフ日(2023年4月14日)時点では、本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位)<sup>注)</sup>をCIDP患者に週1回皮下投与したとき、エフガルチギモドのC<sub>trough</sub>の平均値(標準偏差)は、16.8µg/mL(9.75)から19.4µg/mL(9.58)の範囲でした。

■ ARGX-113-1902試験においてCIDP患者に本剤を週1回反復投与したときのエフガルチギモドのトラフ濃度(C<sub>trough</sub>)の推移



実線は中央値。赤い点は平均値、×は外れ値を示す。ボックスの端は25及び75パーセンタイル、ひげの長さは四分位範囲(IQR)の1.5倍を上下限としたときの最大値、最小値を示す。  
 注) エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え) 1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) 12,200単位は本邦未承認用量です。

- 開発の経緯
- ヒフデユラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する化学的知見
- 製剤学的事項
- ヒフデユラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

## 分布

### ■血液-胎盤関門通過性<sup>49)</sup>

エフガルチギモドの胎児又は出生児への曝露量については評価していないため、見かけの胎児/母動物分布比は明らかとなっておりません。ただし、治療用モノクローナル抗体を含む抗体は、FcRnに結合し、胎盤を通過して能動輸送されることが知られている<sup>50)</sup>ことから、エフガルチギモドは母体から胎児に移行する可能性があります。

### ■乳汁への移行性

エフガルチギモドの乳汁への移行性に関する試験は実施していません。

### ■分布容積(外国人データ)<sup>51)</sup>

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

## 代謝

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

## 排泄(外国人データ)<sup>51)</sup>

健康成人にエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤 10mg/kg単回投与後の尿中排泄率は投与量の0.1%未満でした。

## 特定の背景を有する患者

### ■腎障害患者(外国人データを含む)<sup>52,53)</sup>

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していません。母集団薬物動態解析の結果から、本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)を1週間間隔で皮下投与したとき、軽度腎機能障害患者(eGFR: 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)は、腎機能正常患者(eGFR: 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)と比較して、AUCが11~21%高くなると推定されました。なお、中等度(eGFR: 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)及び重度(eGFR: 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)の腎機能障害患者における有効性及び安全性を評価する十分な臨床試験データはありません。

#### 6. 用法及び用量(抜粋) 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

##### 9.2 腎機能障害患者

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

開発の経緯

の特  
性  
ヒフデ  
ユラ<sup>®</sup>

製  
品  
情  
報

臨  
床  
成  
績

薬  
物  
動  
態

薬  
効  
薬  
理

安  
全  
性  
薬  
理  
試  
験  
及  
び  
毒  
性  
試  
験

有  
効  
成  
分  
に  
関  
する  
理  
学  
的  
知  
見

製  
剤  
学  
的  
事  
項

ヒフデ  
ユラ<sup>®</sup>  
の  
投  
与

取  
扱  
い  
上  
の  
注  
意  
包  
装

関  
連  
情  
報

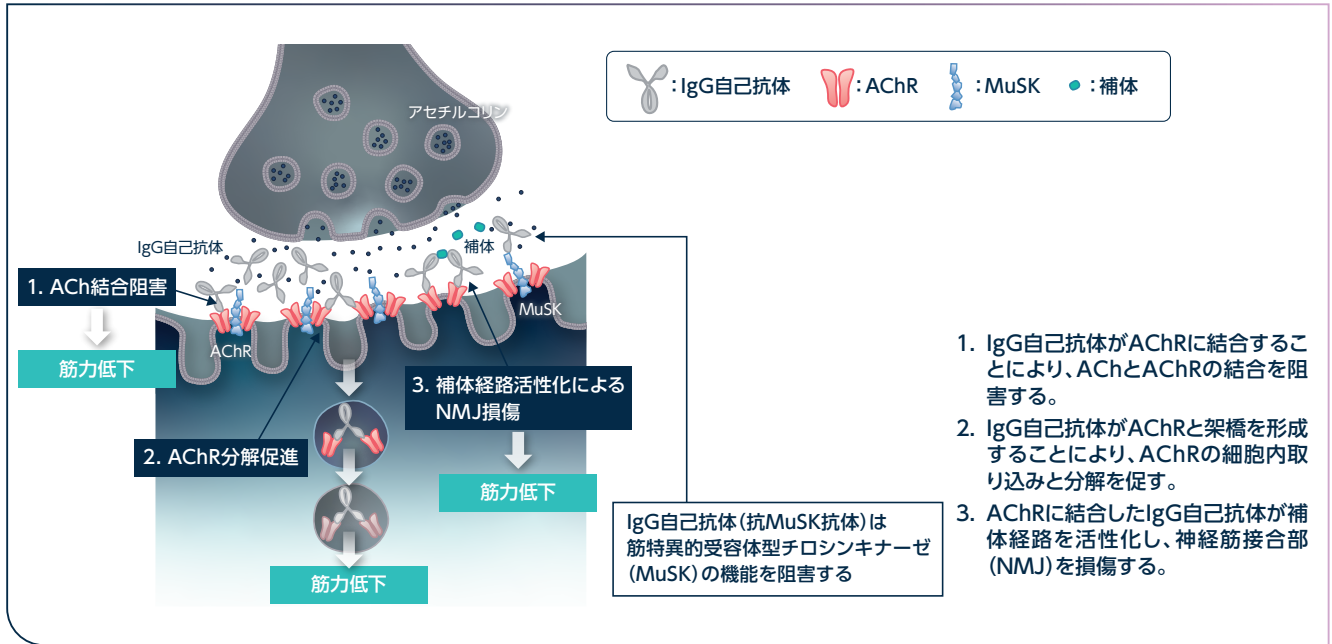
主  
要  
文  
献

製  
造  
販  
売  
業  
者  
の  
名  
称  
及  
び  
住  
所

## 全身型重症筋無力症 (gMG) の病態

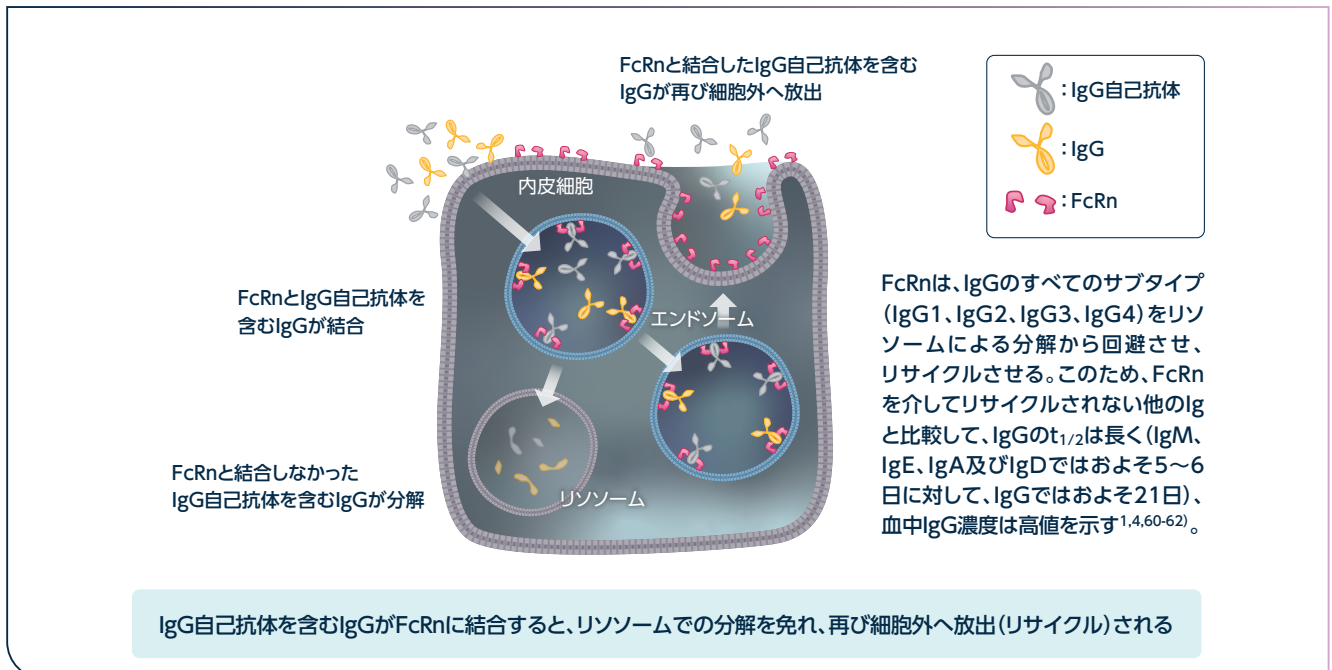
### IgG自己抗体による神経伝達阻害メカニズム

重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する自己抗体 (IgG自己抗体) の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患です。AChRに対するIgG自己抗体による神経伝達阻害のメカニズムには以下の3つがあります<sup>4,54-59</sup>。



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

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



56) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904. (PMID: 30143244)  
[CO]本研究はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社と金銭的利害関係のある者が含まれる。

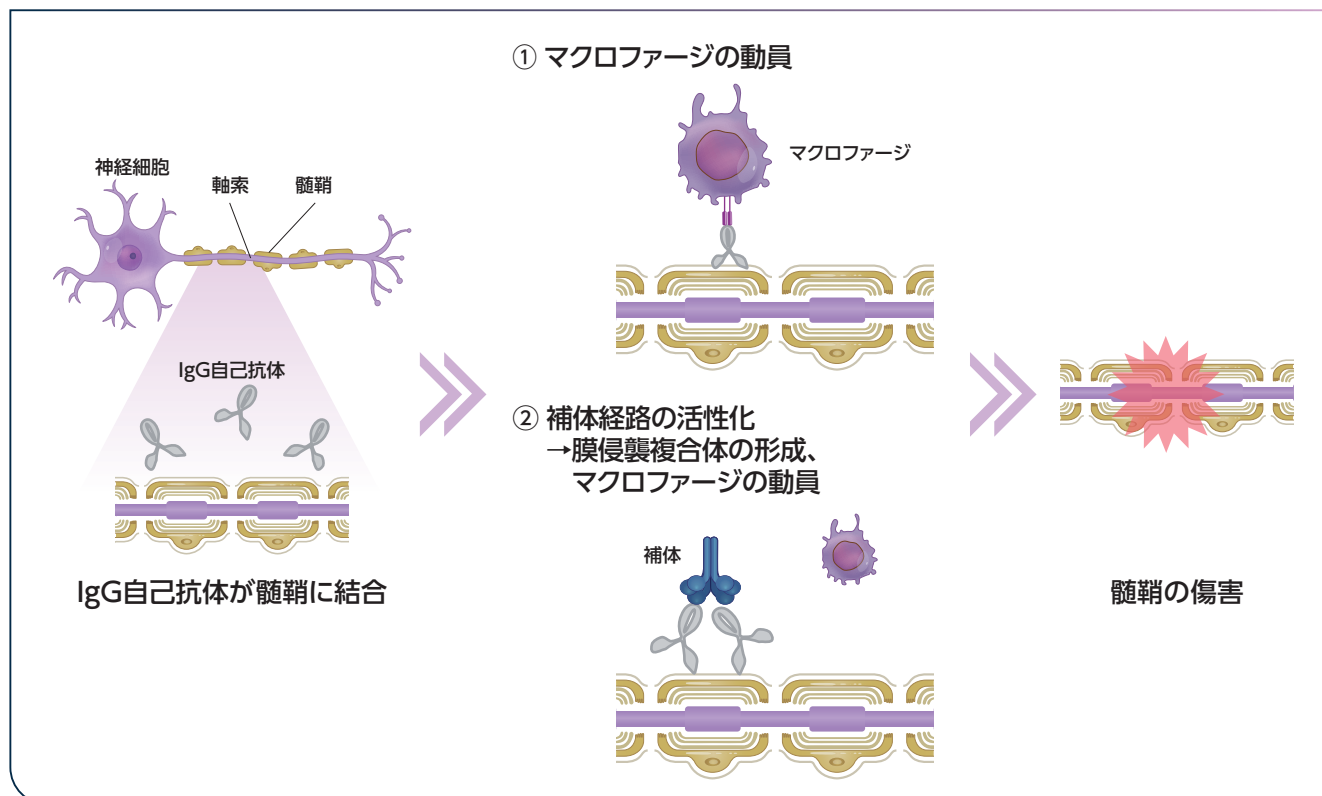


# 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の病態

## IgG自己抗体による髄鞘傷害のメカニズム

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) は、末梢神経の脱髄による筋力低下と感覚障害を特徴とする、重度な消耗性進行性の末梢神経系の自己免疫疾患です<sup>17)</sup>。

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



※髄鞘の傷害にIgG自己抗体や補体が関与することは仮説であり、完全には証明されていません。

開発の経緯

の特性  
ヒフデユラ<sup>®</sup>

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ<sup>®</sup>  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

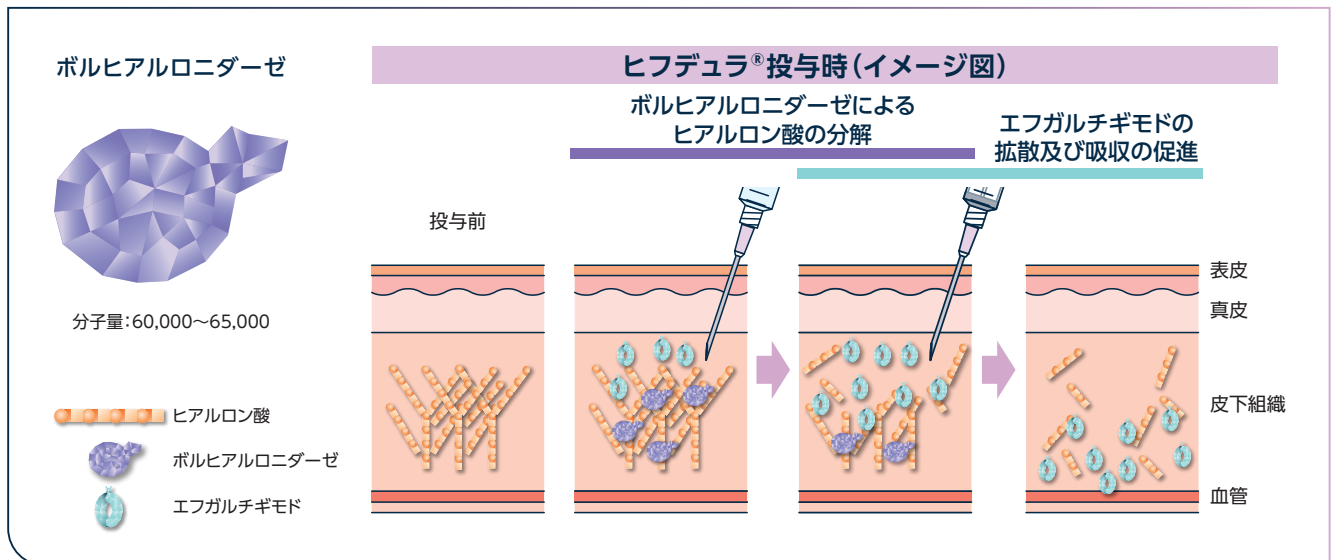
## ヒフデュラ®の作用機序

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

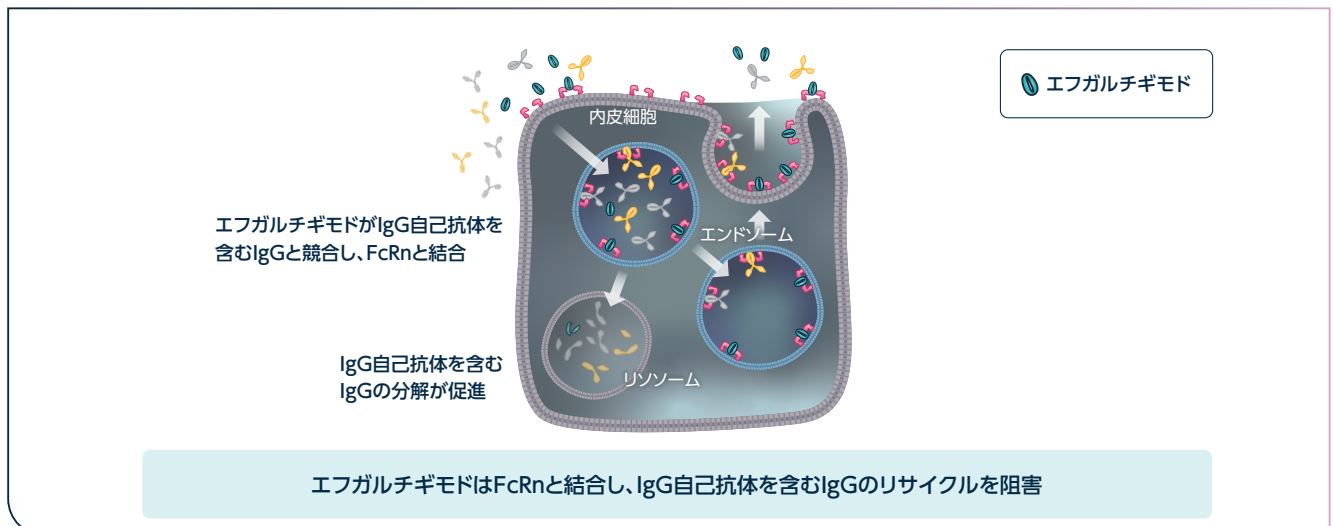
エフガルチギモドは、胎児性Fc受容体 (FcRn) を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントです<sup>63)</sup>。



ボルヒアルロニダーゼは主に真皮の結合皮質であるヒアルロン酸を加水分解し、一過性かつ局所的に皮下組織の浸透性を増加させ<sup>64)</sup>、エフガルチギモドの体内への拡散、吸収を促進させます<sup>65)</sup>。



エフガルチギモドは内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます<sup>5,6)</sup>。



63) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.(PMID: 34146511)

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

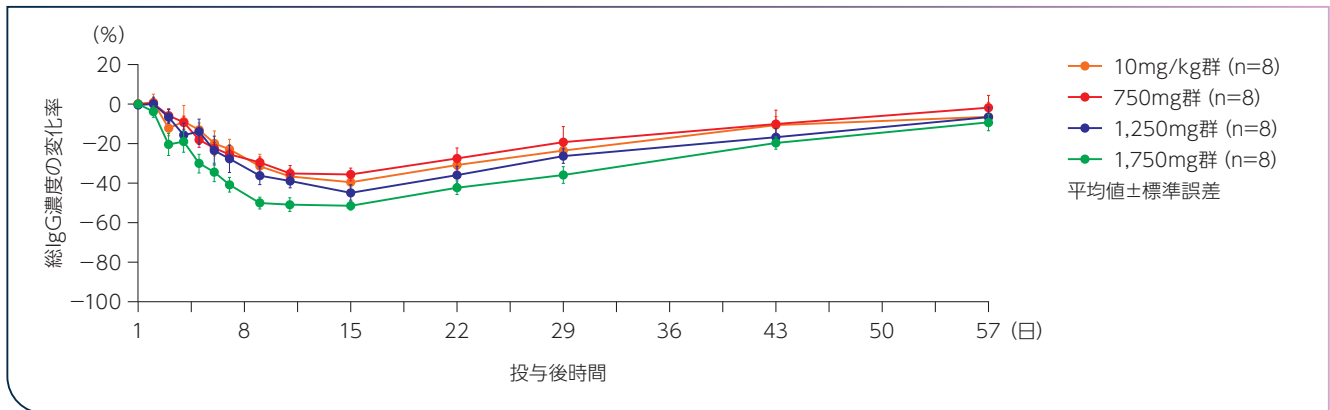
# 臨床薬理試験

## 健康成人での薬力学的作用

### (1) 健康成人に単回皮下投与したときのベースラインからの総IgG濃度の変化率の推移(外国人データ)<sup>66)</sup>

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

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

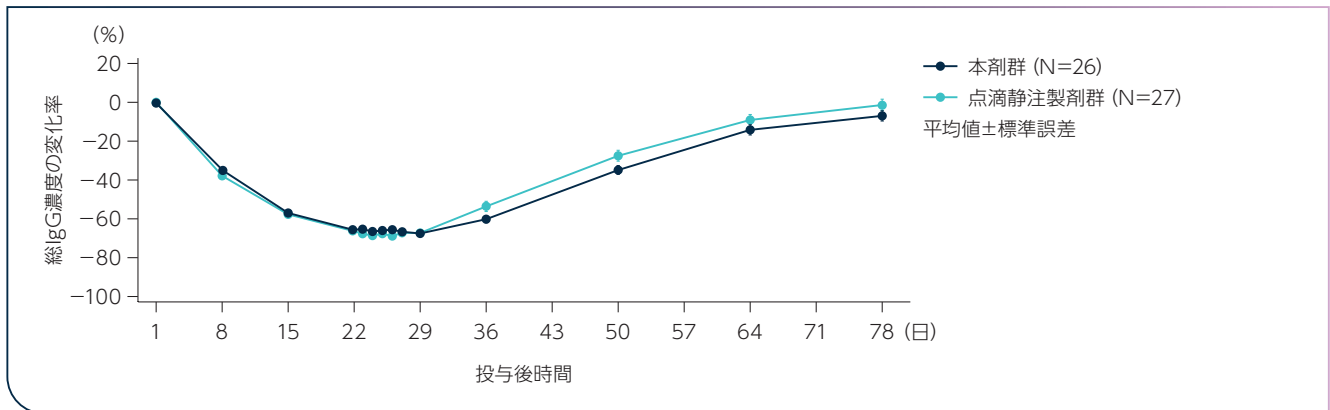


\*投与直前にエフガルチギモドとボルヒアルロニダーゼを混ぜ合わせた。

### (2) 健康成人に反復皮下投与したときの総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移(外国人データ)<sup>67)</sup>

本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え))として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え) 10mg/kg)を1週間間隔で計4回投与したときの総IgG濃度のベースラインの平均値(標準誤差)は、本剤群及び点滴静注製剤群それぞれで8,152(330) $\mu$ g/mL、8,898(498) $\mu$ g/mLであり、総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移は下図のとおりでした。

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



#### 4. 効能又は効果

- 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

#### 6. 用法及び用量

##### 〈全身型重症筋無力症〉

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

##### 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱以上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

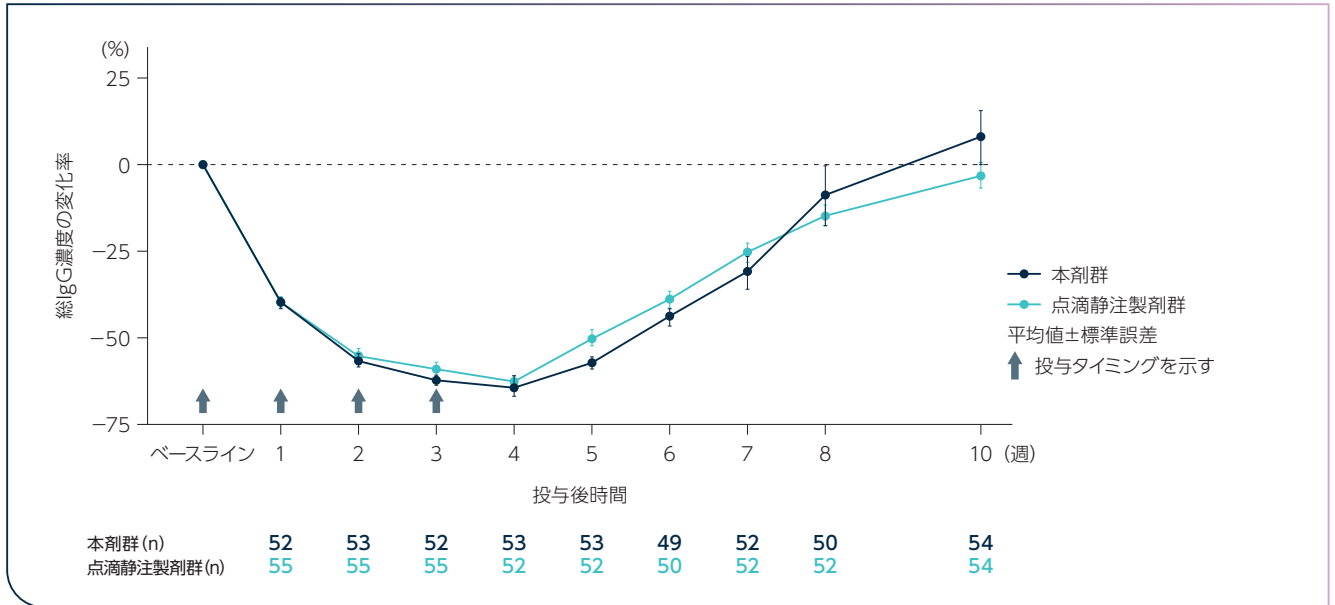
製造販売  
業者の名称  
及び住所

## gMG患者での薬力学的作用

### (3) 全体集団におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率及びMG-ADL総スコアの推移<sup>28)</sup>

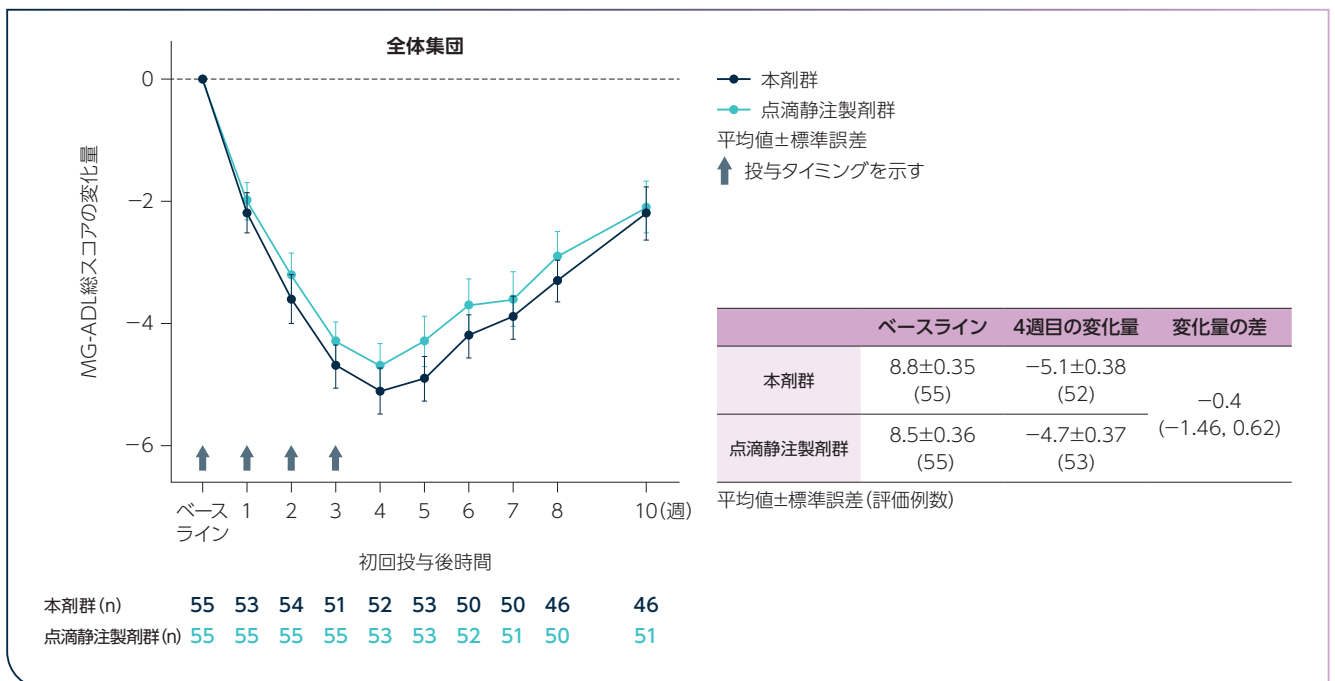
本剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダージェ アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）又は点滴静注製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）10mg/kg）を1週間間隔で計4回投与したときの全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性gMGを有する患者）におけるベースラインからの総IgG濃度の変化率及びMG-ADL総スコアの推移は下図のとおりでした。

#### ■ 全体集団における総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移（再掲）



※免疫グロブリン療法又は血液浄化療法を受けた後の評価は除外された。

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

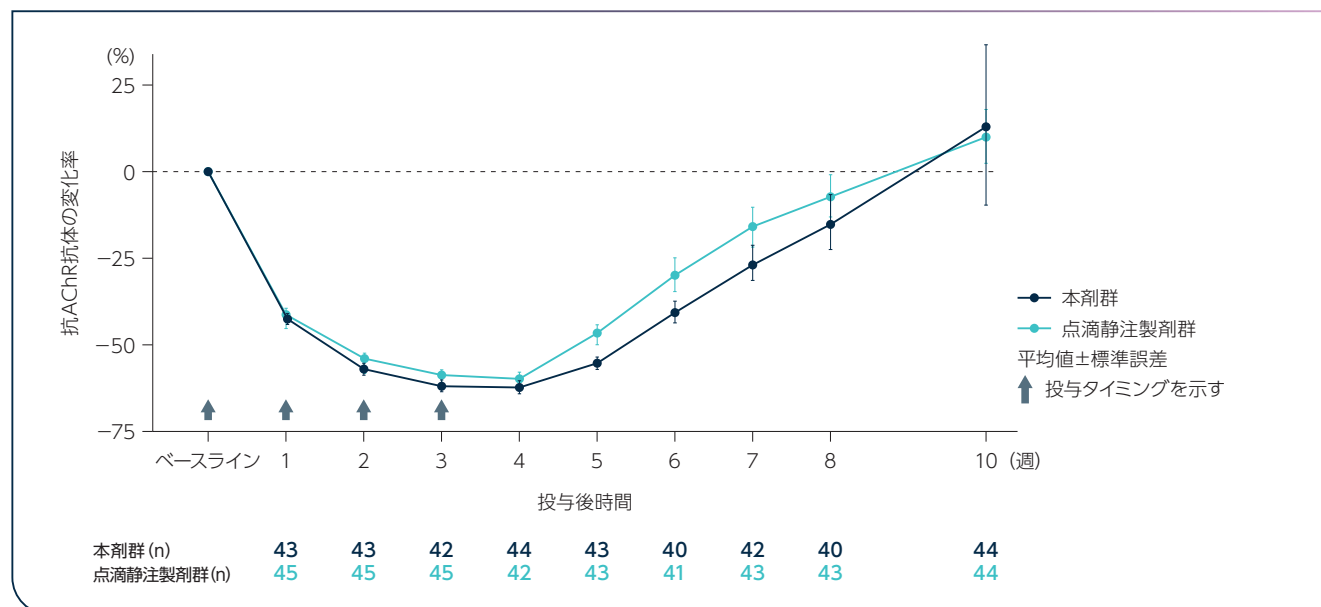


\*解析対象：ITT集団

#### (4) 抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移<sup>68)</sup>

本剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として11,200単位)又は点滴静注製剤(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)10mg/kg)を1週間間隔で計4回投与したときの抗AChR抗体陽性集団における抗AChR抗体のベースラインからの変化率の推移は下図のとおりでした。

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



- 開発の経緯
- ヒフデユラ®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- ヒフデユラ®の投与
- 取扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

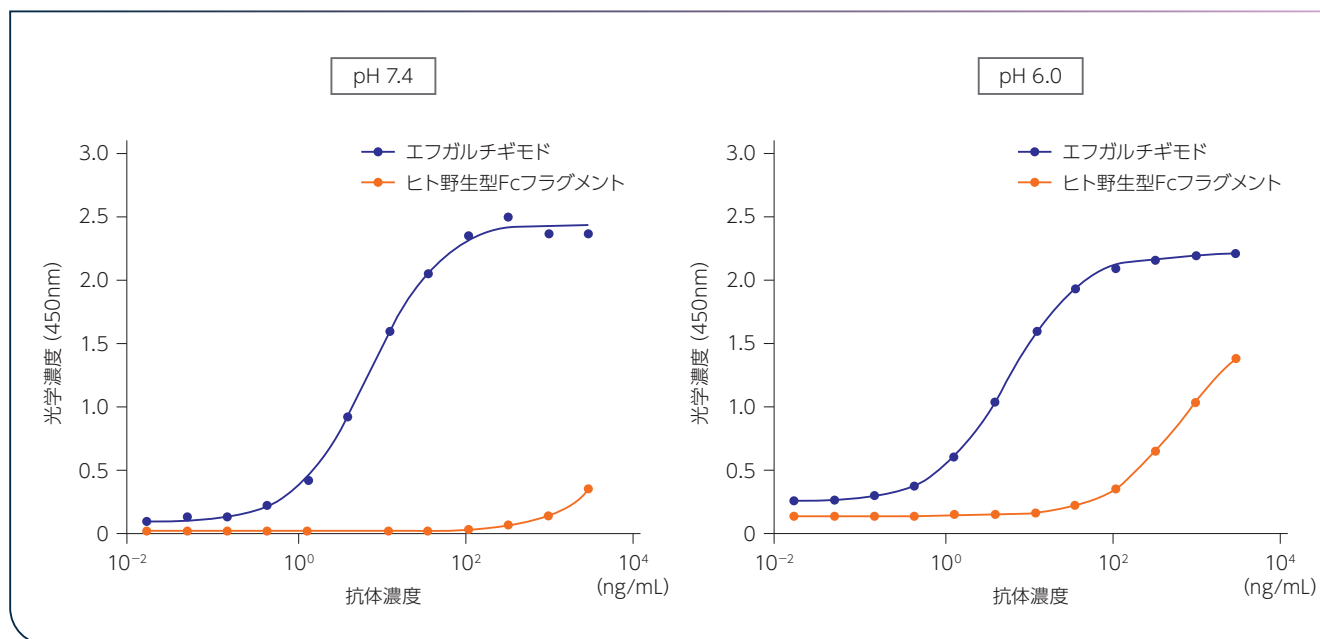
## 非臨床試験

### (1) *in vitro*での試験

#### 1) ヒトFcRnへの結合親和性 (*in vitro*)<sup>69)</sup>

酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) の結果、pH7.4において、ヒト野生型FcフラグメントとFcRnの結合はほとんど認められませんが、エフガルチギモドのEC<sub>50</sub>は0.14nmol/L (7.32ng/mL) でした。pH6.0でのEC<sub>50</sub>はエフガルチギモドで0.11nmol/L (6.00ng/mL)、ヒト野生型Fcフラグメントでは13.0nmol/L (651.7ng/mL) でした。

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



3回以上実験した中から典型的な結果を示す。

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

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

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

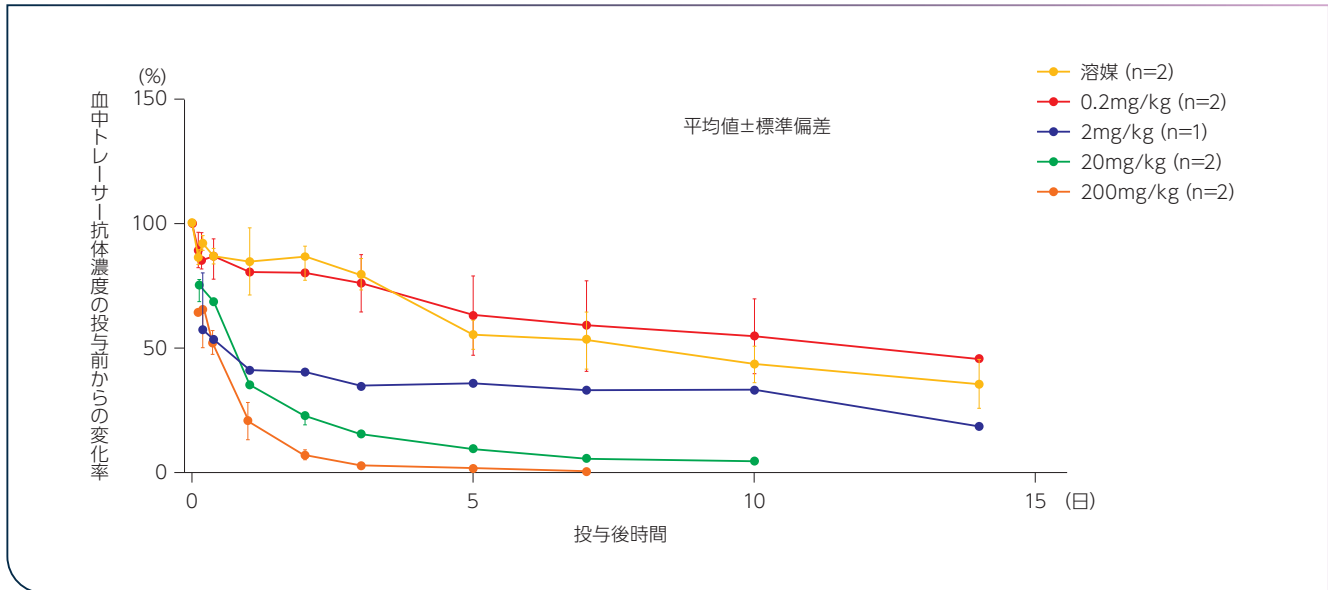
**試験方法:** エフガルチギモドのヒトFcRnへの結合親和性を、pH6.0及びpH7.4でELISA及びBiacoreT200™によるSPRにより測定した。ELISAでは、固相化したマキシソーププレートにビオチン化ヒトFcRnを反応させた後、0.02~3000ng/mLのエフガルチギモド又はヒト野生型FcフラグメントをpH6.0及びpH7.4で反応させた。SPRにおいても、エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのpH6.0及びpH7.4でのヒトFcRnへの結合親和性を測定し、 $K_d$ を求めた。

## (2) *in vivo*での試験

### 1) 内因性IgGに対する薬理作用(単回投与)(カニクイザル)<sup>70)</sup>

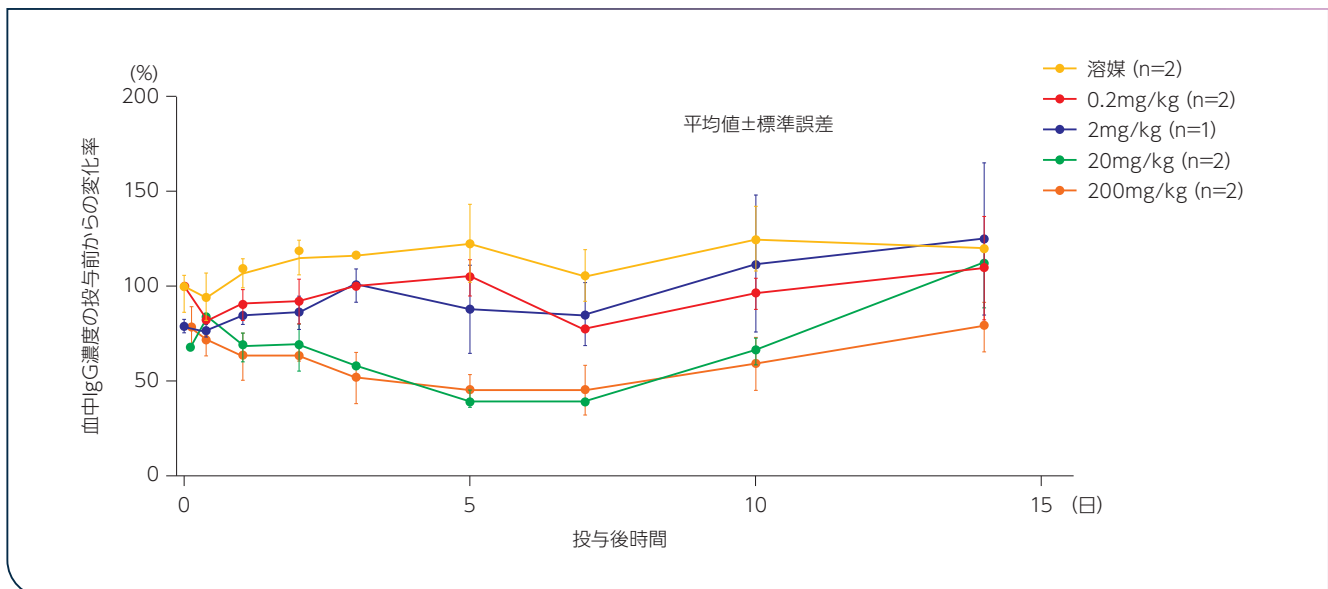
エフガルチギモドのIgG減少に対する用量範囲を決定するため、カニクイザルでGLP非適用の用量反応試験を実施しました。カニクイザルに非標的結合ヒトIgG1標識抗体 [FR70-hIgG1 (トレーサー抗体)] を投与後、エフガルチギモドを静脈内投与したときの血中トレーサー抗体及びIgG濃度の変化率は下図のとおりでした。20mg/kg群での血中IgG濃度は、投与後5日に投与前と比較して最大55% (平均値) 減少しました。

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



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

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



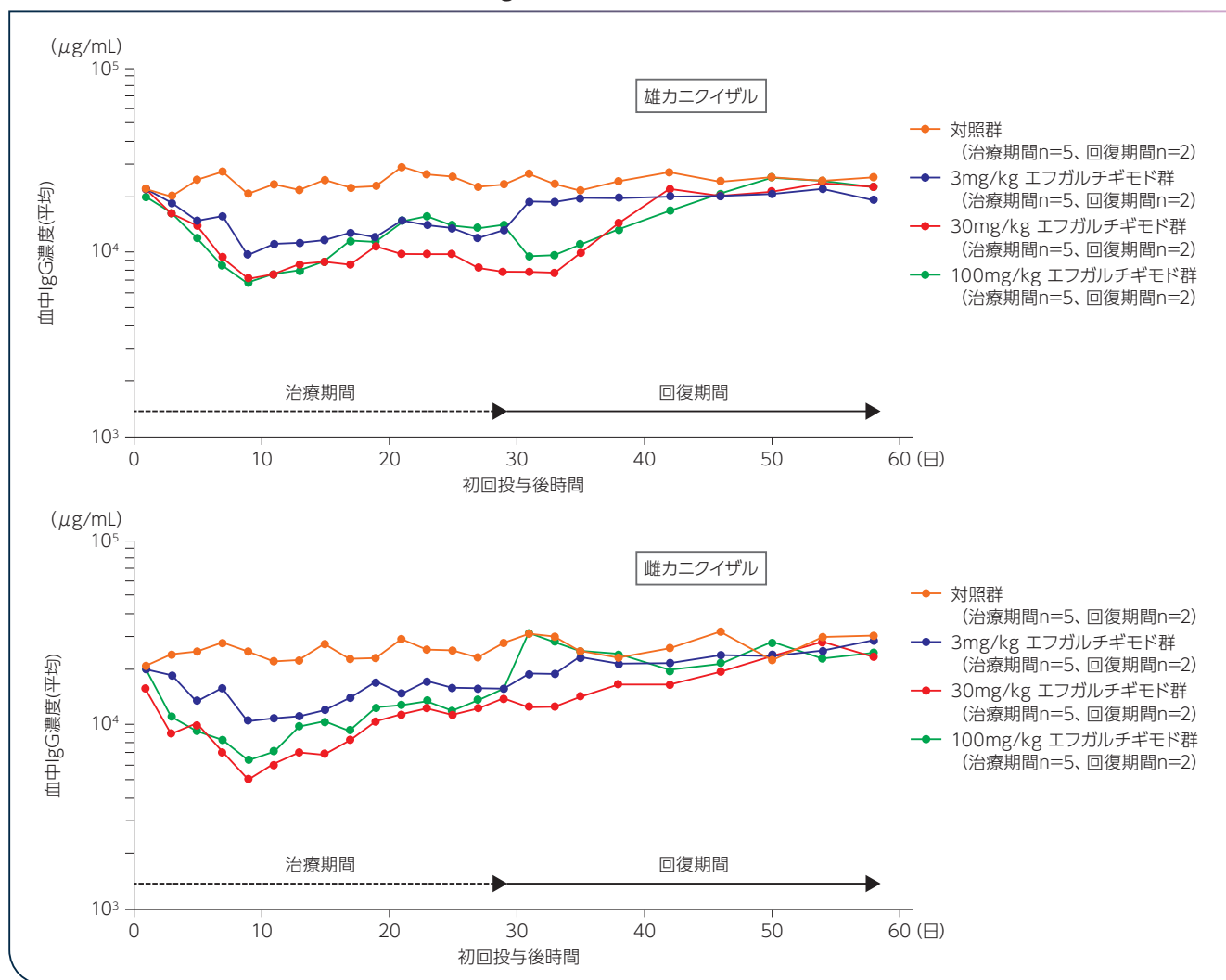
2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

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

## 2) 内因性IgGに対する薬理作用(4週間反復投与)(カニクイザル)<sup>70)</sup>

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

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



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

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

F: 雌、M: 雄、\*p≤0.01(ダネット検定)

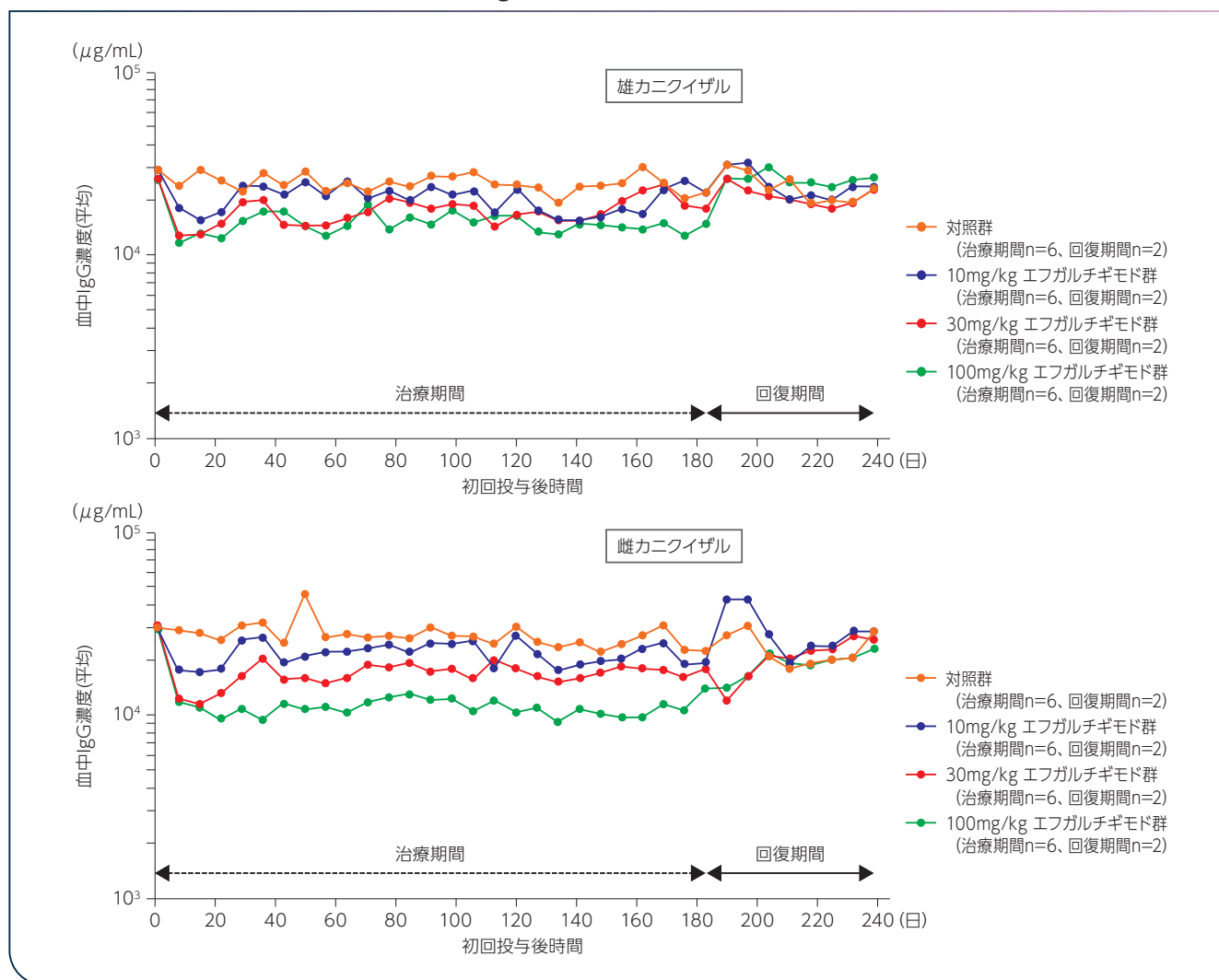
**試験方法:** カニクイザル(雌雄各群5例)にエフガルチギモド[0(溶媒:対照群)、3、30及び100mg/kg]を2日に1回29日間(計15回)反復持続(2時間)静脈内投与した。主要群(雌雄各群3例)のカニクイザルはDay 30の最終投与後24時間に安楽死させた。回復群(雌雄各群2例)については、その後4週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群ではDay 31、Day 33、Day 35、Day 38、Day 42、Day 46、Day 50、Day 54及びDay 58に採血し、血中IgG濃度を測定した。



### 3) 内因性IgGに対する薬理作用 (26週間反復投与) (カニクイザル)<sup>70)</sup>

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

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



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

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

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

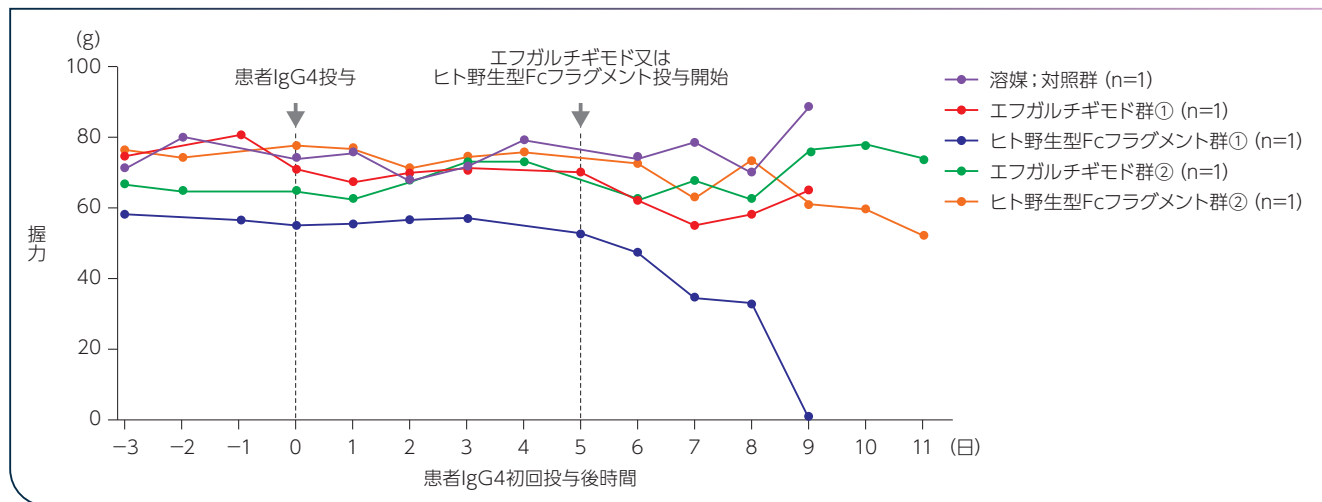
**試験方法:** 雌雄カニクイザル (各群6例) にエフガルチギモド [0 (溶媒; 対照群)、10、30及び100mg/kg] を週1回26週間反復持続 (0.5時間) 静脈内投与した。最終投与後に、主要群 (各群4例) を安楽死させた。回復群 (各群2例) についてはその後8週間の回復期間を観察した。主要群では各投与前に、回復群では週1回採血し、血中IgG濃度を測定した。

開発の経緯  
ヒフデユラ®  
の特性  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理  
試験及び  
毒性試験  
有効成分に  
関する  
化学的知見  
製剤学的  
事項  
ヒフデユラ®  
の投与  
包装  
注意  
取扱  
以上の

## 4) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症 (MuSK-MG) のpassive transferモデルマウスでの治療効果<sup>71)</sup>

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

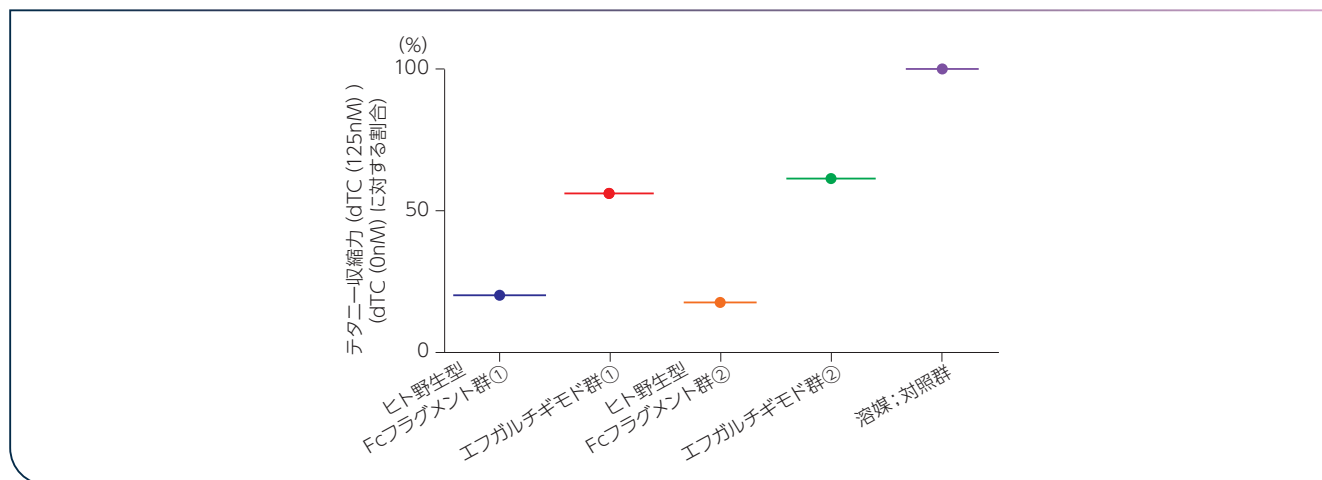
### ■ MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド(0.5mg/day)又はヒト野生型Fcフラグメントを6日間反復腹腔内投与したときの握力の機能評価



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

試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いてex vivo横隔膜筋電図試験を実施しました。ヒト野生型Fcフラグメント群ではエフガルチギモド群と比較して、横隔膜に持続的な筋収縮(テタニー収縮)を誘発させたとき、AChRシグナル伝達阻害薬であるd-ツボクラリン(dTC; 125nmol/L)に対する感受性が低下しました。この結果は、エフガルチギモド群では横隔膜の神経筋接合部で機能的なAChR複合体が多いことを示しており、エフガルチギモド群では全般的に健康状態も良好でした。

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



dTC: d-ツボクラリン

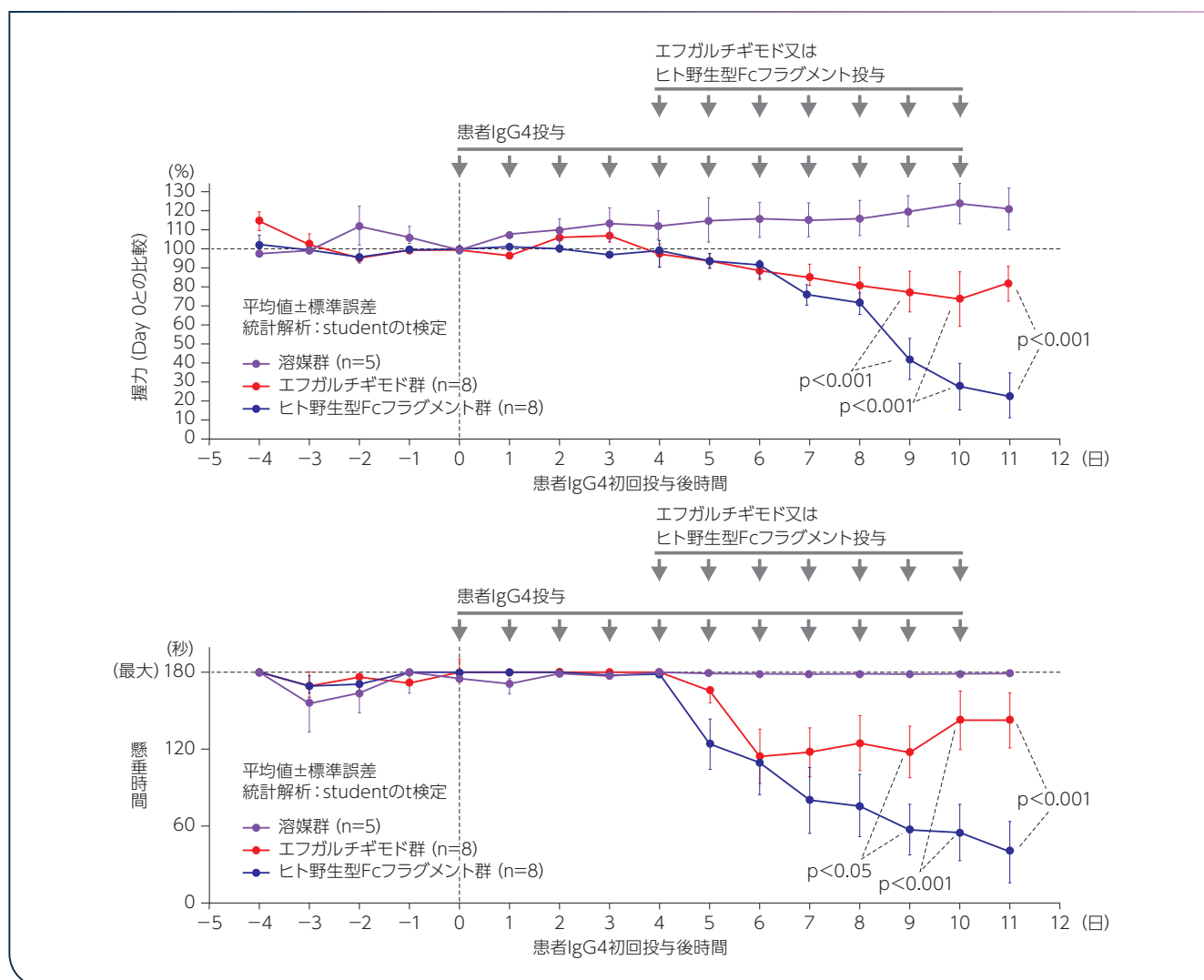
**試験方法:** 非肥満性糖尿病/重度複合免疫不全症(NOD/SCID)マウスにMuSK-MG患者の病原性IgG4画分(患者IgG4: 0.15g/kg/day)を1日1回反復腹腔内投与し、マウスにMGの疾患症状を誘発させた。病原性IgG4画分投与後5日(Day 5)に、エフガルチギモド(0.5mg/body、2例)又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント(2例)を1日1回6日間反復腹腔内投与し、握力を測定した。健康対照群(1例)には、患者IgG4の代わりにPBSを投与した。試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いてex vivo横隔膜筋電図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

前述の試験と同様に、MuSK-MG passive transferモデルマウスを用いて、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び症状の進行に対するエフガルチギモドの治療効果を評価しました。

エフガルチギモド群ではヒト野生型Fcフラグメント群と比較して、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び筋無力症の症状の進行を抑制又は軽減しました。患者IgG4投与初日 (Day 0) 及びDay 11でのヒト野生型Fcフラグメント群の平均体重はそれぞれ18.4±0.5g及び14.2±0.6g並びに平均体重減少率は22.6±2.9%で、統計学的に有意に減少しました (p<0.001、対応のあるt検定)。一方、エフガルチギモド群の平均体重はそれぞれ18.3±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ませんでした (p=0.16、対応のあるt検定)。

神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) の結果は下図のとおりでした。

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



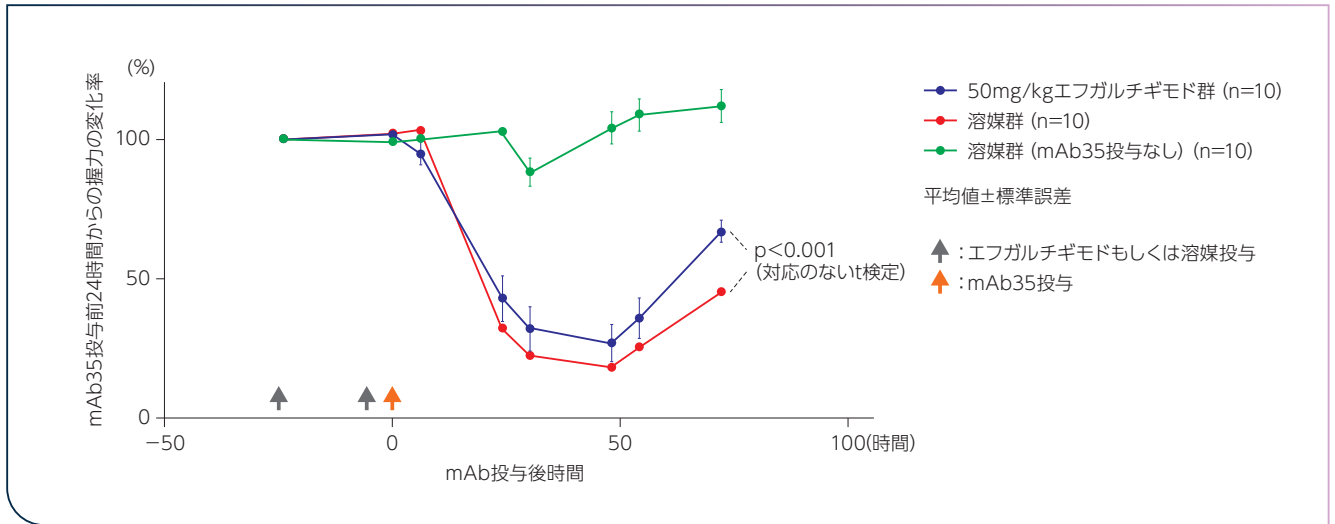
**試験方法:** Day 0から雌マウス (16例) に患者IgG4 (0.1mg/g) を1日1回反復腹腔内投与した。Day 4以降は、マウスにエフガルチギモド (0.5mg/body、8例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (8例) を投与した。健康対照群 (5例) には、溶媒 (PBS) のみを投与した。神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) をDay 4からDay 11の試験終了まで毎日実施した。さらに、Day 0及びDay 11に体重を測定した。

開発の経緯  
 の特性 ヒフデユラ®  
 製品情報  
 臨床成績  
 薬物動態  
 薬効薬理  
 安全性薬理  
 試験及び  
 毒性的試験  
 有効成分に  
 関する  
 化学的知見  
 製剤学的  
 事項  
 の投与 ヒフデユラ®  
 包装 取扱以上の  
 注意  
 関連情報  
 主要文献  
 製造販売  
 業者の名称  
 及び住所

## 5) アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (AChR-MG) passive transferモデルラットでの治療効果<sup>71)</sup>

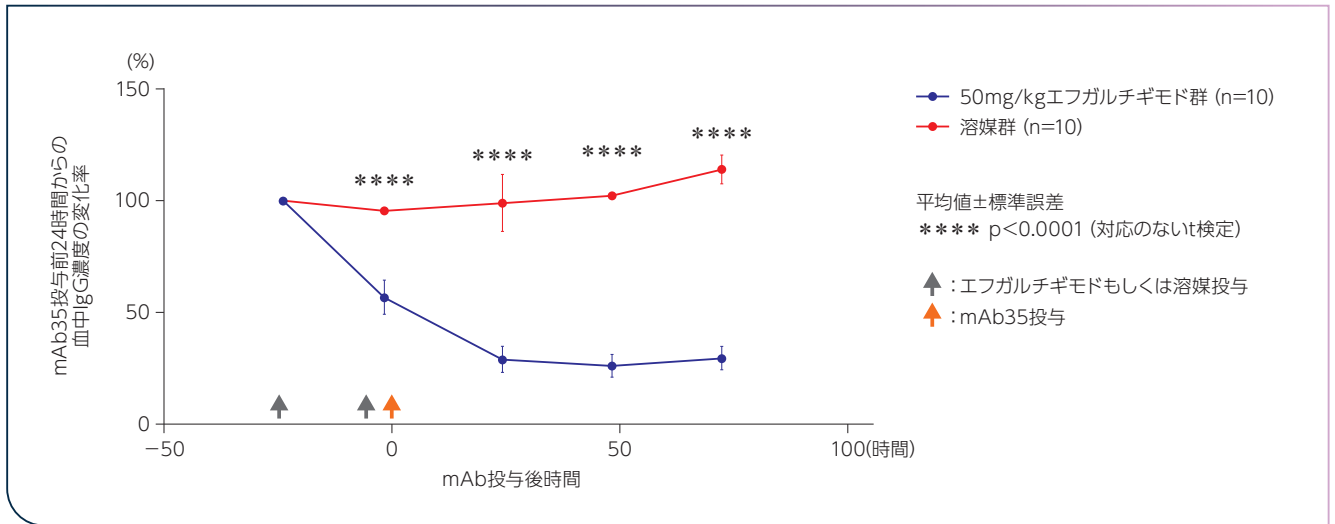
AChR-MG passive transferモデルラットを用いてエフガルチギモドの治療効果を評価しました。エフガルチギモド群では溶媒群と比較して握力の有意な改善が認められました ( $p < 0.001$ 、対応のないt検定)。エフガルチギモド群で認められた疾患症状の改善は内因性IgGの減少に伴って認められ、エフガルチギモドの薬理作用によるものと考えられました。

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



mAb35: ラット抗AChR抗体

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



mAb35: ラット抗AChR抗体

**試験方法:** Lewisラット (各群10例) に、ラット抗AChR抗体 [mAb35 (rat IgG1)] 1mg/kgを腹腔内投与前2及び24時間に、エフガルチギモド (50mg/kg)、アインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント、抗ラットFcRn抗体又は溶媒 (PBS) を腹腔内投与した。mAb35投与後に急速に疾患症状が誘発されることから、これらの薬物を予防的に投与した。mAb35投与前24時間、投与直後、投与後6、24、30、48、54及び72時間に握力測定を実施した。握力測定の評価時点とは異なる時点で採血し、薬力学を評価した。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 安全性薬理試験<sup>72)</sup>

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

### ■ 安全性薬理試験一覧

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

iv：静脈内投与、q2d：2日に1回投与、q7d：週1回投与

- 開発の経緯
- ヒフデユラ®  
の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理  
試験及び  
毒性試験
- 有効成分に  
関する  
理化学的知見
- 製剤学的  
事項
- ヒフデユラ®  
の投与
- 取扱い上の  
注意  
包装
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売  
業者の名称  
及び住所

## その他の薬理試験

### (1) ADCC活性及びCDC活性 (*in vitro* FcγRs又はC1qとの相互作用) (*in vitro*)<sup>73)</sup>

抗体エフェクター機能は、IgGのFc領域とFcγ受容体 (FcγR) 又は補体タンパク1q (C1q) が結合することにより作用します\*。エフガルチギモドはヒトIgG1由来Fcフラグメントであるため、FcγR及びC1qへの結合を評価しました。エフガルチギモドとFcγR並びにC1qとの結合親和性をELISAで測定し、ヒト野生型Fcフラグメントとの結合親和性と比較した結果は下記のとおりでした。

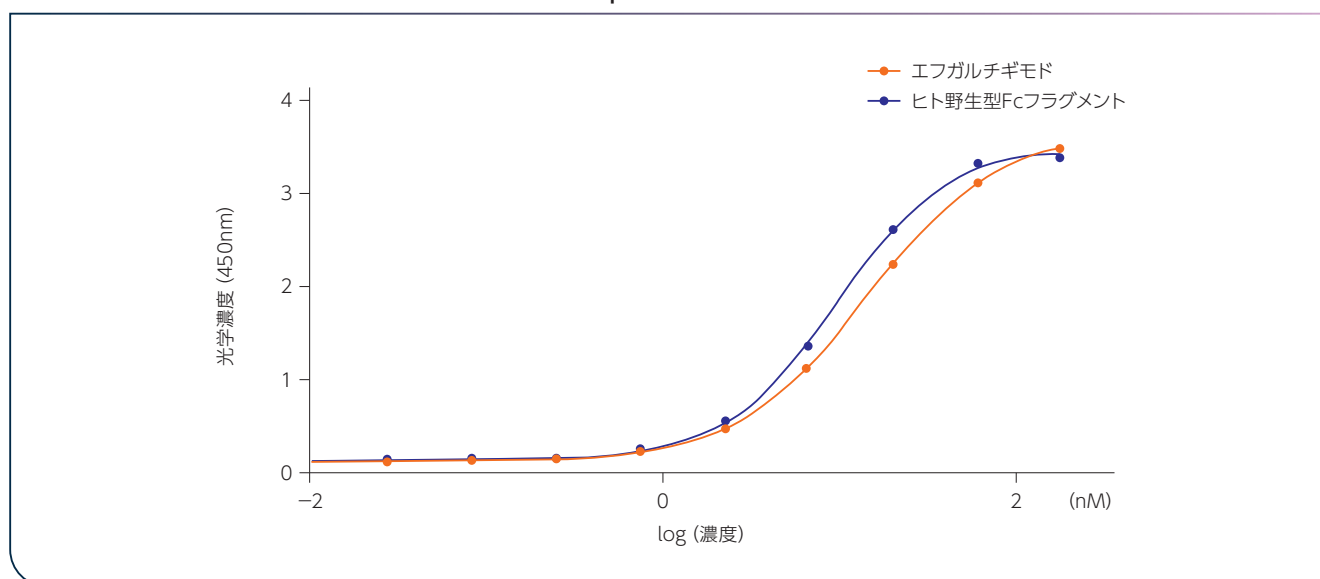
\*: Fc領域を介した抗体エフェクター機能は、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食及び補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘発する経路の活性化又は阻害を誘発することが知られている。FcγRが抗体のFc領域に結合し、細胞表面に発現している標的に結合することによってクラスターを形成すると、ADCCが誘発される。この相互作用は細胞傷害性顆粒の放出を導き、細胞を死滅させる。ナチュラルキラー (NK) 細胞、好中球、単球及びマクロファージがADCCを誘発する可能性を有するが、FcγRIIIaのみ発現しているNK細胞が主としてADCCに関与していると考えられている<sup>74)</sup>。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<sup>75)</sup>。

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

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

エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのC1qへの見かけのEC<sub>50</sub>はそれぞれ14.7及び9.9nmol/Lでした。

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



	エフガルチギモド	ヒト野生型Fcフラグメント
EC <sub>50</sub> (nmol/L)	14.73	9.926

エフガルチギモドは、FcRn上の天然ヒトIgG1結合部位に結合しますが、抗体エフェクター機能を阻害するために必要な抗原結合領域を有していません。エフガルチギモドはヒト野生型Fcフラグメントと比較して、FcγR又はC1qへの結合親和性が同程度以下であったことから、ADCC及びCDCに関わる経路を直接活性化する可能性は低いと考えられました。

## (2)NK細胞の活性化(*in vitro*)<sup>73)</sup>

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

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

※：CD107aはNK細胞活性化後に顕著にアップレギュレートされ、NK細胞を介した溶解及びサイトカイン分泌と関連することが知られている<sup>76)</sup>。

## (3)エフガルチギモドの特異性

エフガルチギモドが作用機序により内因性IgGのみを減少させ、内因性IgA、IgM及びアルブミンには影響を及ぼさないことをラット及びカニクイザルで検討しました。エフガルチギモドはラットで反復静脈内投与100mg/kgまで、カニクイザルで単回静脈内投与200mg/kgまで及び反復静脈内投与100mg/kgまで、内因性IgA、IgM及びアルブミン濃度に影響を及ぼしませんでした<sup>77)</sup>。

ヒトにおいてもエフガルチギモド投与による、血中のIgA、IgD、IgE及びIgMへの影響はなく、アルブミン濃度の減少は認められませんでした<sup>78)</sup>。

開発の経緯

ヒフデユラ<sup>®</sup>の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ<sup>®</sup>  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

# 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験(カニクイザル)<sup>79)</sup>

雌雄カニクイザルにエフガルチギモド0、10、30、50及び100mg/kgを単回投与したところ、局所及び全身の忍容性は良好でした。IgM、IgA及びアルブミン濃度には影響を及ぼさず、投与部位の局所反応は可逆性でした。エフガルチギモド投与に関連した毒性徴候は認められず、無毒性量は最高用量である100mg/kgでした。

#### ■ 単回投与毒性試験

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

iv：静脈内投与

### (2) 反復投与毒性試験(ラット及びカニクイザル)<sup>80)</sup>

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

#### ■ 反復投与毒性試験一覧

動物種/系統 (性別/例数)	投与期間 (週)	投与量 mg/kg (投与経路、[投与時間])	無毒性量	所見
ラット/SD <sup>81)</sup> (雌雄/各群15例)	4	0、10、30、100 q2d (iv、[ポーラス]) 非投与回復期：4週	30 mg/kg q2d	100mg/kg：可逆的な軽微～軽度の肝クッパー細胞の肥大/増加が認められた。回復期に回復。
サル/ カニクイザル <sup>81)</sup> (雌雄/各群20例)	4	0、3、30、100 q2d (iv、[2時間]) 非投与回復期：4週	30 mg/kg q2d	≥30mg/kg：large unstained cell (LUC) 数が増加した。回復期に完全に回復。 100mg/kg：肝細胞の細胞質変化・変性、肝臓のびまん性の混合型炎症性細胞浸潤、ALATの軽度上昇。回復期に完全に回復。
サル/ カニクイザル <sup>81)</sup> (雌雄/各群24例)	26	0、10、30、100 q7d (iv、[0.5時間]) 非投与回復期：8週	100 mg/kg q7d	特記すべき所見なし

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

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

### (3) 遺伝毒性試験<sup>82)</sup>

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

### (4) がん原性試験<sup>83)</sup>

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



## (5) 生殖発生毒性試験<sup>84)</sup>

### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する (FEED) 試験 (ラット)<sup>78)</sup>

#### ■ FEED試験の成績

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

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

### 2) 胚・胎児発生試験

#### ① 胚・胎児発生 (EFD) 試験 (ラット)<sup>85)</sup>

#### ■ EFD試験の成績

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

- ・局所又は全身毒性の徴候はみられず、母動物/胎児/胚毒性は報告されず、生殖パラメータに影響はありませんでした。母動物毒性及び胎児毒性の無毒性量は、100mg/kg/日でした。

#### ② 胚・胎児発生 (EFD) 試験 (ウサギ)<sup>85)</sup>

#### ■ EFD試験の成績

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

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

### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する (PPND) 試験 (ラット)<sup>85)</sup>

#### ■ PPND試験の成績

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

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的  
知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

# 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

## 生殖発生毒性試験の結論

- ・エフガルチギモドの胎盤移行や乳汁排泄の可能性を除外できませんが、胚・胎児発生及び出生後の発生へのエフガルチギモド投与の影響はみられませんでした。
- ・無毒性量は、検討した全ての生殖発生毒性試験で最高用量である100mg/kg/日でした。

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

## (6) 局所刺激性試験<sup>86)</sup>

### ・カニクイザル

カニクイザルを用いた12週間反復皮下投与毒性試験で、反復投与時の局所刺激性を評価しました。

投与部位の病理組織学的検査では、大部分が皮下、まれに真皮に、リンパ球、好中球及び好酸球の細胞浸潤が認められました。これらは軽微から軽度であり、用量の増加に伴って発現頻度が増加しました。回復期間終了時の投与部位では肉眼的及び病理組織学的所見は完全に回復していました。

したがって、カニクイザルにボルヒアルロニダーゼ単独(溶媒対照)、エフガルチギモド単独、又はボルヒアルロニダーゼと混合したエフガルチギモドを反復皮下投与したところ、投与部位における局所刺激性の徴候は認められなかったと結論されました。

### ・ウサギ

ニュージーランドホワイトウサギ(雌6例)にエフガルチギモドをボルヒアルロニダーゼと混合して、皮下又は筋肉内投与し、投与後48及び96時間、並びに投与後14日に剖検を実施し、投与部位に対する肉眼的観察及び病理組織学的に評価しました。全ての動物に、2,000U/mLのボルヒアルロニダーゼと混合したエフガルチギモドを180mg/mLの濃度で、皮下投与では1mL、筋肉内投与では0.25mLを単回投与しました。

ウサギにおいてエフガルチギモド(180mg/mL) + ボルヒアルロニダーゼ(2,000U/mL)は、皮下又は筋肉内投与後に良好な忍容性を示し、一般状態や体重への影響は認められませんでした。皮下又は筋肉内投与後の各観察時点で、被験物質投与部位及び溶媒対照(調製用緩衝液)投与部位の肉眼的変化(Draizeスコアリングにより評価した紅斑、痂皮、浮腫)は認められませんでした。

# 有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子量：約54,000

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

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

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

分子量：60,000～65,000

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

## 製剤学的事項

### ■ 製剤の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	18ヵ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	25℃/60%RH	12ヵ月	ガラスバイアル	分解物の増加、純度の低下傾向、凝集体の増加傾向、力価の低下傾向、不溶性微粒子の増加傾向を認めた。
苛酷試験	40℃/25%RH	1ヵ月	ガラスバイアル	分解物の増加、純度の低下傾向、凝集体の増加傾向、力価の低下を認めた。
光安定性試験	総照度120万lux・h以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、20℃		ガラスバイアル	曝光により複数の試験項目が規格外となった。

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱  
上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

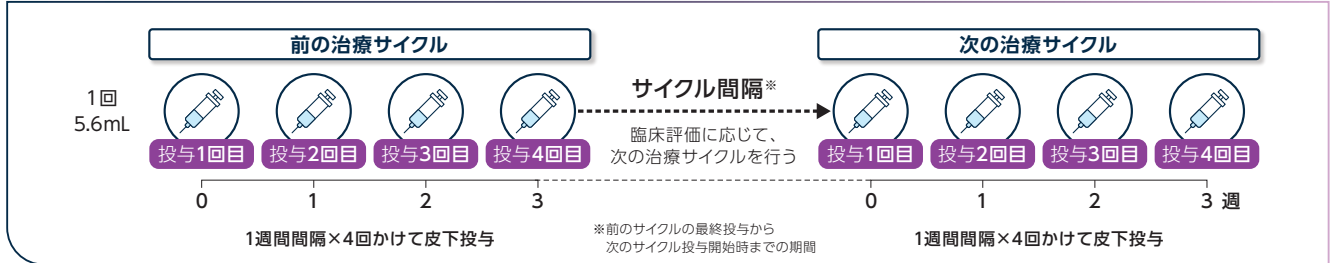
製造販売  
業者の名称  
及び住所

# ヒフデュラ®の投与

## ヒフデュラ®の投与方法

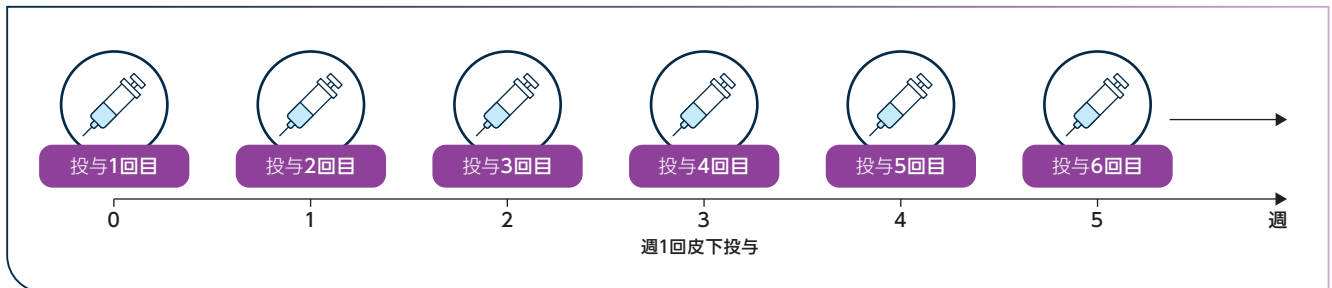
### <全身型重症筋無力症>

- ・通常、成人には本剤1回5.6mLを1週間間隔で4回皮下に注射します。これを1サイクルとします。
- ・次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づいて判断します。



### <慢性炎症性脱髄性多発根神経炎>

- ・通常、成人には本剤1回5.6mLを週1回皮下に注射します。
- ・本剤を一定期間投与後、臨床症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を検討すること。



## ヒフデュラ®投与前の注意

- ・本剤は凍結を避け、2～8℃で保存してください。持ち運びの際にも適正温度を保ってください。外箱開封後は遮光して保存してください。
- ・冷蔵庫内に保管し、冷凍庫・チルド室での保管は避けてください。
- ・外箱のまま冷蔵庫から取り出し、投与前15分以上かけて室温に戻してから、バイアルを箱から取り出し外観を確認してください。
- ・バイアル中が帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認してください。
- ・異物が認められる場合は使用しないでください。
- ・バイアルは振盪しないでください。
- ・使用期限を確認してください。
- ・誤って、室温(30℃以下)で48時間以上、又は30℃超で放置してしまった場合は、使用を避けてください。

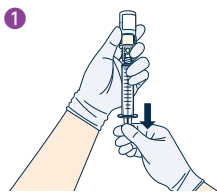
## ヒフデュラ®投与時の注意

- ・本剤5.6mLを通常、30～90秒かけて投与してください。
- ・注射部位は腹部又は大腿部とし、同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。皮膚に異常のある部位(発赤、傷、硬結、瘢痕等)は避けてください。
- ・他の薬剤と混合しないでください。
- ・本剤は1回で全量使用する製剤であり、再使用しないでください。

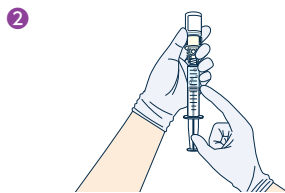
## ヒフデュラ®の自己注射

- ・自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練(トレーニング)を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施してください。

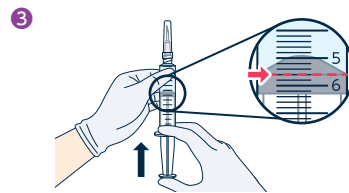
## ヒフデュラ®の注射手技



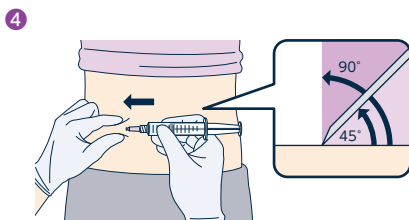
1  
バイアル内の薬液を、バイアルアダプタ又は注射針を用いて注射筒に6.0mL程度移します。(薬液吸引前の空気の注入は不要です。)



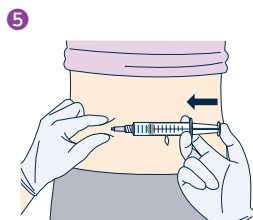
2  
注射筒内に気泡がないか確認します。気泡がある場合、注射筒を指で軽くたたいてできるだけ気泡を上部に移動させ、プランジャーをゆっくり押し上げて気泡を注射筒からバイアルに押し出します。



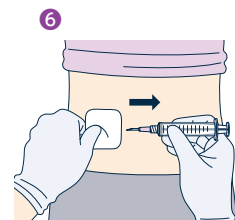
3  
注射筒内に異物がないことを確認後、注射針の結合部を注射筒の先端に取り付けます。ゆっくりとプランジャーを押して、気泡を注射針の針先から押し出し、針の先端まで薬液を移動させます。次に、5.6mLに一致するまでプランジャーを押し進めます。



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



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



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

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

# 取扱い上の注意

開発の経緯

ヒフデュラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデュラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法：2～8℃で保存

有効期間：18箇月

取扱い上の注意：凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

## 包装

ヒフデュラ®配合皮下注：1バイアル



# 関連情報

承認番号：30600AMX00007000

承認年月：2024年1月

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の効能又は効果追加承認年月：2024年12月

薬価基準収載年月：2024年4月

販売開始年月：2024年4月

国際誕生年月：2023年6月(米国)

再審査期間満了年月：全身型重症筋無力症  
2032年1月

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

2034年12月(10年)希少疾病用医薬品

承認条件：1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## <全身型重症筋無力症>

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

投薬期間制限医薬品に関する情報：該当しない

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

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

# 主要文献

	管理番号
開発の経緯 の特性 ヒフデユラ®	1) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195. PMID: 12578848
	2) Akilesh S, et al.: J Immunol. 2007; 179(7): 4580-4588. PMID: 17878355
	3) Latvala S, et al.: J Histochem Cytochem. 2017; 65(6): 321-333. PMID: 28402755
	4) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725. PMID: 17703228
	5) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386. PMID: 30040076
	6) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288. PMID: 16186811
	7) Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277. PMID: 30010142
	8) Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88. PMID: 3621677
	9) Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368. PMID: 11231638
	10) Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202. PMID: 24200689
臨床成績	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. PMID: 22689047
薬物動態	13) 難病情報センター. 重症筋無力症(指定難病11).2020. <a href="https://www.nanbyou.or.jp/entry/120">https://www.nanbyou.or.jp/entry/120</a> . (2023年6月14日時点) -
	14) 難病情報センター. 令和3年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別 令和3年度衛生行政報告例. 2023. <a href="https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf">https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf</a> (2023年6月14日時点) -
薬効薬理	15) Murai H, et al.: Clin Exp Neuroimmunol. 2014; 5(1): 84-91. -
	16) Suzuki S, et al.: BMC Neurol. 2014; 14: 142. PMID: 24996227
安全性薬理 試験及び 有効成分に 関する 理化学的 知見	17) Bunschoten C, et al.: Lancet Neurol. 2019; 18(8): 784-794. PMID: 31076244
	18) Mathey EK, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(9): 973-985. PMID: 25677463
	19) Koike H, et al.: Neurol Ther. 2020; 9(2): 213-227. PMID: 32410146
	20) Querol LA, et al.: Neurotherapeutics. 2022; 19(3): 864-873. PMID: 35378684
	21) Aotsuka Y, et al.: Neurology. 2024; 102(6): e209130. PMID: 38408295
	22) 難病情報センター. 令和4年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別令和4年度衛生行政報告例. 2024. <a href="https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/01/koufu20231.pdf">https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/01/koufu20231.pdf</a> (アクセス日: 2024年5月2日) -
	23) 社内資料: 免疫原性(2024年1月承認、CTD2.7.2.4.1) EFG90045
	24) 社内資料: 免疫原性(2024年12月承認、CTD2.7.2.4.1) EFG90109
	25) 社内資料: 第Ⅲ相試験(ARGX-113-2001試験)(2024年1月承認、CTD2.7.6.3) EFG90050
	26) 社内資料: 日本人集団の結果(2024年1月承認、CTD2.7.3.3.3.2) EFG90057
製剤学的 事項 の投与 ヒフデユラ®	27) 社内資料: 2001試験(第3相試験: エフガルチギモドPH20 SC 又はエフガルチギモドIV) (2024年1月承認、CTD2.7.3.2.1) EFG90053
	28) 社内資料: 総IgGのベースラインからの変化(2024年1月承認、CTD2.5.4.1) EFG90049
	29) 社内資料: 自己投与(2024年1月承認、CTD2.7.4.5.2.2) EFG90059
	30) 社内資料: 第Ⅲ相試験(ARGX-113-2002試験)(2024年1月承認、CTD2.7.6.4) EFG90051
	31) 社内資料: 効果の持続、耐薬性(2024年1月承認、CTD2.7.3.5) EFG90078
	32) 社内資料: 2002試験(補足試験: 2001試験及び1705試験の非盲検継続投与第3相試験) 中間解析1(2024年1月承認、CTD2.7.3.2.3) EFG90058
	33) Allen JA, et al.: Lancet Neurol. 2024; 23(10): 1013-1024. PMID: 39304241
	34) 社内資料: 第Ⅱ相試験(ARGX-113-1802試験)(2024年12月承認、CTD2.7.6.1) EFG90116
	35) 社内資料: 1802試験(2024年12月承認、CTD2.7.3.2.1) EFG90110
	36) 社内資料: 薬力学(ARGX-113-1802)(2024年12月承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1) EFG90107
製造販売 業者の 名称 及び住所	37) 社内資料: 有害事象の解析(2024年12月承認、CTD2.7.4.2.1) EFG90112
	38) 社内資料: 自己投与(2024年12月承認、CTD2.7.4.5.2.2) EFG90113
	39) 社内資料: 審査報告書(2024年12月承認) -
	40) 社内資料: 第Ⅱ相試験(ARGX-113-1902試験)(2024年12月承認、CTD2.7.6.2) EFG90117
	41) 社内資料: 1902試験(中間解析1)(2024年12月承認、CTD2.7.3.2.2) EFG90111



42) 社内資料：CIDP患者での薬力学的作用 - 1902試験(2024年12月承認、CTD2.7.2.2.1.2)	EFG90118
43) 社内資料：健康被験者での薬物動態 - 1901試験(第1相)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)	EFG90060
44) 社内資料：薬物動態(ARGX-113-1907試験)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)	EFG90047
45) 社内資料：gMG患者での薬物動態 - 2001試験(第3相)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.1.2.1)	EFG90061
46) 社内資料：gMG患者での薬物動態 - 2002試験(第3相)(中間解析1)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.1.2.2)	EFG90062
47) 社内資料：薬物動態(ARGX-113-1802試験)(2024年12月承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)	EFG90105
48) 社内資料：薬物動態(ARGX-113-1902試験)(2024年12月承認、CTD2.7.2.2.1.1.2)	EFG90106
49) 社内資料：薬物動態試験 分布、代謝、排泄(2022年1月承認、CTD2.4.3.3、2.4.3.4、2.4.3.5)	EFG90027
50) Pentsuk N, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86(4): 328-344.	PMID: 19626656
51) 社内資料：エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の第I相試験(ARGX-113-1501試験)(2022年1月承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)	EFG90004
52) 社内資料：腎機能障害(2024年1月承認、CTD2.7.2.3.8.5)	EFG00048
53) 社内資料：腎機能障害(2024年12月承認、CTD2.7.2.3.7.5)	EFG90108
54) Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260.	PMID: 29655448
55) Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268.	PMID: 27103470
56) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.	PMID: 30143244
57) Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26.	PMID: 24215230
58) Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160.	PMID: 21552317
59) Koneczny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671.	PMID: 31269763
60) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	PMID: 8605939
61) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	PMID: 8643606
62) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	PMID: 31354709
63) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.	PMID: 34146511
64) Frost GI: Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(4): 427-440.	PMID: 17683255
65) Locke KW, et al.: Drug Deliv. 2019;26(1): 98-106.	PMID: 30744432
66) 社内資料：健康被験者での薬力学的作用 - 1901試験(第1相)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)	EFG90063
67) 社内資料：健康被験者での薬力学的作用 - 1907試験(第1相)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)	EFG90065
68) 社内資料：gMG患者での薬力学的作用 - 2001試験(第3相)(2024年1月承認、CTD2.7.2.2.2.2.1)	EFG90079
69) 社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性(2022年1月承認、CTD2.6.2.2.2.1)	EFG90010
70) 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月承認、CTD2.6.2.2.3.2.3)	EFG90011
71) 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月承認、CTD2.6.2.2.3.3)	EFG90020
72) 社内資料：安全性薬理試験(2022年1月承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4)	EFG90029
73) 社内資料：In vitro試験(2022年1月承認、CTD2.6.2.3.1)	EFG90030
74) van Erp EA, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 548.	PMID: 30967872
75) Thielens NM, et al.: Mol Immunol. 2017; 89: 73-83.	PMID: 28601358
76) Alter G, et al.: J Immunol Methods. 2004; 294(1-2): 15-22.	PMID: 15604012
77) 社内資料：エフガルチギモドの特異性(2022年1月承認、CTD2.6.2.3.2)	EFG90031
78) 社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験(2022年1月承認、CTD2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2.1)	EFG90043
79) 社内資料：単回投与毒性試験(2022年1月承認、CTD2.4.4.1、2.6.6.2、2.6.7.5)	EFG90032
80) 社内資料：反復投与毒性試験(2022年1月承認、CTD2.4.4.2)	EFG90033
81) 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月承認、CTD2.6.6.3)	EFG90034
82) 社内資料：遺伝毒性試験(2022年1月承認、CTD2.6.6.4)	EFG90035
83) 社内資料：がん原性試験(2022年1月承認、CTD2.6.6.5)	EFG90036
84) 社内資料：生殖発生毒性試験(2022年1月承認、CTD2.4.4.5)	EFG90037
85) 社内資料：生殖発生毒性試験(2022年1月承認、CTD2.6.6.6)	EFG90038
86) 社内資料：局所刺激性試験 - エフガルチギモド(2024年1月承認、CTD2.6.6.7.1)	EFG90064

開発の経緯
ヒフデユラ® の特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理 試験及び 毒性試験
有効成分に 関する 理化学的 知見
製剤学的 事項
ヒフデユラ® の投与
取扱以上の 注意 包装
関連情報
主要文献
製造販売 業者の名称 及び住所

# 製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

開発の経緯

## 製造販売業者の名称及び住所

製造販売元：アルジェニクスジャパン株式会社  
東京都港区赤坂二丁目5番8号

ヒフデユラ®  
の特性

## 文献請求先及び問い合わせ先

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

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所

開発の経緯

ヒフデユラ®  
の特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理  
試験及び  
毒性試験

有効成分に  
関する  
理化学的知見

製剤学的  
事項

ヒフデユラ®  
の投与

取扱い上の  
注意  
包装

関連情報

主要文献

製造販売  
業者の名称  
及び住所



製造販売元  
アルジェニクスジャパン株式会社  
東京都港区赤坂二丁目5番8号

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

JP-VDJCIDP-24-00058  
(2024年12月作成)