

市販直後調査

2022年5月～2022年11月

# 総合製品情報概要

抗FcRn抗体フラグメント製剤



エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

薬価基準収載

**ウィフガート**® 点滴静注 400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

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

新発売

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
ウィフガート®の特性	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
臨床成績	7
1. 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)	7
2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705試験)	22
薬物動態	26
血中濃度	26
分布	31
代謝	31
排泄(外国人データ)	31
薬効薬理	32
全身型重症筋無力症(gMG)の病態	32
ウィフガート®の作用機序	33
臨床薬理試験	34
非臨床試験	38
安全性薬理試験及び毒性試験	45
安全性薬理試験(カニクイザル)	45
その他の薬理試験	46
毒性試験	48
有効成分に関する理化学的知見	51
製剤学的事項	51
取扱い上の注意	52
包装	52
関連情報	53
主要文献	54
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)	56

# 開発の経緯

ウィフガート®点滴静注400mg(一般名:エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)、以下、ウィフガート®)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>。

argenx BVは世界的にウィフガート®を開発しており、2021年12月には米国で承認を取得しました。

2018年8月より日本人も参加した全身型重症筋無力症 (gMG) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) 及び2019年3月からその継続投与試験 (ARGX-113-1705試験) を実施しました。その結果、ウィフガート®の有効性及び安全性が検討され、「全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」を効能又は効果として、2022年1月20日に製造販売承認を取得しました。また、ウィフガート®は2020年6月5日にgMGに対する希少疾病用医薬品の指定 (指定番号: (R2薬) 第467号) を受けています。

## 参考

重症筋無力症 (MG) 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MG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MG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>。平成30年度末現在の特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は23,260人でした<sup>14)</sup>。さらに、MG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MGが全体の約20%と報告されており<sup>15,16)</sup>、国内のgMGの患者数は全体の80%程度、18,000~24,000人程度と推定されています。

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

【CO】本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にCargenx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。

# ウィフガート®の特性

開発の経緯

ウィフガート®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

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

**1** FcRnを標的とするFcフラグメントであり、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.33参照**

**2** 初回サイクルのMG-ADLレスポンス<sup>※1</sup>の割合（主要評価項目）は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群29.7%と比較し、ウィフガート®群で67.7%と統計学的に有意に高い結果でした[オッズ比(95%信頼区間):4.95(2.21,11.53)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析)](検証的な解析結果)。また、全体集団(抗AChR抗体陽性及び陰性患者)の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合も、プラセボ群37.3%と比較してウィフガート®群で67.9%と統計学的に有意に高い結果でした[オッズ比(95%信頼区間):3.70(1.85,7.58)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析)]。 **P.10,11参照**

※1:各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMyasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) 総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

**3** 初回サイクルのQMGLレスポンス<sup>※2</sup>の割合は、抗AChR抗体陽性患者では、プラセボ群14.1%、ウィフガート®群63.1%と統計学的に有意に高い結果であり[オッズ比(95%信頼区間):10.84(4.18,31.20)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析)]、全体集団(抗AChR抗体陽性及び陰性患者)においては、プラセボ群19.3%、ウィフガート®群60.7%でした[オッズ比(95%信頼区間):7.10(3.24,16.49)]。 **P.10,12参照**

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

**4** 総IgG濃度は、初回投与後から低下し始め、初回サイクルのWeek 4(最終投与1週間後)では、約61%(平均値)減少しました。 **P.18参照**

**5** 1回10mg/kgを1週間隔で4回1時間かけて点滴静注します。これを1サイクルとして、投与を繰り返します。

**6** 重大な副作用として、感染症:帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等が起こることがあります。主な副作用として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。

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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]

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

\*2022年5月改訂添付文書(第4版)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(20.0mL)中に次の成分を含有する。

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8(対生理食塩液比)

## 4. 効能又は効果

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

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 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]
- 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

## 8. 重要な基本的注意

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

開発の経緯

ウイフガルトの特性

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

包装及び取り扱い上の注意

関連情報

主要文献

製造販売業者の名称及び住所

## 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

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度 (eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

## 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 (6.8%)

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

### 11.2 その他の副作用

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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

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

- ・患者あたりの投与量 (mg) = 患者の体重 (kg) <sup>※</sup> × 10mg/kg (体重あたりの投与量)
- ・本剤の必要量 (mL) = 患者あたりの投与量 (mg) / 20mg/mL (本剤の濃度)
- ・必要なバイアル数 = 本剤の必要量 (mL) / 20mL (1バイアルの容量)
- ・必要な日局生理食塩液の量 = 125mL - 本剤の必要量 (mL)

注) 体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

### 14.1.2 調製方法

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

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

14.2.3 孔径0.2µmのポリエーテルスルホン製メンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

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

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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

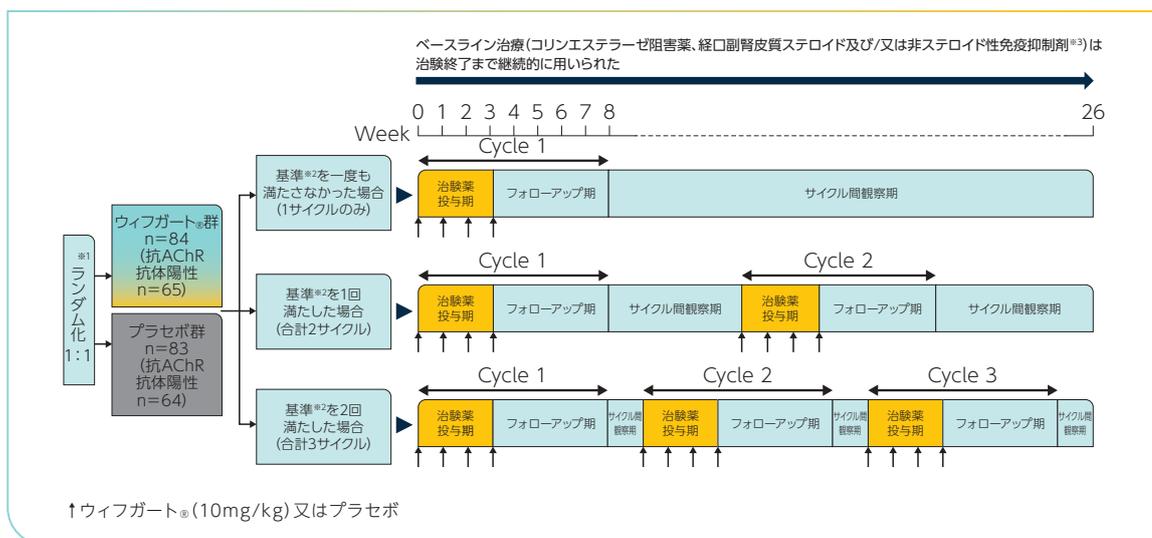
## 1. 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験)<sup>18-23)</sup>

- 18) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) (承認時評価資料) (CTD 2.7.6.4) (EFG90008)  
 19) 社内資料：ARGX-113-1704試験 (第Ⅲ相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90016)  
 20) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.(EFG00001)  
 [CO]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。  
 21) 社内資料：薬力学 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.2.2) (EFG90006)  
 22) 社内資料：蓄積性と時間依存性 (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.3) (EFG90023)  
 23) 社内資料：日本人と外国人の薬力学の比較 (第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験)、母集団薬物動態/薬力学解析、総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連) (承認時評価資料) (CTD2.7.2.3.1.2) (EFG90022)

## 試験概要

- 目的** gMG患者にウィフガート®を投与した際の有効性、安全性及び忍容性の評価
- デザイン** ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
- 対象** gMG患者167例 (日本人15例) (解析時)  
 ウィフガート®群：84例 (日本人8例)、プラセボ群：83例 (日本人7例)
- 主な選択基準**
- 全身性筋力低下を有するMGと診断され、米国重症筋無力症研究財団 (MGFA) 分類<sup>\*1</sup> Class II、III、IVa又はIVbのいずれかに該当する患者
  - スクリーニング及びベースライン (試験開始時) でのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
  - スクリーニング前からベースライン治療<sup>\*2</sup>を一定の用量で継続している患者
- <sup>\*1</sup>: MGFA分類の詳細はP.25「MG症状のクラス分類 (MGFA分類)」参照  
<sup>\*2</sup>: ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤 (アザチオプリン<sup>\*</sup>、メトトレキサート<sup>\*</sup>、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル<sup>\*</sup>及びシクロホスファミド<sup>\*</sup>)に限る。<sup>\*</sup>MGの治療に対し、本邦未承認である。

## 投与方法



対象患者を1:1の割合でウィフガート®群又はプラセボ群に割り付けた<sup>\*1</sup>。試験薬投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準<sup>\*2</sup>に合致した場合に開始することが可能とされた (最大3サイクル (最長28週間))。試験薬投与期 (3週間) において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤<sup>\*3</sup>投与下で、ウィフガート®10mg/kg又はプラセボを1週間間隔<sup>\*4</sup>で計4回1時間かけて静脈内投与した。

- <sup>\*1</sup>: 層別因子：日本人/外国人、抗AChR抗体陽性/陰性、ベースライン治療として非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし  
<sup>\*2</sup>: 次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。  
 ・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者  
 ・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者  
<sup>\*3</sup>: アザチオプリン<sup>\*</sup>、メトトレキサート<sup>\*</sup>、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル<sup>\*</sup>及びシクロホスファミド<sup>\*</sup>  
<sup>\*</sup>MGの治療に対し、本邦未承認である。  
<sup>\*4</sup>: 1週間間隔の試験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。

## 評価項目

### 【主要評価項目】

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンス<sup>※1</sup>の割合

※1:各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 (MG-ADLスケールの詳細はP.25「MG-ADLスケール」参照)

### 【副次評価項目】

1. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGレスポンス<sup>※1</sup>の割合

2. 全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合

3. 抗AChR抗体陽性患者の試験期間中 (Day 126まで) にMG-ADL総スコアで臨床的に意味のある改善 (CMI) <sup>※2</sup>が認められた期間の割合

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

5. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの早期MG-ADLレスポンス<sup>※3</sup>の割合

※1:各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者 (QMGスコアの詳細はP.25「QMGスコア」参照)

※2:MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている<sup>24,25)</sup>

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

### 【探索的及びその他の評価項目<sup>\*</sup>】

・全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) の初回サイクルのQMGレスポンスの割合<sup>\*\*</sup>

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのいずれかの時点でMinimal Symptom Expression (MSE) <sup>\*</sup>が認められた患者の割合

・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合

・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGレスポンスの割合

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のMG-ADL改善スコア別の患者の割合

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のQMG改善スコア別の患者の割合

・臨床効果の発現時期及び持続期間

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移

・抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version) (MG-QoL15r) 総スコア推移

※:MG-ADL総スコアが0又は1と定義される

\*:解析前に規定していた評価項目

\*\* :探索的評価項目

### 【その他】

安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

## 解析方法

主要評価項目及び副次評価項目では多重性を調整し第一種の過誤を制御するため、ゲートキーピング法を用いた。主要評価項目を有意水準両側5%で検定し、副次評価項目の検定のゲートキーパーとした。主要評価項目及び副次評価項目は厳密な階層順序により段階的に検定した。「副次評価項目」1.~5.の順に検定を行い、前段階の検定結果が有意水準両側5%で有意でない場合は、以降の評価項目の検定は実施しないこととした。

### 【主要評価項目】

抗AChR抗体陽性患者を対象として、人種 (日本人/外国人) 及びベースライン治療 (非ステロイド性免疫抑制剤<sup>\*</sup>あり/なし) で層別し、ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした両側正確検定 (ロジスティック回帰を用いた) により、有意水準両側5%で検定した。治療効果は、オッズ比をその95%信頼区間とともに表示した。

※:アザチオプリン<sup>\*</sup>、メトレキサート<sup>\*</sup>、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル<sup>\*</sup>及びシクロホスファミド<sup>\*</sup>

\*MGの治療に対し、本邦未承認である。

### 【副次評価項目】

MG-ADL及びQMG総スコアに関する反応パラメータの解析には、有効性の主要評価項目と同様のロジスティック回帰モデルを適用した。全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象とした解析では層別因子に抗AChR抗体発現状況 (陽性/陰性) を追加した。

CMIを示した期間の割合は、治療 (ランダム化時) 及び各サイクルのベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。モデルは層別変数 (日本人/外国人、ベースライン治療) で層別化した。

MG-ADL総スコアを指標とした次のサイクルを開始する基準を満たすまでの期間は、層別変数により層別化し、Kaplan-Meier法 (層別log-rank検定) を用いて解析した。

### 【部分集団解析】

以下に示す要因が初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合に与える影響を評価するため、部分集団解析を実施した: 抗AChR抗体発現状況 (陽性/陰性)、人種 (日本人/外国人)、併用gMG治療薬 (非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし)、ベースラインのMG-ADL総スコア (5~7点/8~9点/10点以上) 及び治療サイクル数。

# 患者背景

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

\*1: MGFA分類の詳細はP.25「MG症状のクラス分類(MGFA分類)」参照

\*2: ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤(アザチオプリン\*、メトトレキサート\*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル\*及びシクロホスファミド\*)に限る。\*MGの治療に対し、本邦未承認である。

MGC: Myasthenia Gravis Composite

## ■サイクル間隔<sup>26)</sup>

初回サイクルのウィフガート®最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間(サイクル間隔)の中央値(範囲)はウィフガート®群で7.3週間(5.3~23.4週間)でした。

26) ウィフガート®点滴静注400mg電子添文

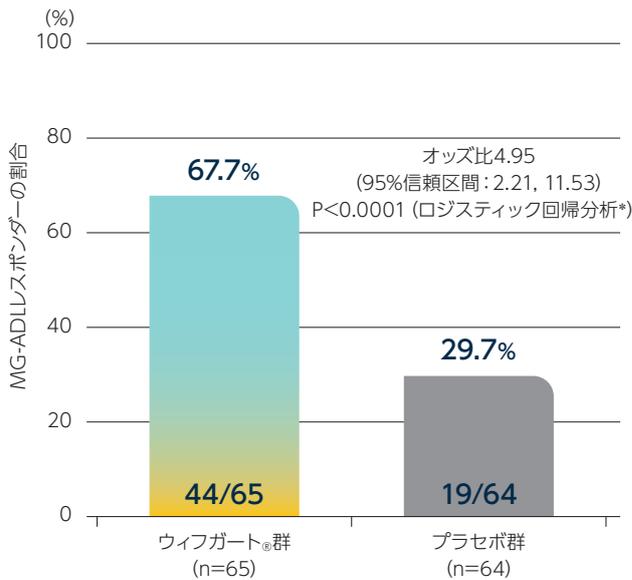
## 有効性評価

### 主要評価項目

#### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群が65例中44例(67.7%)、プラセボ群が64例中19例(29.7%)でした[オッズ比(95%信頼区間):4.95(2.21,11.53)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析\*)](検証的な解析結果)。

#### ■ 初回サイクルのMG-ADLレスポナーの割合(抗AChR抗体陽性患者)



#### ■ MG-ADLレスポナー

各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

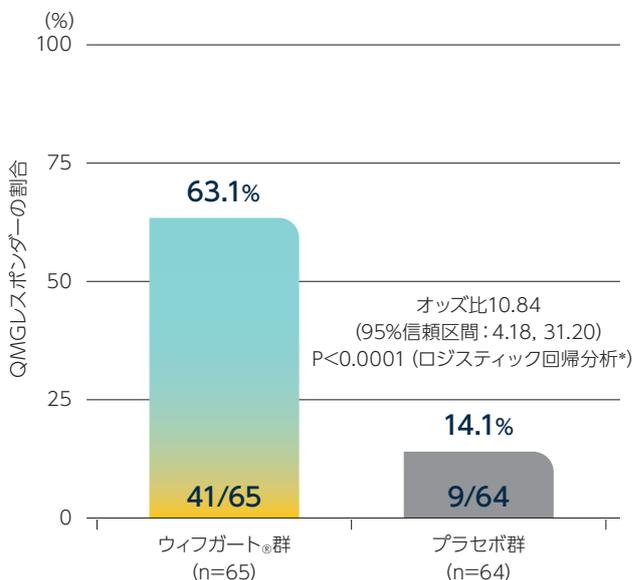
\*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした

### 副次評価項目

#### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポナーの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群の65例中41例(63.1%)に対し、プラセボ群は64例中9例(14.1%)でした[オッズ比(95%信頼区間):10.84(4.18,31.20)、P<0.0001(ロジスティック回帰分析\*)]。

#### ■ 初回サイクルのQMGLレスポナーの割合(抗AChR抗体陽性患者)



#### ■ QMGLレスポナー

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

\*ベースラインのQMGL総スコアを共変量とした

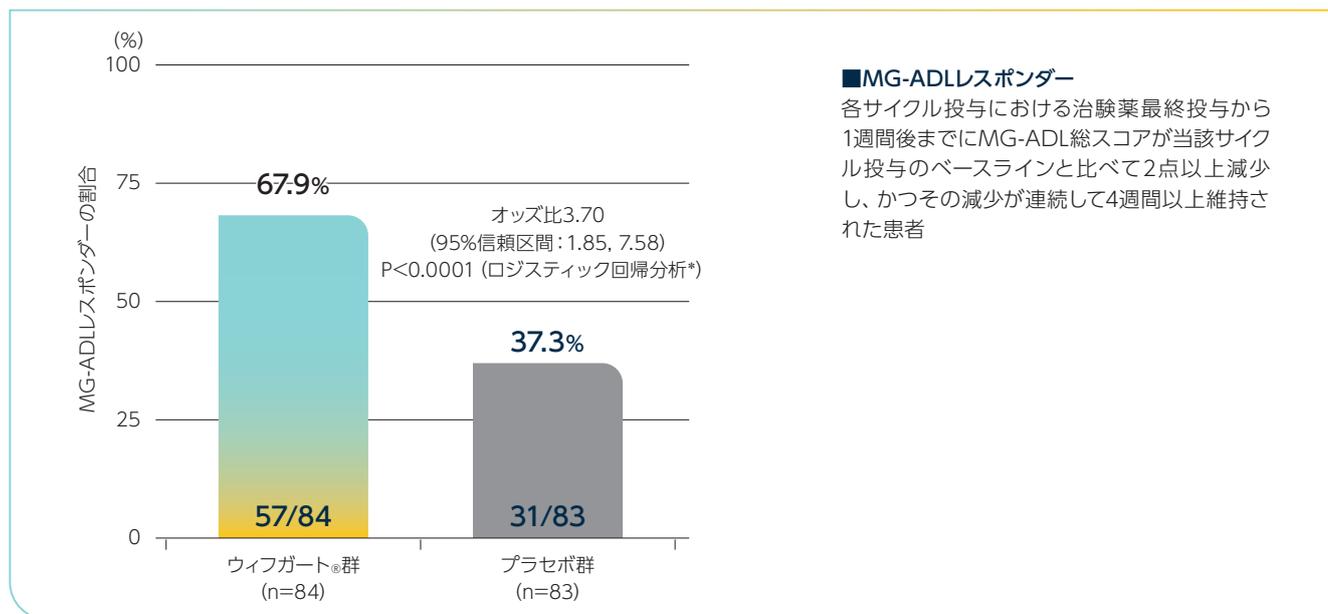
## 副次評価項目

### 全体集団※の初回サイクルのMG-ADLレスポダーの割合

ウィフガート®群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、ウィフガート®群の84例中57例(67.9%)に対し、プラセボ群は83例中31例(37.3%)でした[オッズ比(95%信頼区間):3.70(1.85,7.58)、 $P<0.0001$ (ロジスティック回帰分析\*)]。

※:抗AChR抗体陽性及び陰性患者(抗MuSK抗体陽性、ダブルセロネガティブ)

#### ■ 初回サイクルのMG-ADLレスポダーの割合(全体集団)



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

## 副次評価項目

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

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

※:MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている<sup>24,25)</sup>

## 副次評価項目

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

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間の中央値は、ウィフガート®群で35日、プラセボ群で8日であり両群間に有意差は認められませんでした( $P=0.2604$ 、log-rank検定)。

※:次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。  
・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者  
・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

## 副次評価項目

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

ウィフガート®群が56.9%、プラセボ群が25.0%でした(オッズ比:3.94)。

上述の「抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルの治験薬最終投与の1週間後から次のサイクルを開始する基準に合致するまでの期間」でウィフガート®群とプラセボ群に有意差が認められなかったことから、本項目の有意差検定は実施しませんでした。

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

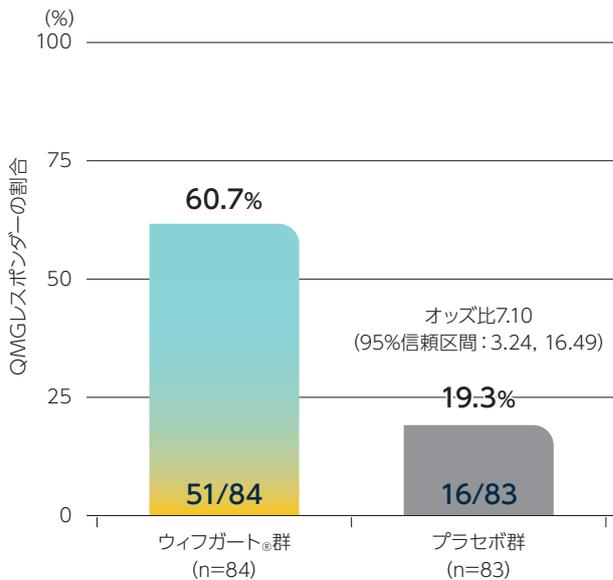
## 探索的及びその他の評価項目

### 全体集団※の初回サイクルのQMGLレスポンドアの割合

ウィフガート®群の84例中51例(60.7%)に対し、プラセボ群は83例中16例(19.3%)であり、オッズ比(95%信頼区間)は7.10(3.24,16.49)でした。

※：抗AChR抗体陽性及び陰性患者(抗MuSK抗体陽性、ダブルセロネガティブ)

#### ■ 初回サイクルのQMGLレスポンドアの割合(全体集団)



#### ■ QMGLレスポンドア

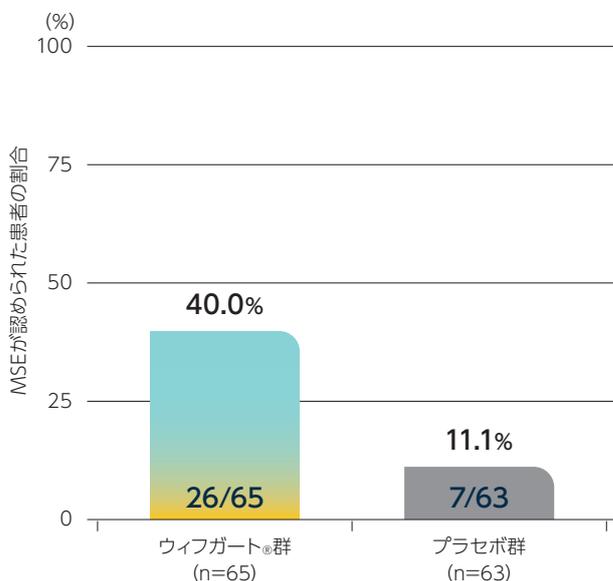
各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMGL総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのいずれかの時点でMinimal Symptom Expression (MSE) が認められた患者の割合

ウィフガート®群では40.0%(65例中26例)で、プラセボ群では11.1%(63例中7例)でした。

#### ■ 初回サイクルのいずれかの時点でMSEが認められた患者の割合(抗AChR抗体陽性患者)



#### ■ MSE

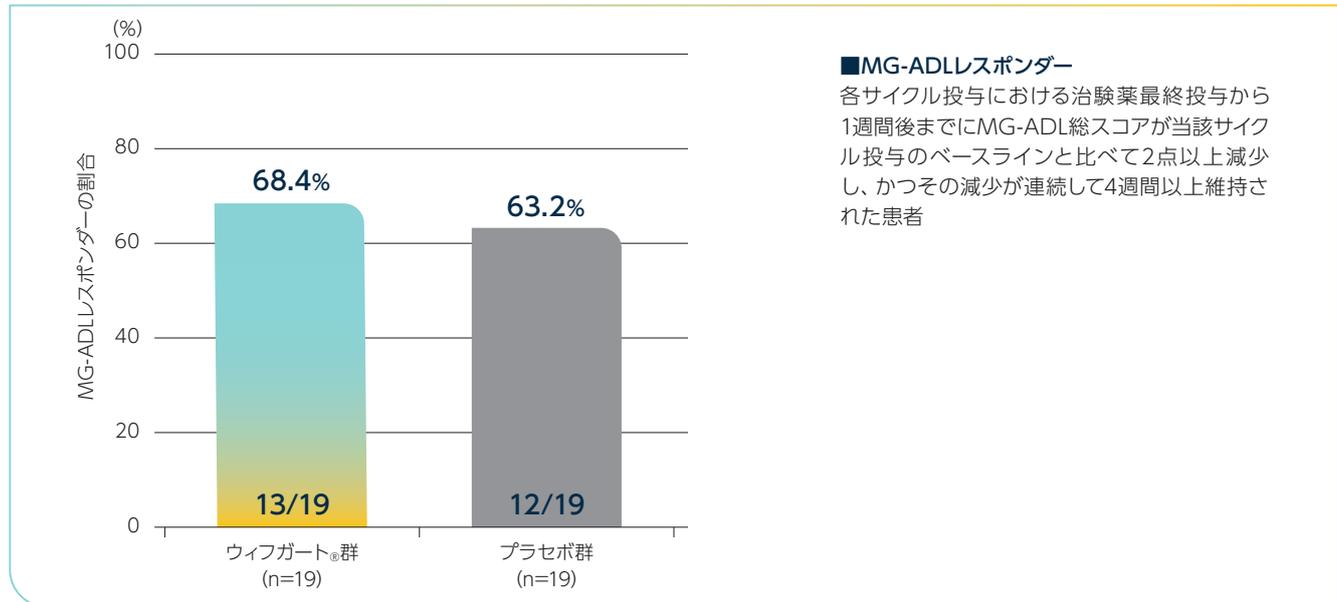
MG-ADL総スコアが0又は1と定義される

## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポーターの割合

抗AChR抗体陰性患者における初回サイクルのMG-ADLレスポーターの割合は下図の通りでした。

#### ■ 初回サイクルのMG-ADLレスポーターの割合 (抗AChR抗体陰性患者)

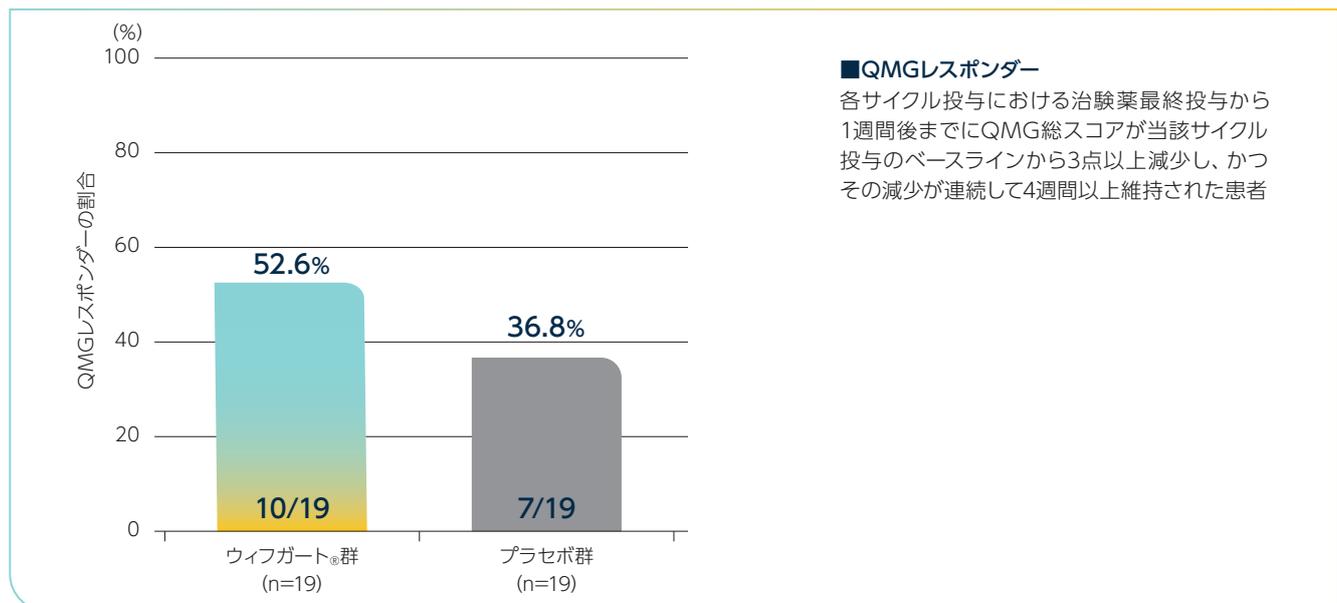


## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGLレスポーターの割合

抗AChR抗体陰性患者における初回サイクルのQMGLレスポーターの割合は下図の通りでした。

#### ■ 初回サイクルのQMGLレスポーターの割合 (抗AChR抗体陰性患者)



## その他の評価項目 (事後解析)<sup>19) 20)</sup>

抗AChR抗体陰性患者を対象とした事後解析では、初回サイクルにおいてMG-ADLとQMGLの両方でレスポーターとなった患者の割合が、ウィフガート®群47.3% (19例中9例)、プラセボ群21.1% (19例中4例) でした。

19) 社内資料 : ARGX-113-1704試験 (第Ⅲ相) (承認時評価資料) (CTD2.7.3.2.1) (EFG90016)  
20) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536. (EFG00001)

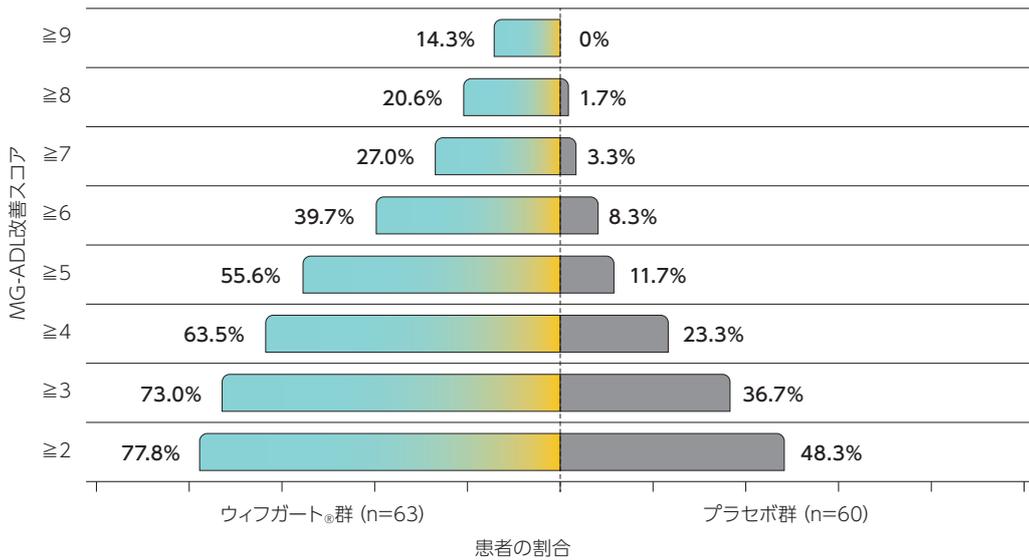
[COI] 本試験はargenx社の支援のもと行われた。著者にargenx社より講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にargenx社の社員が含まれる。

## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のMG-ADL改善スコア別の患者の割合

初回サイクルのWeek 4 (最終投与1週間後) で、CMI\*を示した患者はウイフガート®群では77.8%、プラセボ群で48.3%でした。

#### ■ 初回サイクルのMG-ADL改善スコア別の患者の割合 (抗AChR抗体陽性患者、Week 4)



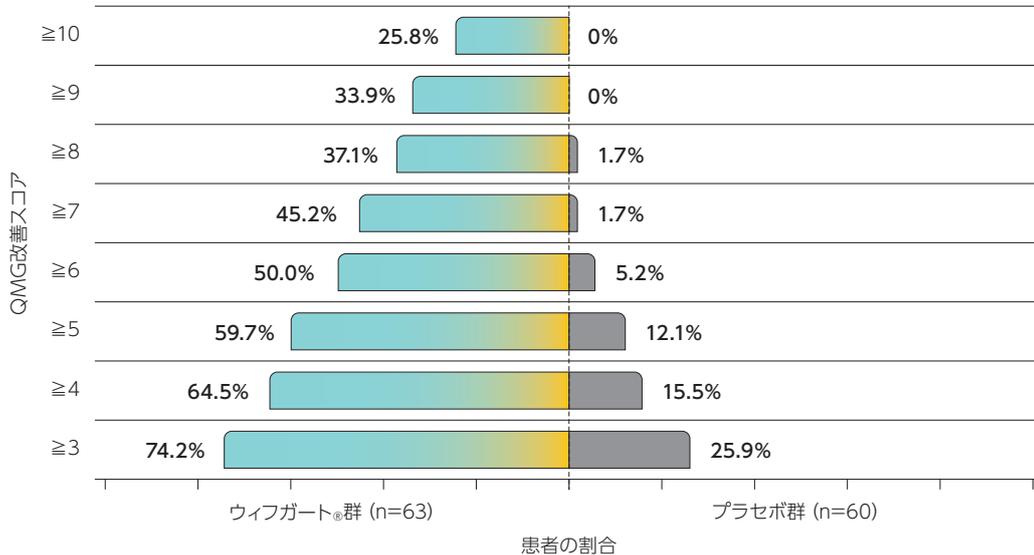
\* : MG-ADLのCMIは、MG-ADL総スコアの2点以上の減少として確立されている<sup>24,25)</sup>

## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクル (Week 4) のQMG改善スコア別の患者の割合

初回サイクルのWeek 4 (最終投与1週間後) で、QMGのCMI\*とされる総スコアが3点以上の減少を示した患者は、ウイフガート®群では74.2%、プラセボ群で25.9%でした。

#### ■ 初回サイクルのQMG改善スコア別の患者の割合 (抗AChR抗体陽性患者、Week 4)



\* : QMGのCMIは、QMG総スコアの3点以上の減少として確立されている<sup>27)</sup>

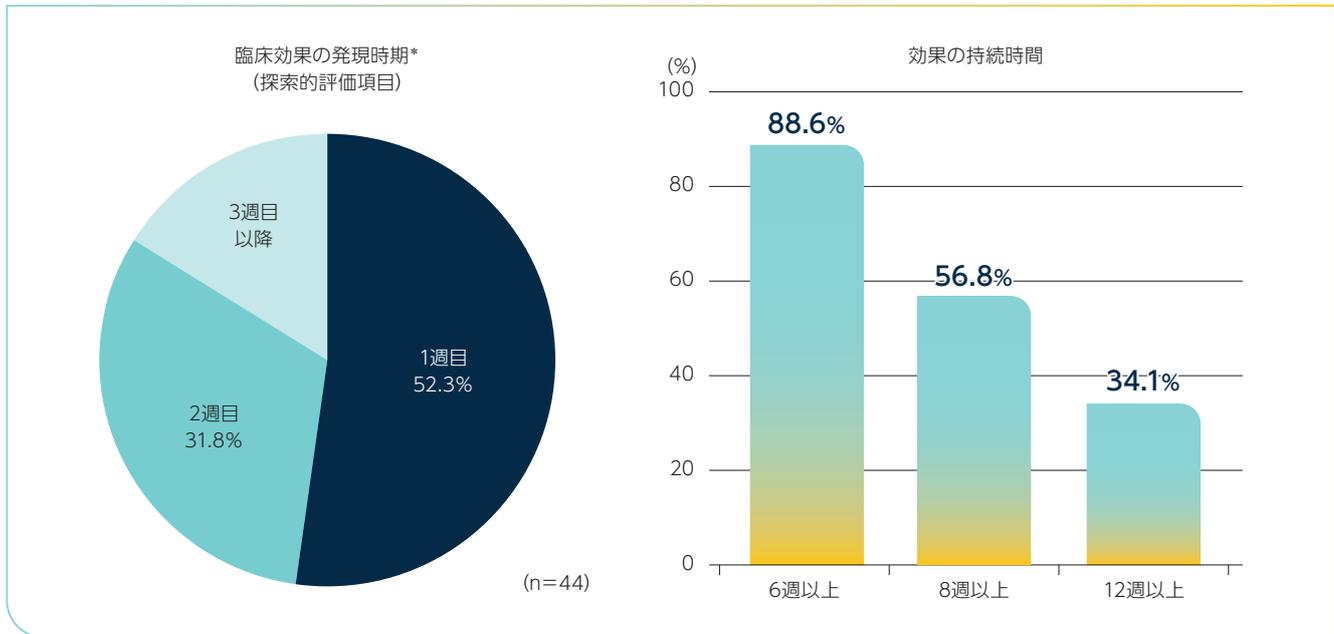
## 探索的及びその他の評価項目

### 臨床効果の発現時期及び持続期間

抗AChR抗体陽性患者のウィフガート®群では、初回サイクルのMG-ADLレスポナーのうち、2週目までに効果発現\*したのは84.1% (1週目52.3%、2週目31.8%)でした。

効果の持続期間は、6週間以上が88.6%、8週間以上が56.8%及び12週間以上が34.1%でした。

\*MG-ADL総スコアのベースラインからの2点以上減少が4週間以上持続したときの、最初にその減少が認められた時点

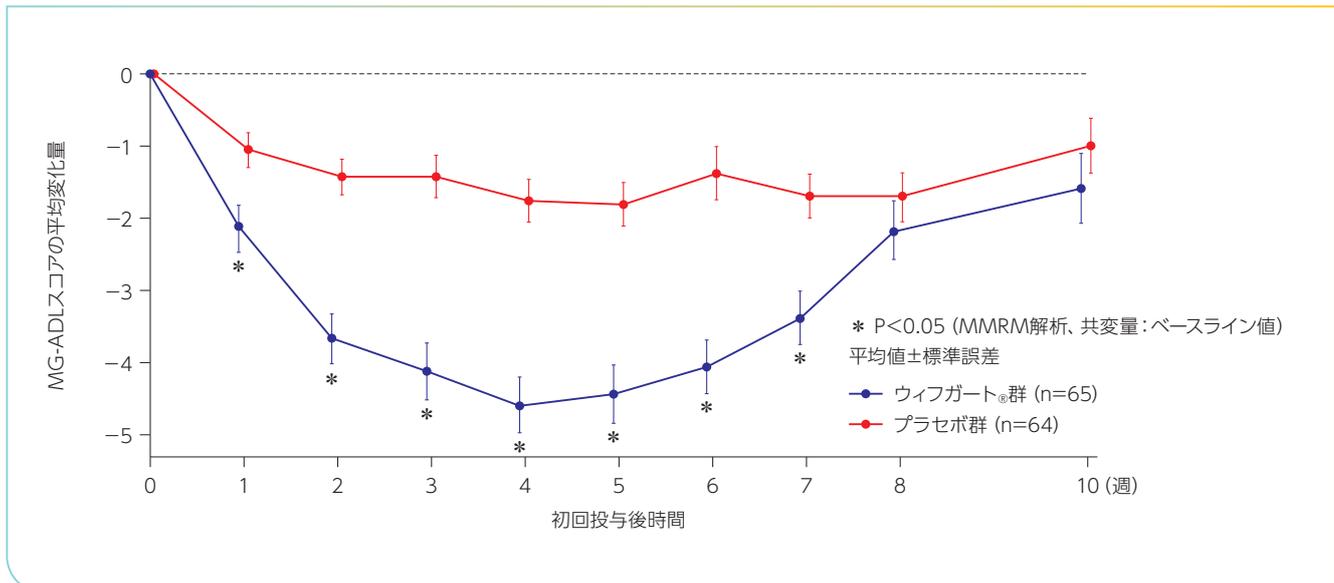


## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADL総スコア推移は下図の通りでした。

#### ■ 初回サイクルのMG-ADL総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



MMRM: Mixed Model Repeated Measures

開発の経緯

ウィフガート®  
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

取り扱い上の注意  
包装

関連情報

主要文献

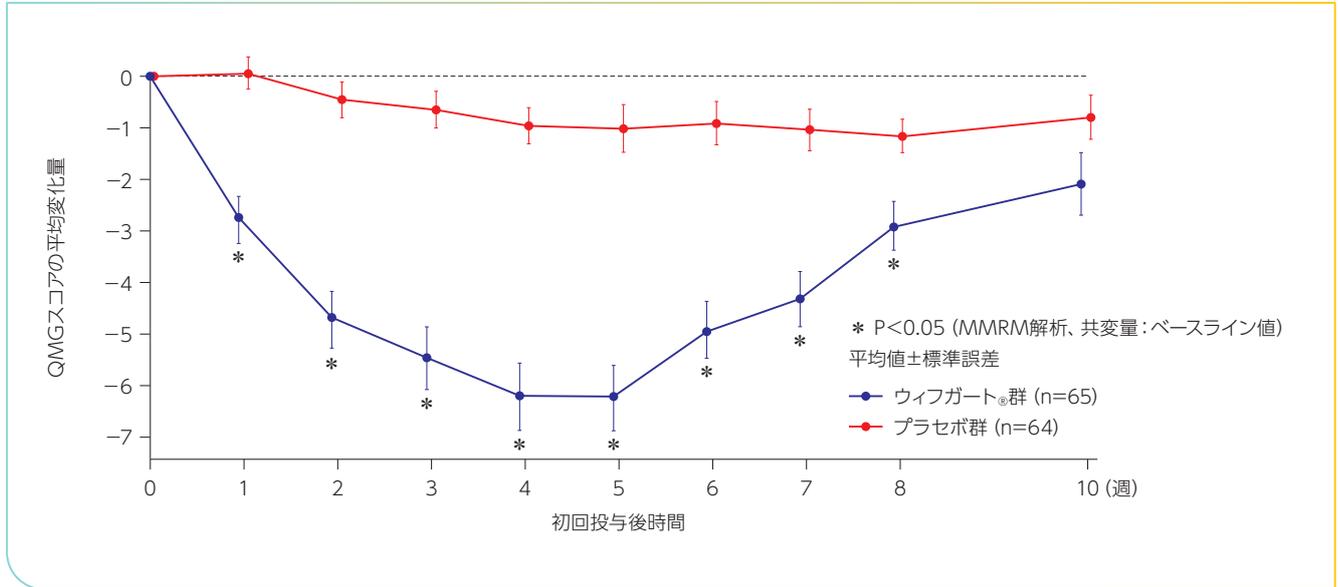
製造販売業者の  
名称及び住所

## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMG総スコア推移は下図の通りでした。

#### ■ 初回サイクルのQMG総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



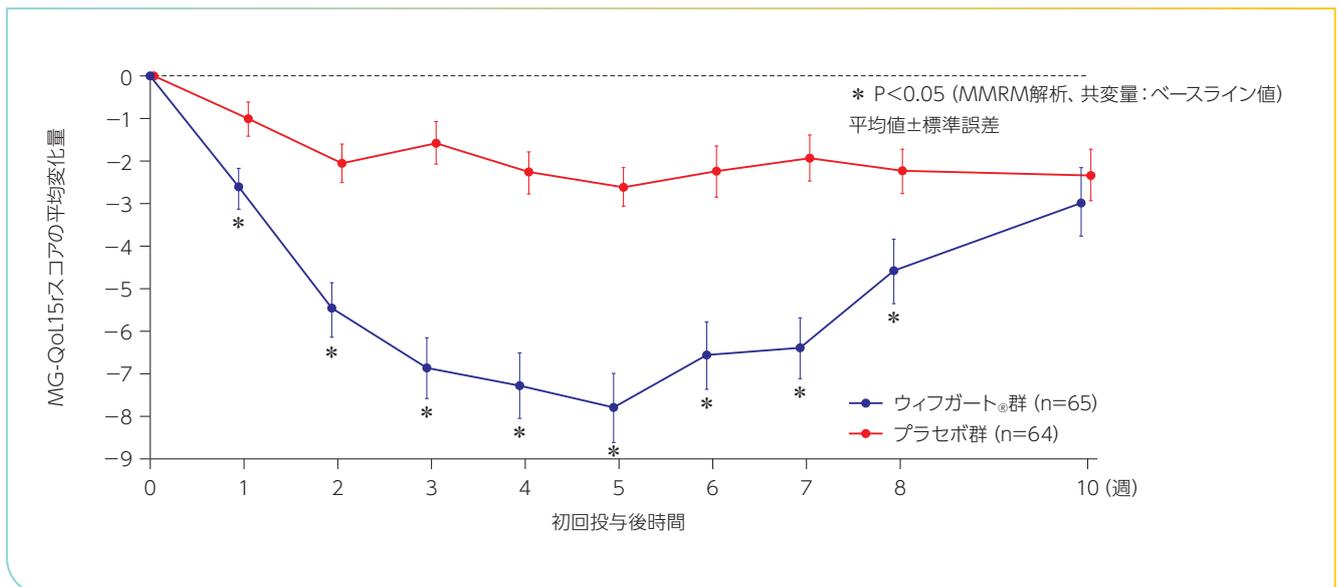
MMRM: Mixed Model Repeated Measures

## 探索的及びその他の評価項目

### 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-QoL15r総スコア推移

抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-QoL15r総スコア推移は下図の通りでした。

#### ■ MG-QoL15r総スコア推移 (抗AChR抗体陽性患者)



MMRM: Mixed Model Repeated Measures

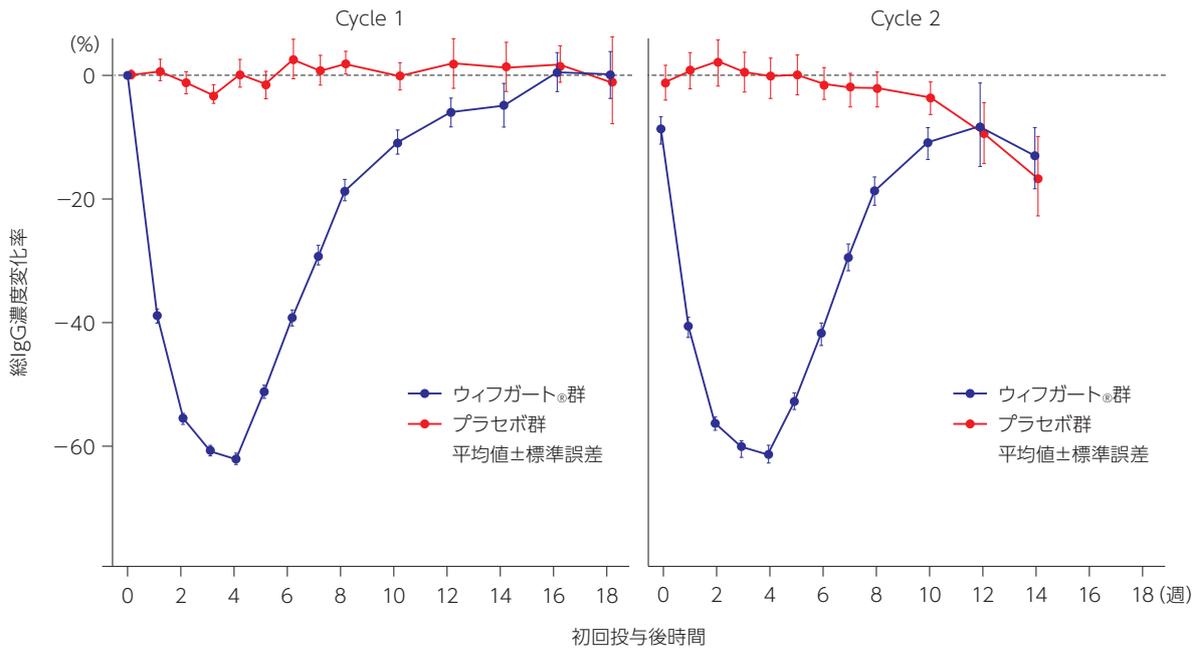
その他

【薬力学】

(1) 総IgG濃度変化率の推移(全体集団)<sup>21)</sup>

各サイクルにおける総IgG濃度変化率の推移は、下図の通りでした。

■ サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率推移(全体集団)



ウイフガート®群 (n)	84	81	81	80	79	81	80	81	72	37	24	22	19	63	62	62	60	58	61	56	59	57	51	10	4
プラセボ群 (n)	79	82	82	80	78	81	79	78	74	24	22	21	17	57	55	56	56	55	55	55	56	54	50	11	6

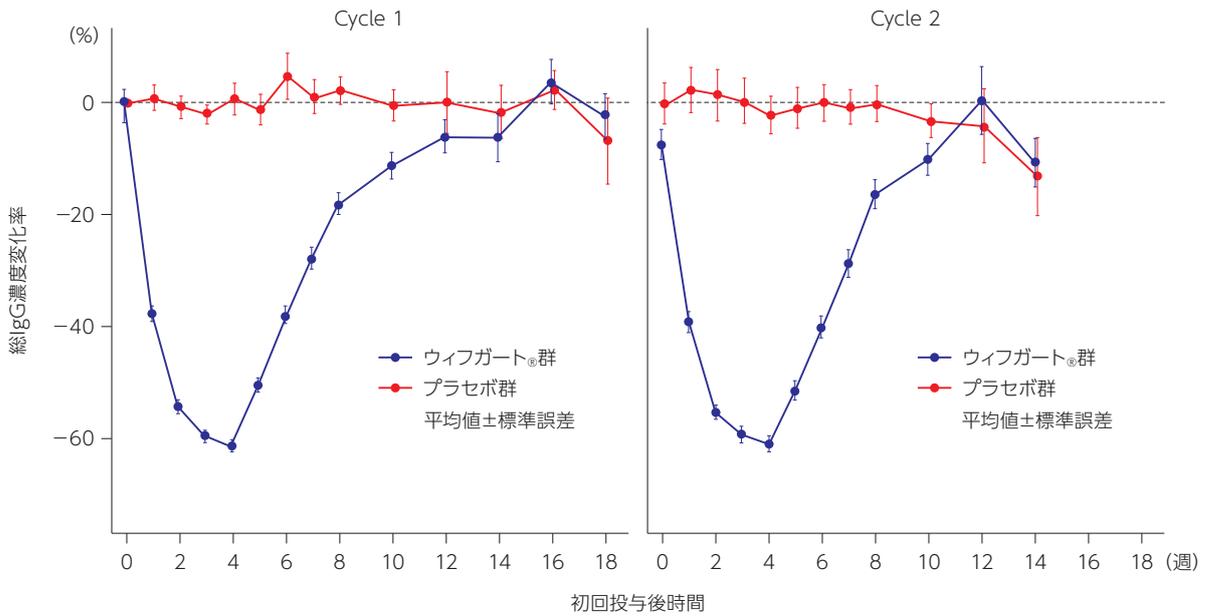
- 開発の経緯
- ウイフガート®の特性
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取り扱い上の注意
- 関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者の名称及び住所

# 臨床成績

## (2) 総IgG濃度変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)<sup>21)</sup>

サイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度変化率の推移は下図の通りでした。総IgG濃度は初回投与後から低下し始め、変化率の減少はWeek 4(最終投与1週間後)に最大に達し、Cycle 1、Cycle 2でそれぞれ-61.3%、-60.9%(平均値)でした。

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



ウイフガート®群 (n)	65	63	63	63	61	63	62	63	54	25	16	15	12	51	50	50	49	46	49	47	48	45	43	7	2
プラセボ群 (n)	60	63	63	61	59	62	60	59	56	16	16	15	13	43	42	43	42	42	41	41	42	41	39	7	5

開発の経緯

ウイフガート®  
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  
の事項

取扱い上の注意

関連情報

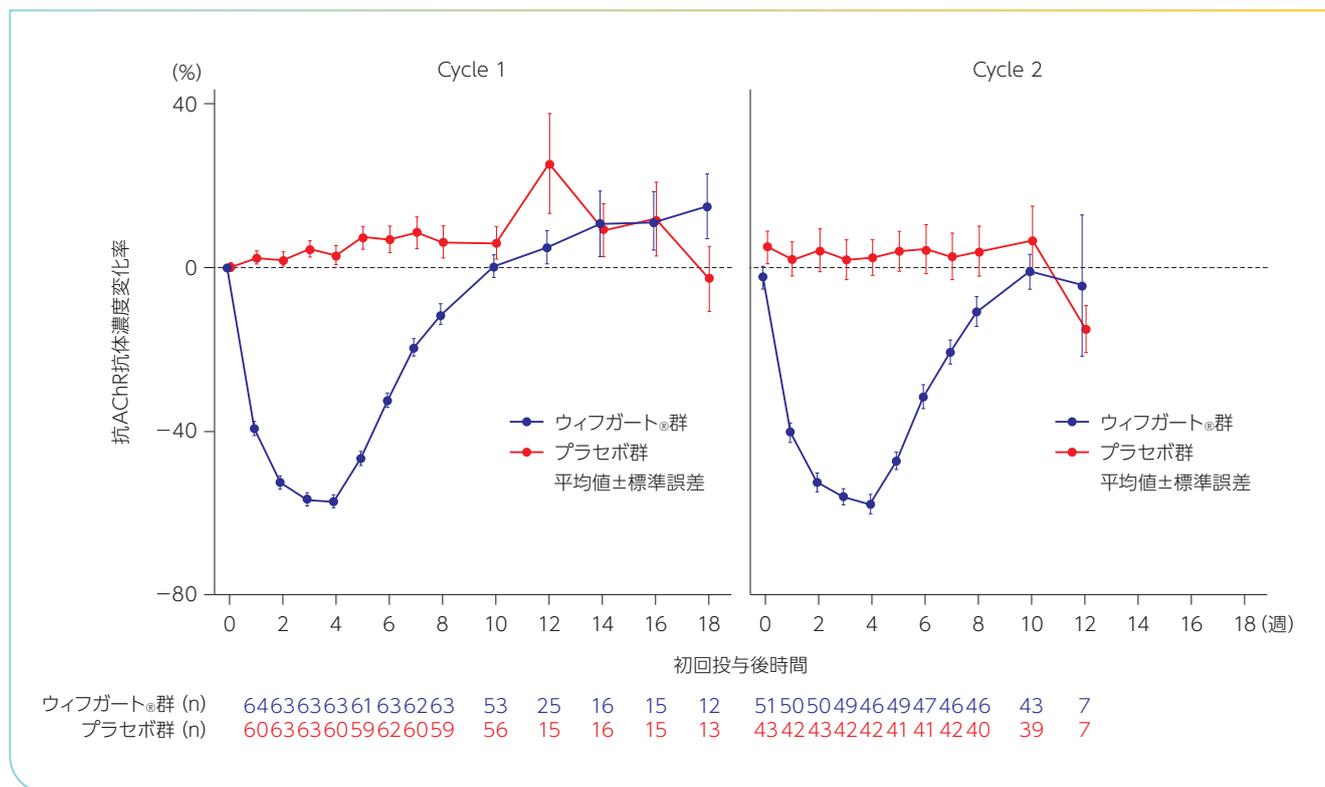
主要文献

製造販売業者の  
名称及び住所

### (3) 抗AChR抗体濃度変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)<sup>21)</sup>

サイクル別試験開始時ベースラインからの抗AChR抗体濃度変化率の推移は下図の通りでした。抗AChR抗体濃度変化率の減少はWeek 4 (最終投与1週間後)に最大に達し、Cycle 1、Cycle 2でそれぞれ-57.6%、-58.2% (平均値) でした。

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



ウイフガート®群 (n)	6	4	3	3	6	3	6	3	6	2	6	5	3	2	5	1	2	1	2	1	2
プラセボ群 (n)	6	0	6	3	6	0	5	9	6	2	6	0	5	9	5	6	1	5	1	3	4

### (4) 総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者)<sup>23)</sup>

Week 4 (最終投与1週間後)でのサイクル別試験開始時ベースラインからの総IgG濃度及びIgGサブタイプの平均変化率 (抗AChR抗体陽性患者)は下記の通りでした。

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

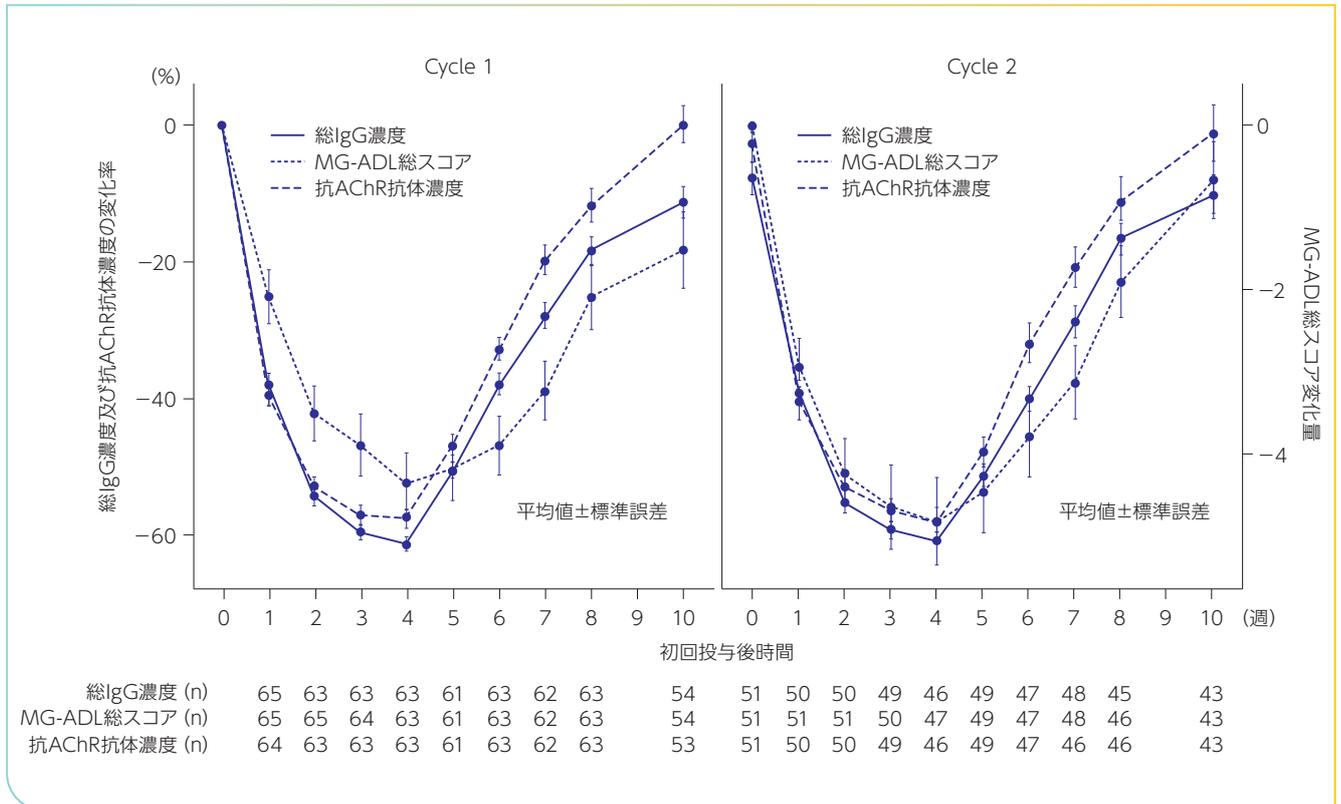
	日本人				外国人			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	平均 (標準誤差)						
総IgG	6	-61.5% (2.75)	5	-64.5% (5.49)	57	-61.3% (0.98)	41	-60.5% (1.32)
IgG1	6	-67.1% (2.50)	2	-64.9% (1.25)	56	-67.6% (1.04)	41	-62.0% (2.06)
IgG2	6	-61.4% (4.41)	5	-64.7% (3.65)	57	-59.4% (1.80)	42	-60.0% (2.73)
IgG3	6	-55.8% (3.05)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

# 臨床成績

## (5) MG-ADL総スコアの変化量及び総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の変化率の推移 (抗AChR抗体陽性患者)<sup>22)</sup>

サイクル別MG-ADL総スコアの変化量、総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度の経時的推移は下図の通りでした。

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



## その他

### 【免疫原性】<sup>17)</sup>

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

# 安全性評価

## 試験期間及びサイクル別患者数

試験期間(治験薬初回投与から試験終了までの期間)の平均値(標準偏差)は、ウィフガート®群で151.5(22.4)日、プラセボ群で151.7(29.6)日であり、治療群間で同様でした。両治療群とも、最大3サイクルの治験薬の投与を受けました。サイクル数ごとの患者数はウィフガート®群で1サイクルが21例、2サイクルが56例、3サイクルが7例、プラセボ群で1サイクルが26例、2サイクルが54例、3サイクルが3例でした。

## すべての有害事象(全体集団)

全体集団における有害事象はウィフガート®群で84例中65例(77.4%)、プラセボ群で83例中70例(84.3%)に認められました。主な有害事象は、ウィフガート®群では頭痛が24例(28.6%)、上咽頭炎が10例(11.9%)、上気道感染が9例(10.7%)、プラセボ群では頭痛が23例(27.7%)、上咽頭炎が15例(18.1%)、悪心及び下痢が各9例(10.8%)でした。

重篤な有害事象は、ウィフガート®群で4例(4.8%)4件、プラセボ群で7例(8.4%)10件に認められ、ウィフガート®群では血小板増加症、直腸腺癌、重症筋無力症、うつ病が各1件、プラセボ群では重症筋無力症が2件、心房細動、心筋虚血、治療用製品無効、上気道感染、処置による疼痛、脊椎圧迫骨折、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症クレーゼが各1件でした。

投与中止に至った有害事象は、ウィフガート®群で3例(3.6%)7件、プラセボ群で3例(3.6%)3件に認められました。ウィフガート®群では血小板増加症、直腸腺癌、平衡障害、顔面不全麻痺、重症筋無力症、下肢静止不能症候群、発疹、プラセボ群では心房細動、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症でした。

本試験では死亡例は認められませんでした。

### ■ すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象(全体集団)

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

MedDRA version 23.0

開発の経緯

ウィフガート®  
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  
の事項

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

## 2. 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705試験) ※ (ARGX-113-1704試験の継続投与試験) 28)

28) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1705試験) (承認時評価資料) (CTD 2.7.6.5) (EFG90009)

※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2回目の中間解析 (中間解析2：2020年10月8日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載し、薬力学及び免疫原性の結果は1回目の中間解析 (中間解析1：2020年4月6日をデータカットオフ日とした解析) に基づいて記載しています。

### 試験概要

<b>目的</b>	gMG患者を対象にウイフガート®の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する
<b>デザイン</b>	国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
<b>対象</b>	ARGX-113-1704試験に参加し、継続投与試験に移行したgMG患者139例 (日本人10例)
<b>主な選択基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARGX-113-1704試験に参加した患者で本試験に移行するための適格性基準に合致していること： <ul style="list-style-type: none"> <li>ARGX-113-1704試験の試験終了時であるDay 182まで試験を継続した患者</li> <li>ARGX-113-1704試験で次のサイクルを開始する基準に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない患者は、直ちに本試験に移行してウイフガート®による治療を受けられることとした。</li> <li>ARGX-113-1704試験期間中に、妊娠、レスキュー療法、又は重篤な有害事象以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した患者は、本試験に移行できることとした。</li> <li>ARGX-113-1704試験で割り付けられた治療を一時中断した患者には、本試験に移行できることとした。</li> </ul> </li> <li>試験参加前にベースライン治療*を一定の用量で継続している患者</li> </ul> <p>※：ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤 (アザチオプリン*、メトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*)に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。</p>

<b>投与方法</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本試験はパートA (1年間) とパートB (最長2年) の連続する2パートで構成された。パートBは、患者がウイフガート®の投与を継続的に受けられるように追加されたパートである。</li> <li>治験薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと (サイクル間観察期) を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準*1に合致した場合に開始することが可能とされた。</li> <li>治験薬投与期にコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤**投与下で、ウイフガート®10mg/kgを1週間間隔**3で計4回1時間かけて静脈内投与した。</li> </ul> <p>※1：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者</li> <li>MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者</li> </ul> <p>※2：アザチオプリン*、メトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド* *MGの治療に対し、本邦未承認である。</p> <p>※3：1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。</p>
-------------	--

<b>評価項目</b>	<p><b>【主要評価項目】</b> 抗AChR抗体陽性患者を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB)</p> <p><b>【副次評価項目】</b> 全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB)</p> <p><b>【探索的評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各サイクルのベースライン (治験薬初回投与日) 値と比較したMG-ADL総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)]</li> <li>各サイクルのベースライン値と比較したQMGS総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)]</li> </ul> <p><b>【その他の評価項目】 (中間解析1でのみ評価)</b> 薬力学、免疫原性</p>
-------------	---

<b>解析方法</b>	<p>主要評価項目及び副次評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量により要約した。すべての二値変数については、サイクル別及び全期間で頻度表を作成した。連続データは、絶対値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示した。</p> <p>探索的評価項目についても記述統計量により要約した。連続データについては、絶対値、ベースラインからの変化量、又はサイクルベースラインからの変化量について要約統計量を示した。中間解析のデータカットオフは1回目を2020年4月6日、2回目を2020年10月8日とした。</p>
-------------	--

## 患者背景

本試験では、先行試験でウィフガート®を投与された患者をウィフガート®-ウィフガート®群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者をプラセボ-ウィフガート®群と表示しました。両群を合わせて、全体集団と表示しました。

先行する二重盲検試験に組み入れられた167例のうち、2020年10月時点で151例が本試験に移行し、139例がウィフガート®の投与を受けました。このうちウィフガート®-ウィフガート®群が73例、プラセボ-ウィフガート®群は66例でした。139例の全体集団のうち、106例は抗AChR抗体陽性、33例は抗AChR抗体陰性でした。

### ■ サイクル間隔 (2020年10月8日データカットオフ時点)

ウィフガート®最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間 (サイクル間隔) の中央値 (各サイクルの中央値の範囲) は約4.1~6.1週間でした。

## 有効性評価

### 探索的評価項目

#### MG-ADL総スコアの変化量 (2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目 (最終投与時) までのMG-ADL総スコアの変化量は下記の通りでした。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3 (4回目の投与時) のデータを表示しました。

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

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

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア

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

開発の経緯

ウィフガート®  
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

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

## 探索的評価項目

### QMG総スコアの変化量(2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコアの変化量は下記の通りでした。なお、ARGX-113-1705試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5及び6に設定されていないため、Week 3(4回目の投与時)のデータを表示しました。

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

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

上段：ベースラインのQMG総スコア

下段：ベースラインから3週目(最終投与時)までのQMG総スコアの変化量

## 安全性評価(2020年10月8日データカットオフ時点)

### 有害事象(全体集団)

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

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

特に注目すべき有害事象(AESI)と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、56例(40.3%)に報告されました。3例以上で報告されたAESIは、上咽頭炎、尿路感染、上気道感染、帯状疱疹、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎、及び気管支炎でした。有害事象共通用語規準(CTCAE) Grade 3以上のAESIは7例(5.0%) 8件報告され、COVID-19が2件、COVID-19肺炎、赤痢、インフルエンザ、レンサ球菌性咽頭炎、大腸菌性肺炎、及び肺炎が各1件でした。同一患者で発現したインフルエンザ及びレンサ球菌性咽頭炎を除き、これらの事象はいずれも重篤でした。

### 心電図検査(全体集団)<sup>29)</sup>

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

### 臨床検査値(全体集団)<sup>30)</sup>

ウィフガート®投与による血中アルブミン値の低下は認められませんでした。多く報告されたCTCAE Grade 3以上の異常値はリンパ球数減少であり、12例(8.7%)の患者で認められました。臨床検査異常値の最悪値は、CTCAE Grade 4のリンパ球数減少1例(0.7%)を除き、すべてCTCAE Grade 3でした。

## 【参考資料】

■ MG症状のクラス分類(MGFA分類<sup>31)</sup>)

Class I	眼筋筋力低下、閉眼の筋力低下があってもよい 他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない IIa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IIb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両方をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない IIIa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IIIb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下。眼症状の程度は問わない IVa 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい IVb 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態。人工呼吸器の有無は問わない 通常の術後管理における挿管は除く 挿管がなく経管栄養のみの場合はIVbとする

■ MG-ADLスケール<sup>24)</sup>

	0点	1点	2点	3点
会話(点)	正常	間欠的に不明瞭 もしくは鼻声	常に不明瞭 もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼(点)	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下(点)	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、食事の変更が必要	経管栄養
呼吸(点)	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・櫛使用の障害(点)	なし	努力を要するが休息を要しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり障害(点)	なし	軽度、時々腕を使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視(点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
眼瞼下垂(点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
合計(0~24点)				

■ QMGスコア<sup>31)</sup>

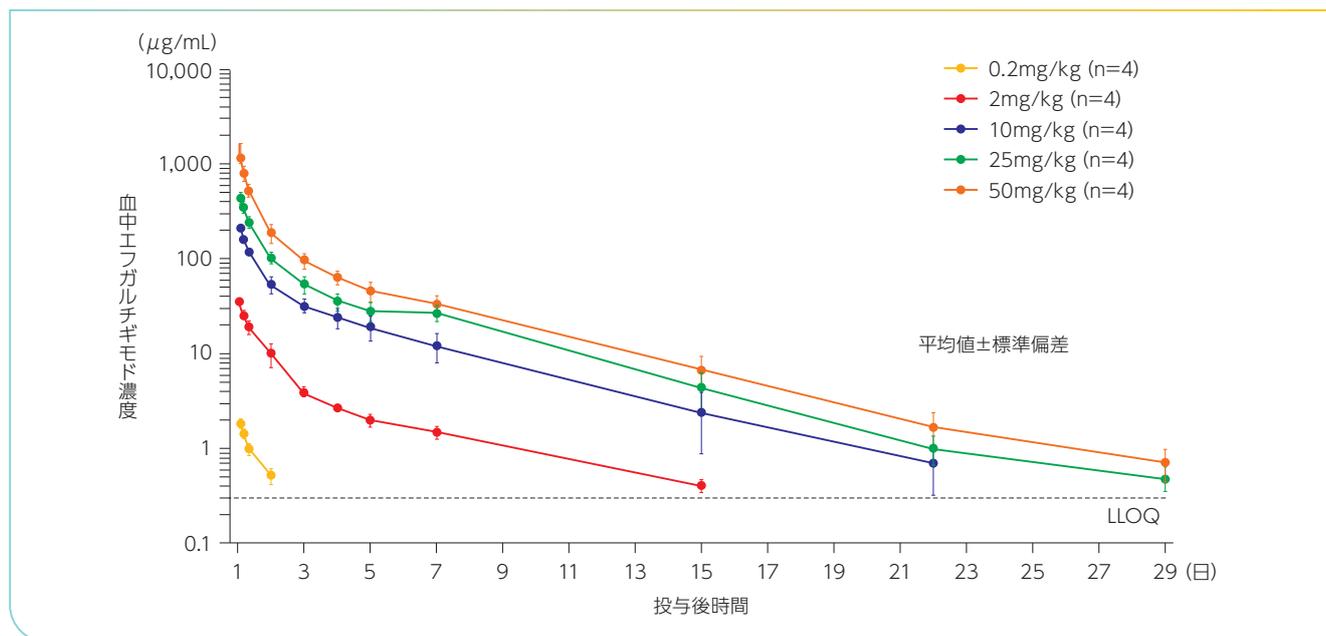
方法	正常	軽度	中等度	重度	
Grade	0	1	2	3	
右方視、左方視時の複視出現までの時間(秒)	61	11~60	1~10	常時	
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間(秒)	61	11~60	1~10	常時	
顔面筋力	正常に閉眼できる	完全に閉じることができ るが、少し弱い	完全に閉じることができ るが、抵抗を加えると容易に眼球結 膜が露出する	完全に閉じることがで きない	
100ccの水の飲み込み	正常	軽度の誤嚥、咳払い	強い誤嚥、むせ、鼻への逆流	飲めない	
1~50まで数え、構音障害が出現するまで	50まで言える	30~49	10~29	1~9	
座位で上肢90°挙上が可能な時間(秒)	右 240 左 240	90~239	10~89	0~9	
%FVC(努力肺活量/予測肺活量×100)	≥80	65~79	50~64	<50	
握力(kg)	男性 ≥45 女性 ≥30	15~44 10~29	5~14 5~9	0~4 0~4	
	反対側の手	男性 ≥35 女性 ≥25	15~34 10~24	5~14 5~9	0~4 0~4
臥位で頭部45°挙上が可能な時間(秒)	120	30~119	1~29	0	
臥位で下肢45°挙上が可能な時間(秒)	右 100 左 100	31~99	1~30	0	
合計(0~39点)					

## 血中濃度

### (1) 単回投与(健康成人; 外国人データ)<sup>32)</sup>

健康成人20例にエフガルチギモド0.2、2.0、10、25及び50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したとき、投与終了時点で最高血中濃度(C<sub>max</sub>)に到達後、短時間の分布相の後、消失相があらわれる特徴的な濃度推移が認められました。2.0~50mg/kgの用量範囲内で用量を25倍にしたときの、投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-inf</sub>)は23.5倍であり、概ね用量比に比例した増加が認められました。

#### 健康成人に単回静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ: 定量下限、Day 1に投与

#### 健康成人に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	Vz (L)	Ae <sub>0-72h</sub> (%dose)
0.2mg/kg (n=4)	1.81 (0.285)	2.0 (2.0-2.1)	NA	140 (109) <sup>a</sup>	NA	NA	0.00 (NA)
2.0mg/kg (n=4)	34.8 (5.13)	2.0 (2.0-2.0)	998 (58.8)	104 (7.88)	0.142 (0.0196)	21.4 (3.33)	0.00 (NA)
10mg/kg (n=4)	209 (27.9)	2.1 (2.0-2.3)	6818 (1523)	85.1 (7.50)	0.122 (0.0268)	14.8 (2.03)	0.0124 (0.101)
25mg/kg (n=4)	436 (47.4)	2.0 (2.0-2.0)	12826 (2103)	89.7 (2.33)	0.153 (0.0209)	19.8 (2.28)	0.0238 (0.0140)
50mg/kg (n=4)	1175 (493)	2.0 (2.0-4.0)	23435 (3038)	91.3 (4.84)	0.163 (0.0241)	21.4 (2.29)	0.0845 (0.0178)

値は、t<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-inf</sub>: 投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 消失半減期、CL: クリアランス、Vz: 分布容積、Ae<sub>0-72h</sub>: 投与後0時間から72時間までに尿中に排泄された投与量の割合、NA: 測定不能

a: 注入開始後48時間の時点で血中濃度が定量下限を下回ったため、消失相は十分に捉えられなかったと考えられる。

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

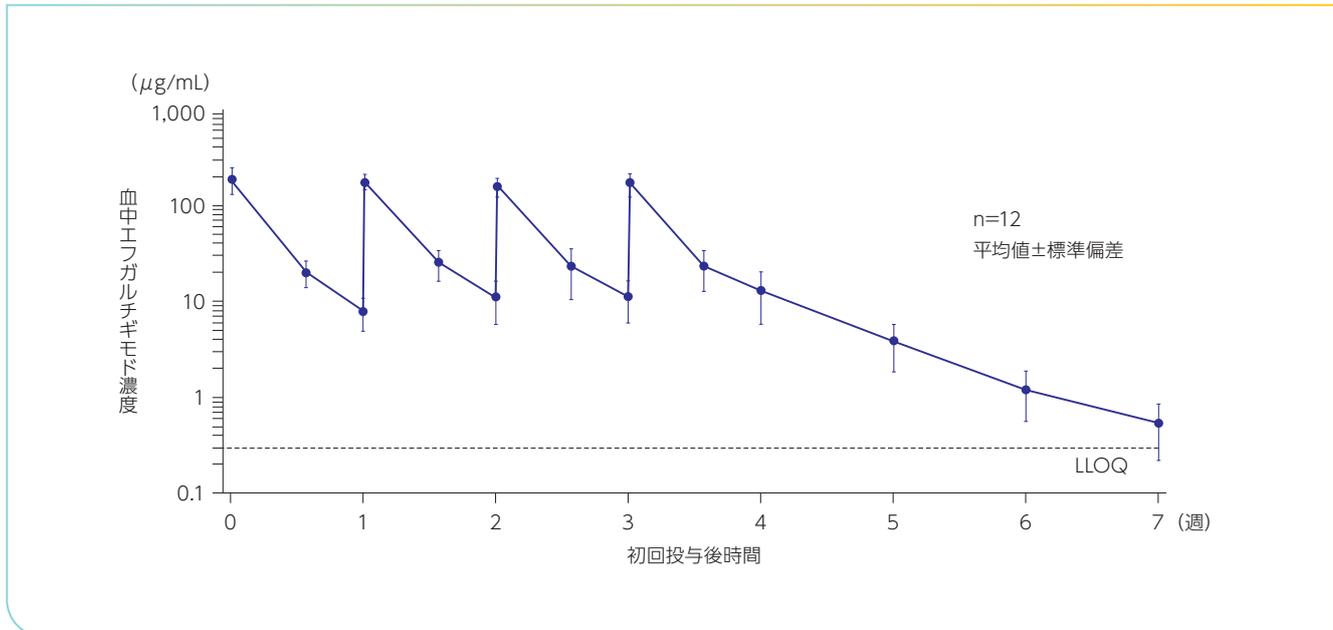
効能又は効果: 「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)」

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

## (2) 反復投与 (gMG患者 ; 外国人データ)<sup>32)</sup>

18歳以上のgMG患者12例にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回2時間かけて静脈内投与したとき、エフガルチギモドの血中濃度は投与後低下し、2相性の推移を示しました。

### ■ 外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ : 定量下限

### ■ 外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (n=12)

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

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

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

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

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

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

## (3) 反復投与

### 【ARGX-113-1704試験(gMG患者；外国人データを含む)】<sup>32)</sup>

20歳以上の日本人及び18歳以上の外国人gMG患者82例にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下記の通りでした。

#### ■ 日本人及び外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

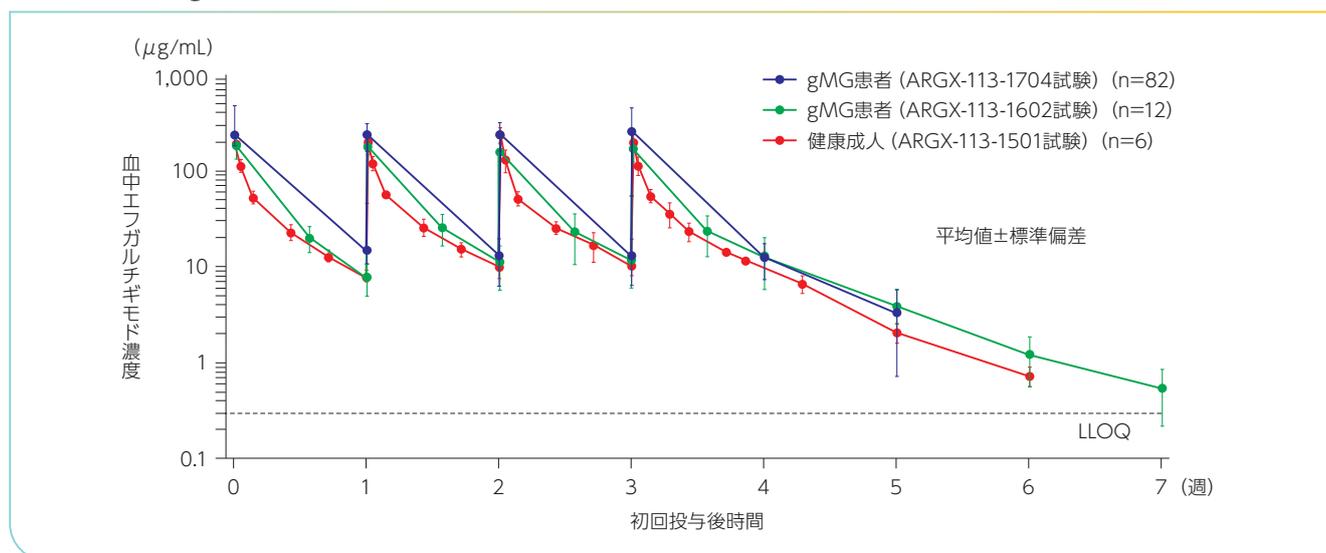
	初回投与时 (0週目)	2回目投与时 (1週目)	3回目投与时 (2週目)	4回目投与时 (3週目)
Cycle 1				
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	NA	13.9 (28.3) <sup>n=82</sup>	12.9 (6.47) <sup>n=80</sup>	12.8 (6.25) <sup>n=81</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	242 (230) <sup>n=80</sup>	235 (73.6) <sup>n=81</sup>	234 (76.2) <sup>n=80</sup>	253 (196) <sup>n=80</sup>
R <sub>ac</sub>	NA	NA	NA	1.78 (5.39) <sup>n=77</sup>
Cycle 2				
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	NA	10.4 (4.30) <sup>n=63</sup>	12.3 (6.36) <sup>n=61</sup>	12.9 (6.88) <sup>n=60</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	221 (64.6) <sup>n=62</sup>	232 (58.5) <sup>n=63</sup>	242 (91.5) <sup>n=61</sup>	246 (189) <sup>n=60</sup>
R <sub>ac</sub>	NA	NA	NA	1.20 (1.10) <sup>n=59</sup>
Cycle 3				
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	NA	36.4 (69.9) <sup>n=6</sup>	7.13 (2.91) <sup>n=4</sup>	7.52 (1.25) <sup>n=5</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	226 (21.2) <sup>n=7</sup>	174 (113) <sup>n=5</sup>	145 (19.7) <sup>n=5</sup>	153 (24.5) <sup>n=5</sup>
R <sub>ac</sub>	NA	NA	NA	0.692 (0.110) <sup>n=5</sup>

値は、算術平均(標準偏差)で表示。NA:測定不能

## (4) 健康成人とgMG患者の比較(外国人データを含む)<sup>33)</sup>

健康成人及びgMG患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回静脈内投与したときのエフガルチギモドの平均血中濃度推移は下図の通りでした。

#### ■ 健康成人及びgMG患者に反復静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



LLOQ: 定量下限

ARGX-113-1602試験: 外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験(2時間かけて投与)

ARGX-113-1501試験: 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(2時間かけて投与)

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

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

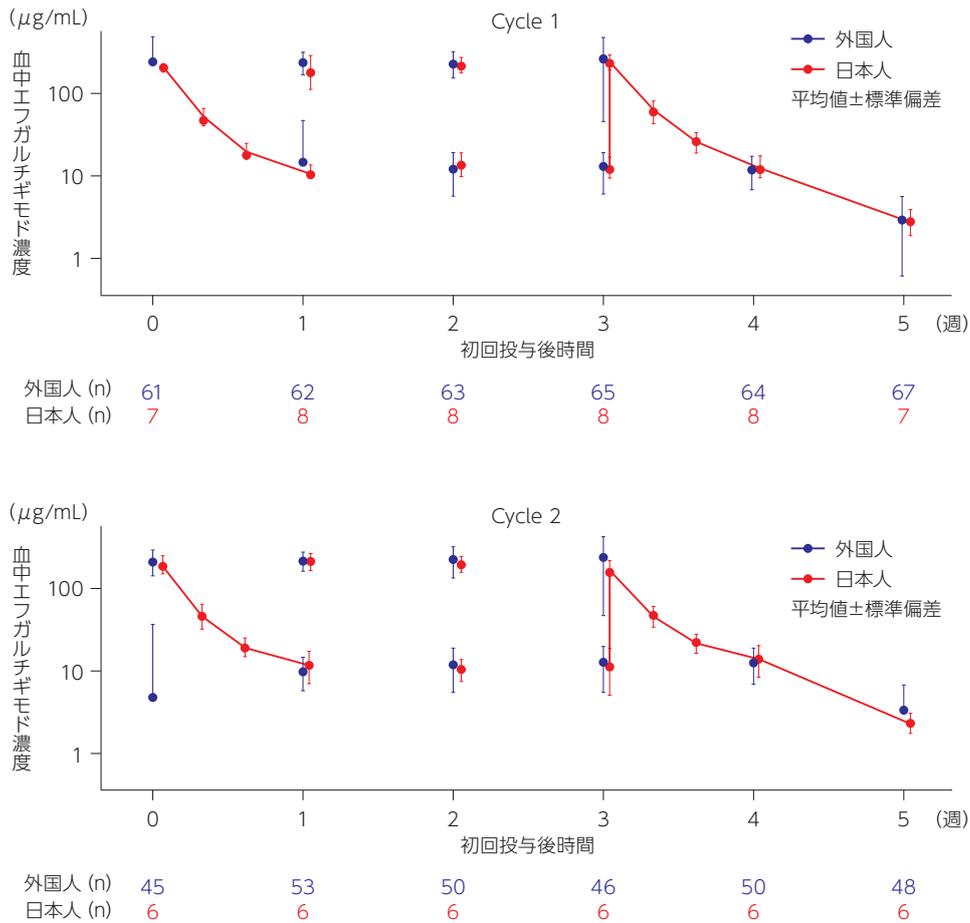
用法及び用量:「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

## (5)日本人と外国人の比較

### 【ARGX-113-1704試験 (gMG患者；外国人データを含む)】<sup>34)</sup>

18歳以上のgMG患者82例 (20歳以上の日本人患者を8例含む) にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回1時間かけて静脈内投与したときのCycle 1及びCycle 2での血中エフガルチギモド濃度推移及び薬物動態パラメータは下記の通りでした。

#### ■ 日本人及び外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの血中エフガルチギモド濃度推移



開発の経緯

ウィフガルトの特性

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の事項

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

## ■日本人及び外国人gMG患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

値は、算術平均(標準偏差)で表示。NA:測定不能、a: ARGX-113-1602試験(外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験)のデータ

## (6) 母集団薬物動態解析によるパラメータ変動要因の検討 (外国人データ、一部日本人を含む)<sup>35)</sup>

健康成人のデータ及びgMG患者を対象とした第II相試験のデータに基づいて構築された母集団薬物動態及び母集団薬物動態/薬力学(総IgG濃度及び抗AChR抗体濃度)モデルを、ARGX-113-1704試験データ(一部日本人を含む)を用いて最適化しました。

母集団薬物動態モデルでは、体重[クリアランス(CL)及び中央コンパートメントの分布容積に対して]及び推算糸球体濾過量(eGFR)(CLに対して)が共変量として同定されました。

### ■特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害<sup>36)</sup>

重度(eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していません。

ウィフガート®10mg/kgを週1回計4回静脈内投与時のシミュレーションを行ったところ、eGFRが62.2mL/min/1.73m<sup>2</sup>(検討したeGFR範囲の5パーセンタイル値)の患者ではeGFRが中央値の100mL/min/1.73m<sup>2</sup>の患者と比較して、4回目の投与後のAUC<sub>0-168h</sub>が72%(90%信頼区間:45%,100%)高くなると推定されました。腎機能によるカテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害の患者では腎機能が正常(eGFRが90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)な患者と比較してAUC<sub>0-168h</sub>が28%(90%信頼区間:19%,37%)高くなると推定されました。

#### (2) 肝機能障害<sup>36)</sup>

肝機能障害患者は、各試験の選択及び除外基準からはその組み入れは許容されていたものの、これまでに肝機能障害患者がウィフガート®の臨床試験に組み入れられたことはなく、肝機能障害患者の臨床データは得られていません。

母集団薬物動態/薬力学解析において、肝機能マーカーを共変量候補として評価したところ、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALP及びALTは母集団薬物動態/薬力学最終モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼしませんでした。肝機能障害によってエファルチギモドの薬物動態及び薬力学は影響を受けないと考えられます。

## 分布

### ■血液-胎盤関門通過性<sup>37)</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>38)</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<sup>37)</sup>

エフガルチギモドの乳汁排泄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>32)</sup>

健康成人にエフガルチギモド2.0、10、25及び50mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの分布容積は15～20Lでした。

## 代謝<sup>37)</sup>

エフガルチギモドの代謝試験は実施していません。エフガルチギモドは異化されて小さなペプチド及び各アミノ酸に分解され、ヒト内因性IgGと同様の経路で排泄又はリサイクルされると考えられます。

## 排泄(外国人データ)<sup>32)</sup>

健康成人に0.2及び2.0mg/kgの用量で単回静脈内投与後、0～72時間にわたって尿中のエフガルチギモドは定量できませんでした。これよりも高用量(10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg)では、投与量の0.1%未満が尿中に排泄されました。

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

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

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

開発の経緯

ウイフガルト  
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

取扱い上の注意  
包装

関連情報

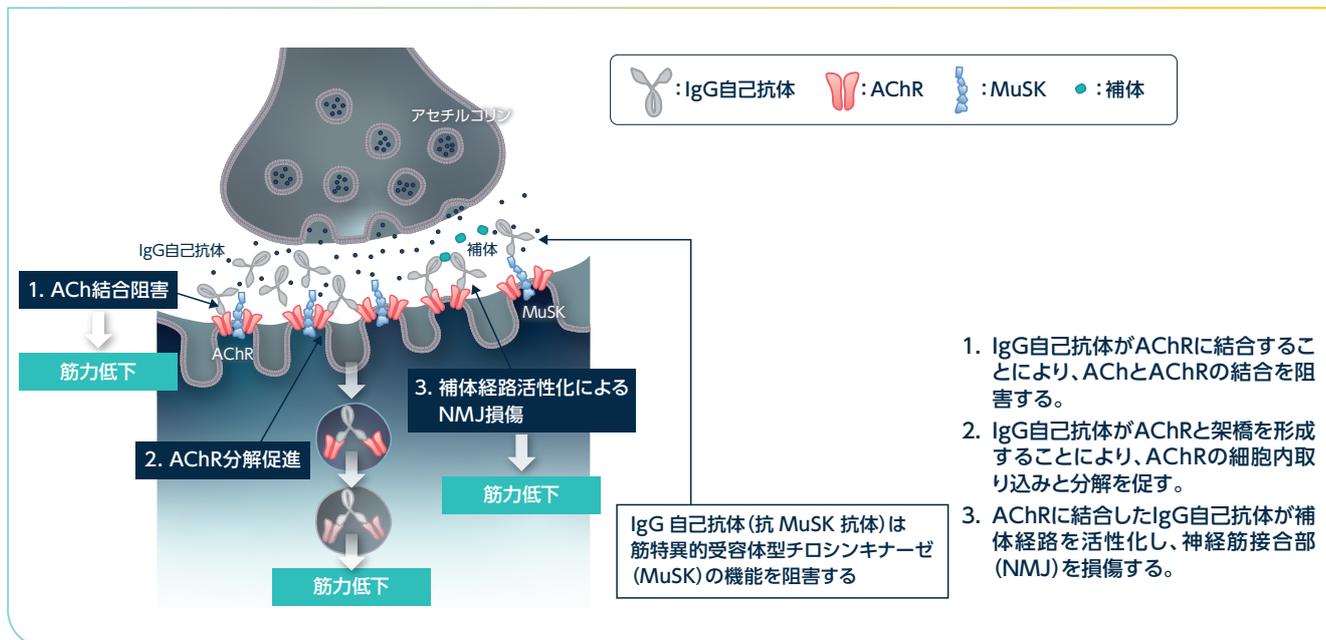
主要文献

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>4,39-44</sup>。



### 胎児性Fc受容体 (FcRn) はIgG自己抗体の血中濃度を維持

FcRnは主として細胞内に局在し、細胞内に取り込まれたIgGとエンドソーム内 (酸性条件下) で結合して、IgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、IgGを中性条件下にある細胞表層に戻して、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の血中濃度維持という、IgGの恒常性維持に特化した機能を有しています。



41) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.

[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。

# ウィフガート®の作用機序

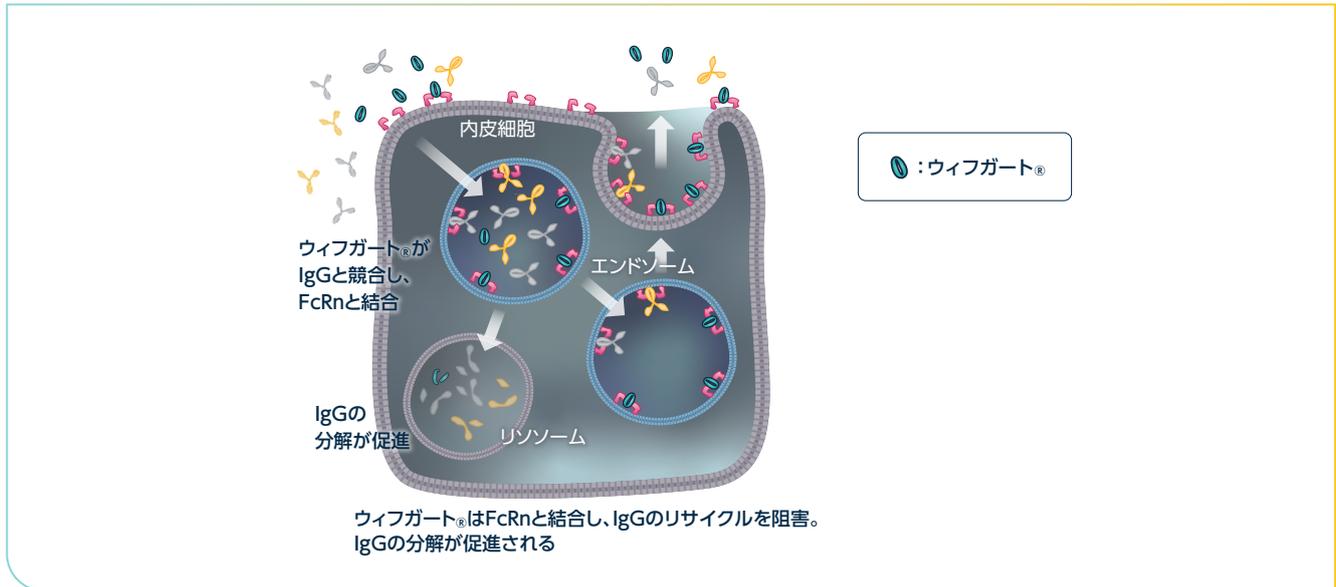
## ウィフガート®は、ヒトIgGのFcフラグメント製剤

ウィフガート®は、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変して、FcRnへの親和性を高めるように設計されたヒトIgGのFcフラグメント製剤です。



## ウィフガート®はFcRnに結合し、IgG自己抗体の分解を促進

ウィフガート®はFcRnに結合し、IgG自己抗体を含む内因性IgGがFcRnへ結合するのを競合阻害します。FcRnと結合していない内因性IgGはリソソームで分解されます。つまりウィフガート®はIgGのリサイクルを阻害して、内因性IgGの分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます<sup>5,6)</sup>。



開発の経緯

ウィフガート®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

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

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

[CO]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。

## 臨床薬理試験

### (1) 健康成人にエフガルチギモドを単回又は反復静脈内投与したときのIgG濃度(外国人データ)<sup>21)</sup>

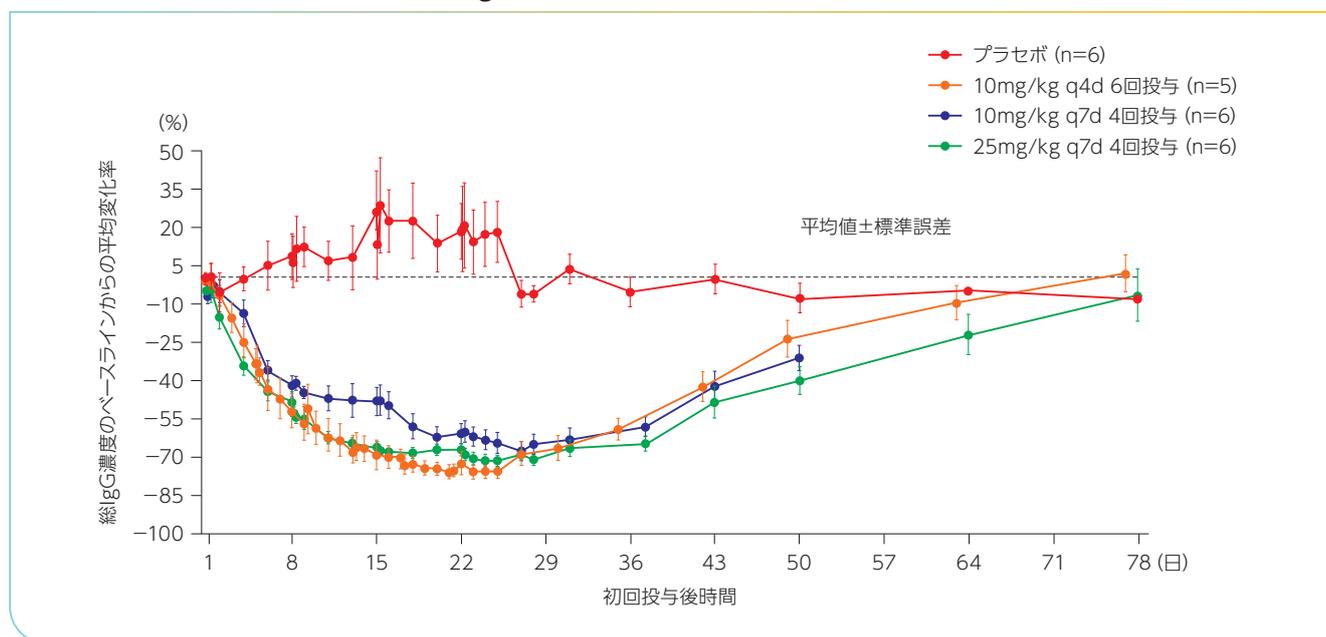
健康成人にエフガルチギモド10mg/kgを4日に1回又は週1回若しくは25mg/kgを週1回2時間かけて反復静脈内投与したとき、総IgG濃度は初回投与後24時間から減少し始め、最大効果 ( $E_{max}$ ) の平均値の範囲は69.4~77.5%、最大効果到達時間 ( $t_{Emax}$ ) の中央値は528~624時間(22~26日)でした。その後、総IgG濃度は最終投与から21日後に減少率50%未満まで、56日後にはベースライン値まで上昇し、エフガルチギモドの作用が可逆的であることが示されました。

#### 健康成人に単回又は反復静脈内投与したときの総IgGパラメータ

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

総IgG濃度及び $E_{max}$ は算術平均(標準誤差)、 $t_{Emax}$ は中央値(最小値-最大値)で表す。  
q4d=4日に1回、q7d=週1回

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



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

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

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

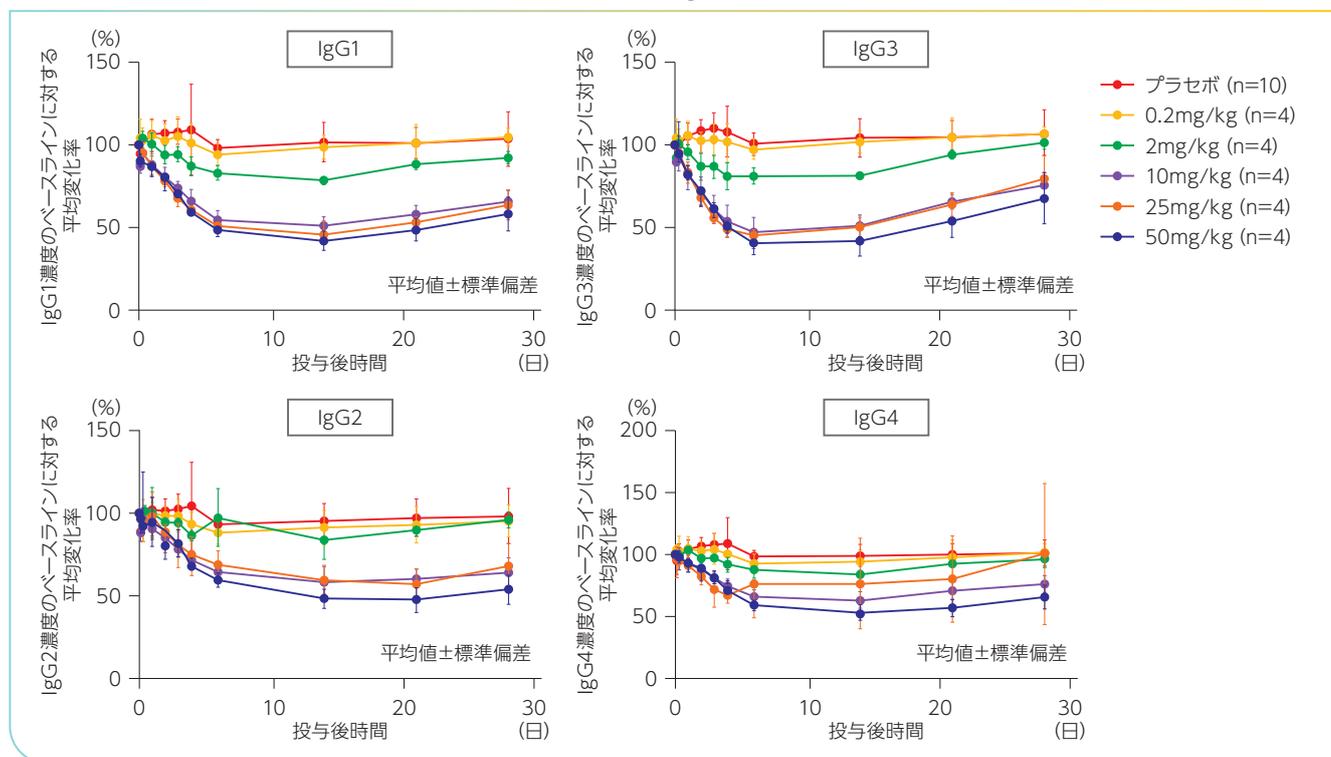
用法及び用量：「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

健康成人にエフガルチギモドを2時間かけて単回又は反復静脈内投与したときのベースラインに対する各IgGサブタイプの血中濃度の変化率は下図の通りでした<sup>5)</sup>。

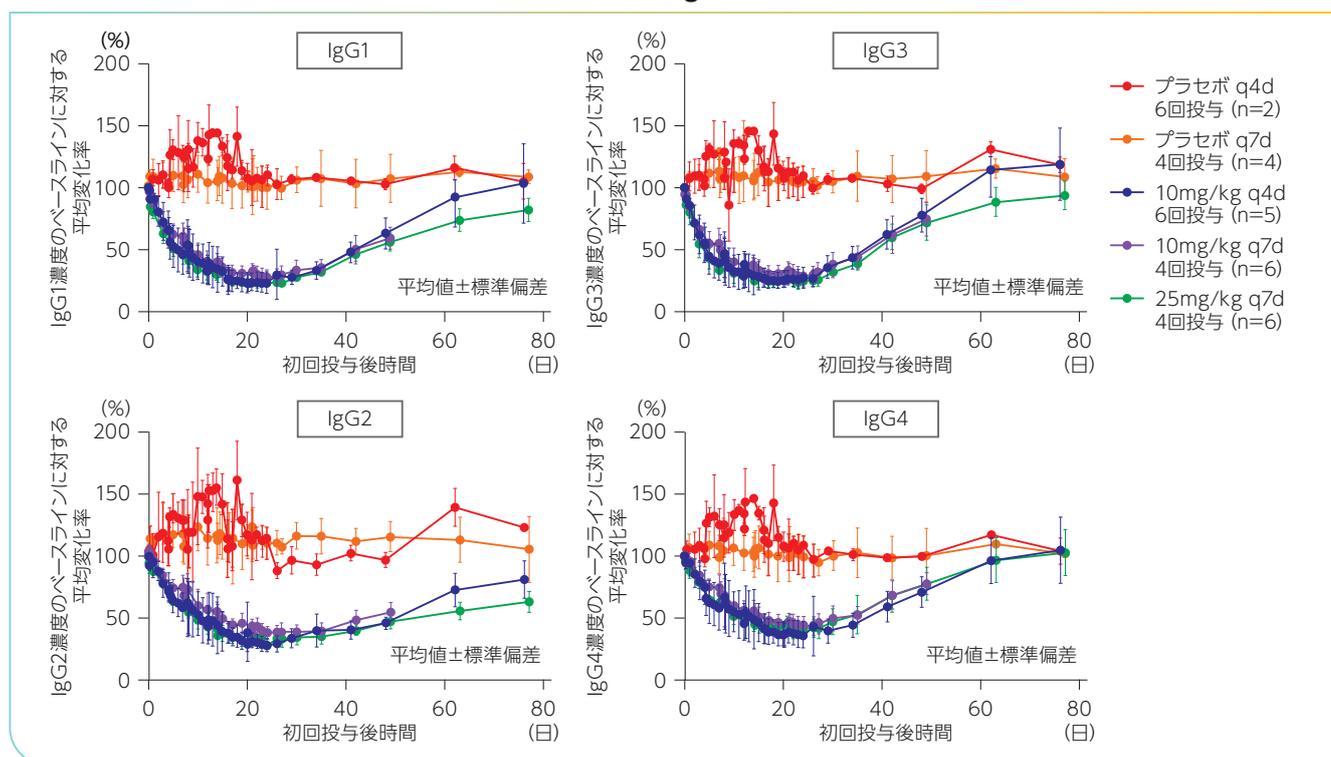
5)Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.

[CO]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。

### 健康成人に単回静脈内投与したときのベースラインに対するIgGサブタイプ別血中濃度の変化率



### 健康成人に反復静脈内投与したときのベースラインに対するIgGサブタイプ別血中濃度の変化率



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

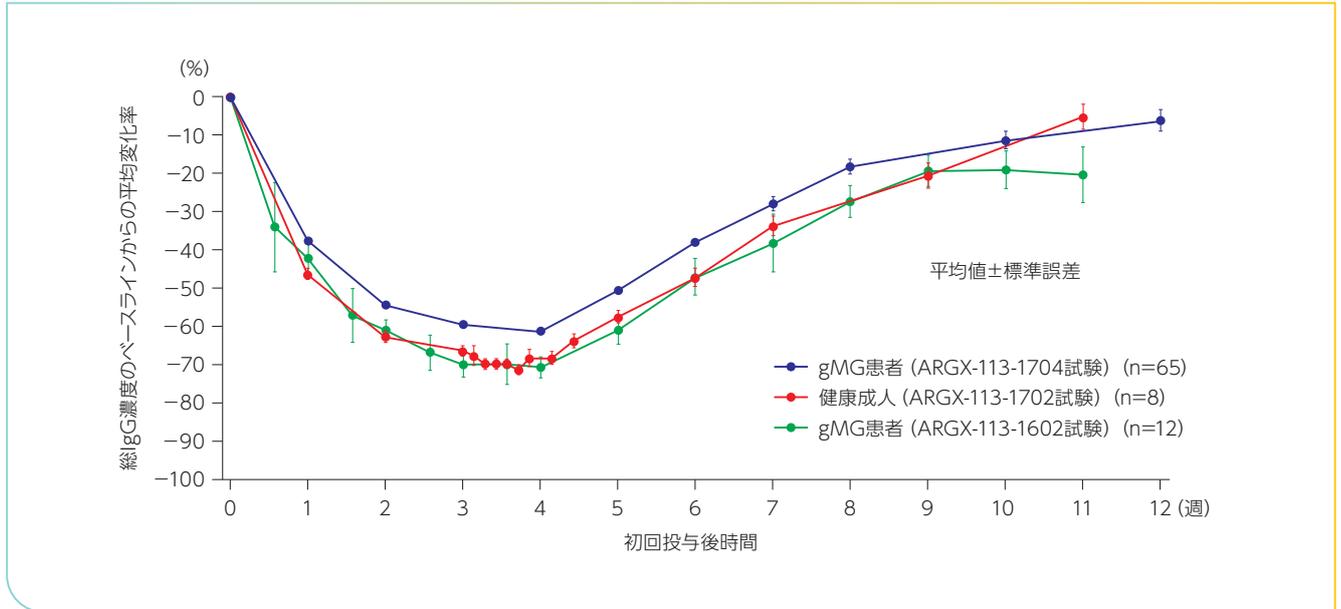
効能又は効果：「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」

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

## (2) 健康成人とgMG患者の総IgG濃度における比較(外国人データを含む)<sup>33)</sup>

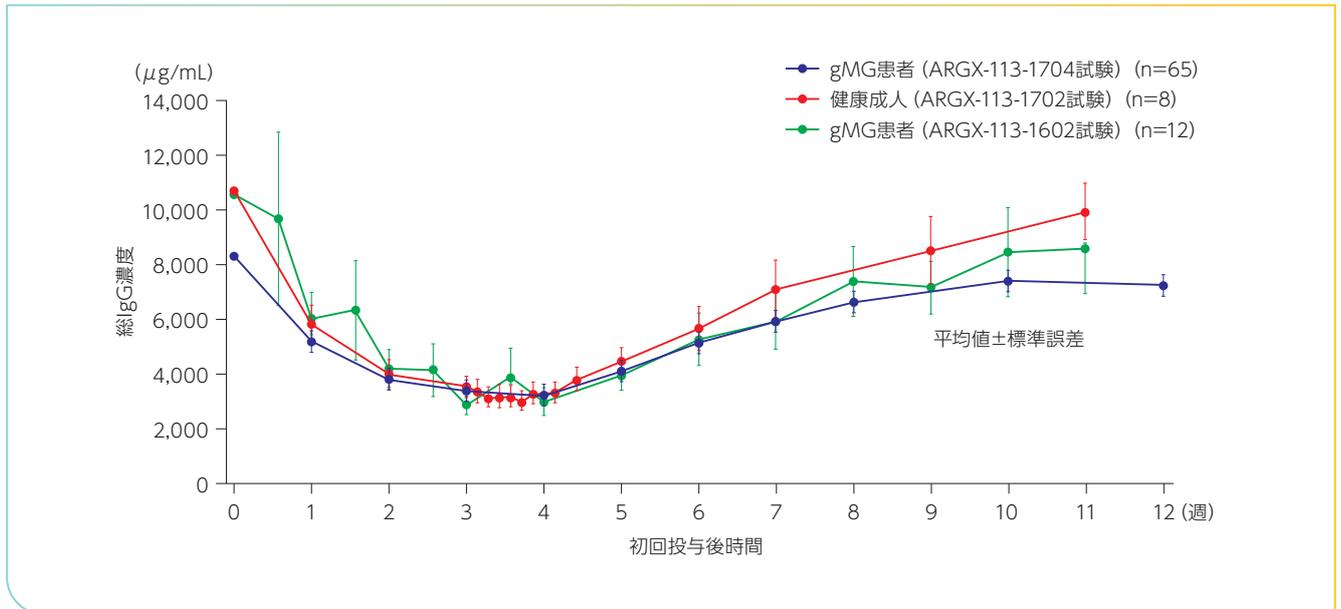
健康成人又はgMG患者にエフガルチギモド10mg/kgを週1回計4回反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率、平均総IgG濃度の推移は下図の通りでした。総IgG濃度の減少は最終投与後1週間(Week 4)で最大に達しました。

### 健康成人とgMG患者に反復静脈内投与したときの総IgG濃度のベースラインからの平均変化率推移



ARGX-113-1702試験：外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)  
 ARGX-113-1602試験：外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験(2時間かけて投与)

### 健康成人とgMG患者に反復静脈内投与したときの平均総IgG濃度推移



ARGX-113-1702試験：外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(1時間かけて投与)  
 ARGX-113-1602試験：外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験(2時間かけて投与)

(注)本剤で承認されている「効能又は効果」及び「用法及び用量」は以下の通りです。  
 効能又は効果：「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)」  
 用法及び用量：「通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。」

### (3) gMG患者の総IgG濃度の最低値の分布(全体集団; 外国人データを含む)<sup>21)</sup>

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

開発の経緯

ウィフガート®  
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

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

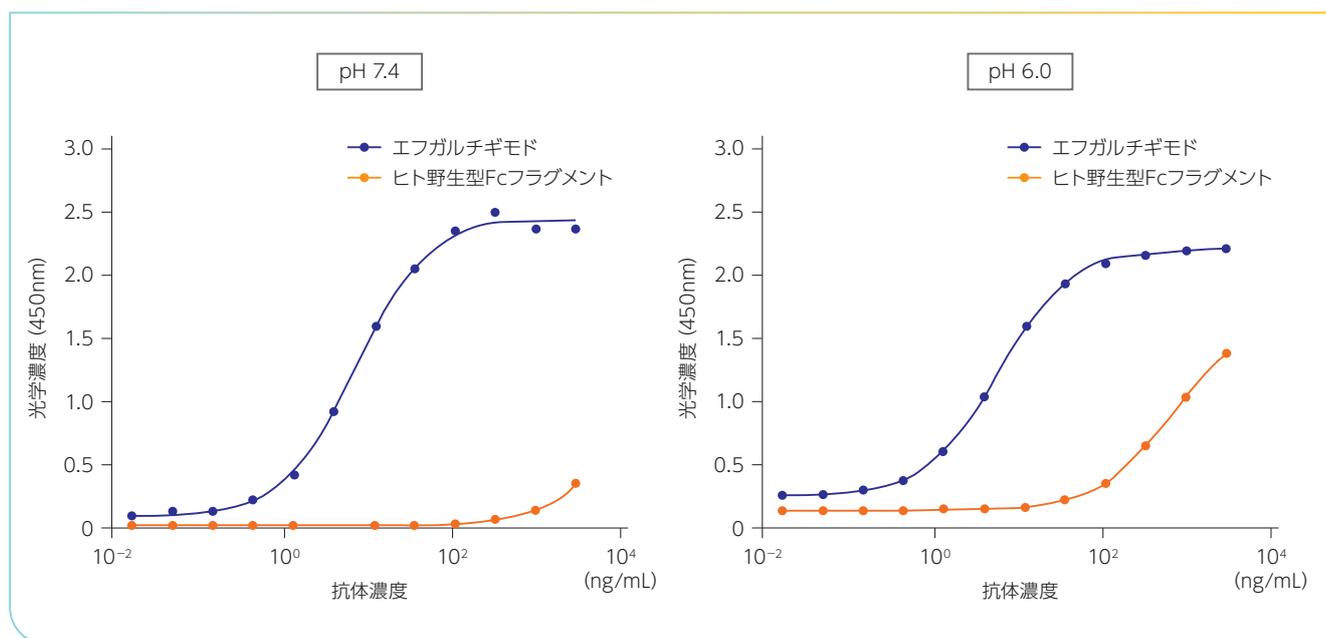
## 非臨床試験

### (1) *in vitro*での試験

#### 1) ヒトFcRnへの結合親和性 (*in vitro*)<sup>48)</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でした。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<sub>d</sub>) は下記の通りでした。

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

pH	平衡解離定数 (K <sub>d</sub> )	
	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

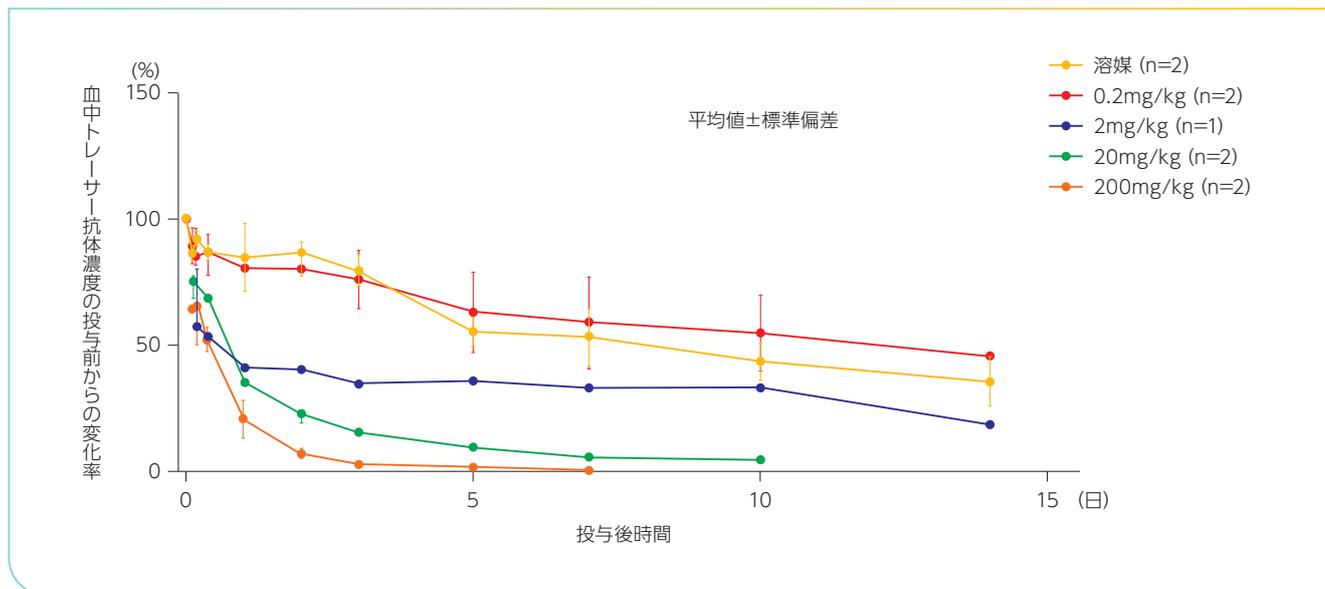
**試験方法:** エフガルチギモドのヒトFcRnへの結合親和性を、pH6.0及びpH7.4でELISA及びBiacoreT200™によるSPRにより測定した。ELISAでは、固相化したマキシソーププレートにビオチン化ヒトFcRnを反応させた後、0.02~3000ng/mLのエフガルチギモド又はヒト野生型FcフラグメントをpH6.0及びpH7.4で反応させた。SPRにおいても、エフガルチギモド及びヒト野生型FcフラグメントのpH6.0及びpH7.4でのヒトFcRnへの結合親和性を測定し、K<sub>d</sub>を求めた。

## (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>49)</sup>

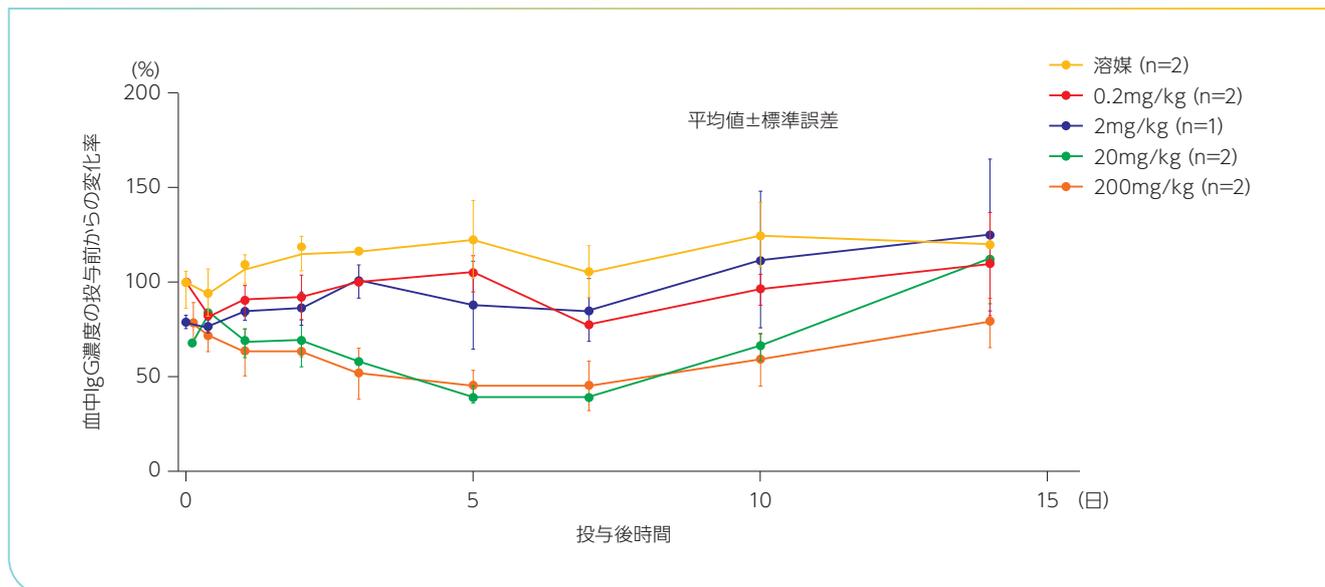
エフガルチギモドのIgG減少に対する用量範囲を決定するため、カニクイザルでGLP非適用の用量反応試験を実施しました。カニクイザルに非標的結合ヒトIgG1標識抗体 [FR70-hIgG1 (トレーサー抗体)] を投与後、エフガルチギモドを静脈内投与したときの血中トレーサー抗体及びIgG濃度の変化率は下図の通りでした。20mg/kg群での血中IgG濃度は、投与後5日に投与前と比較して最大55% (平均値) 減少しました。

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



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

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



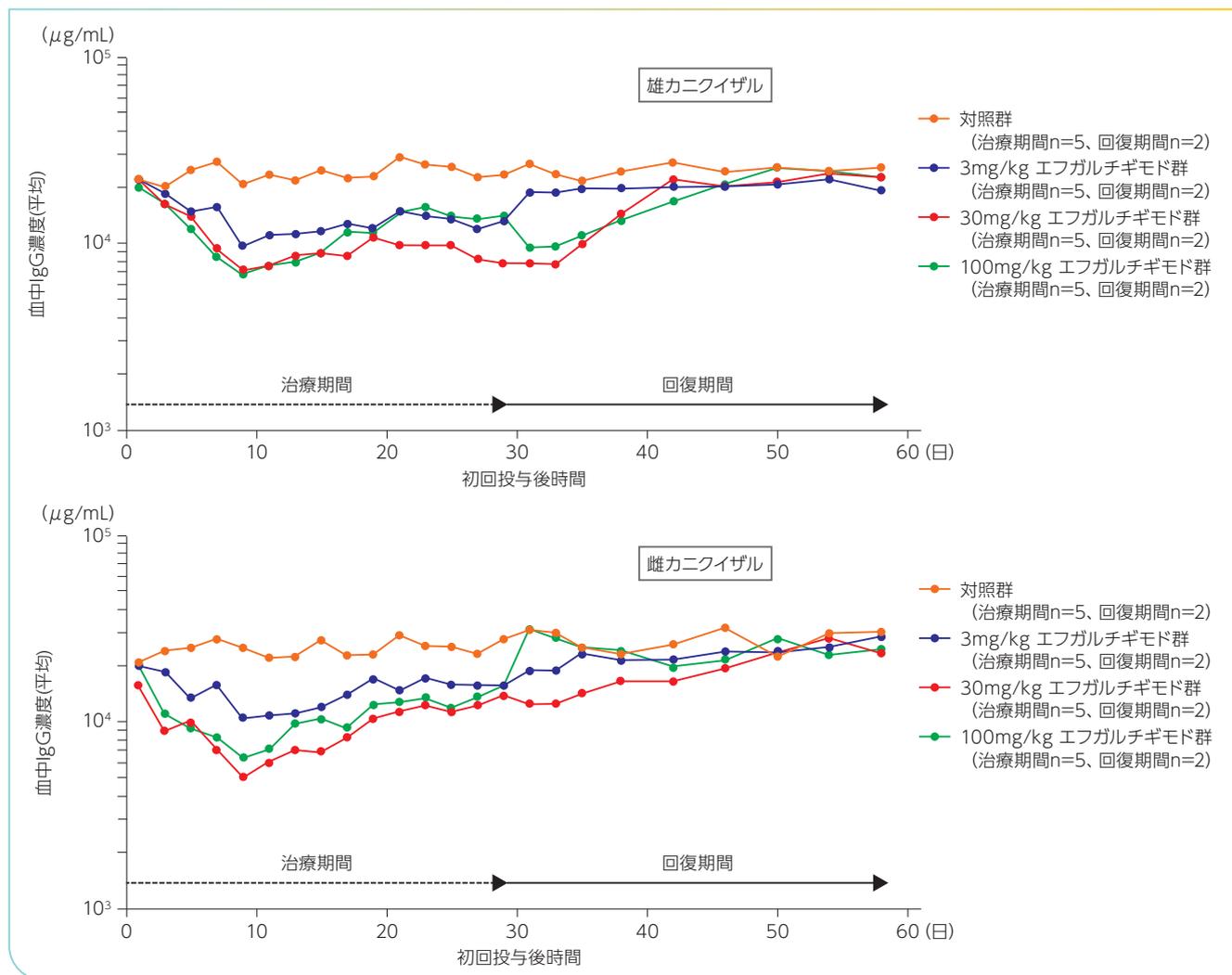
2mg/kg群の1例については、トレーサー抗体が検出されなかったため除外した

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

## 2) 内因性IgGに対する薬理作用(4週間反復投与)(カニクイザル)<sup>49)</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

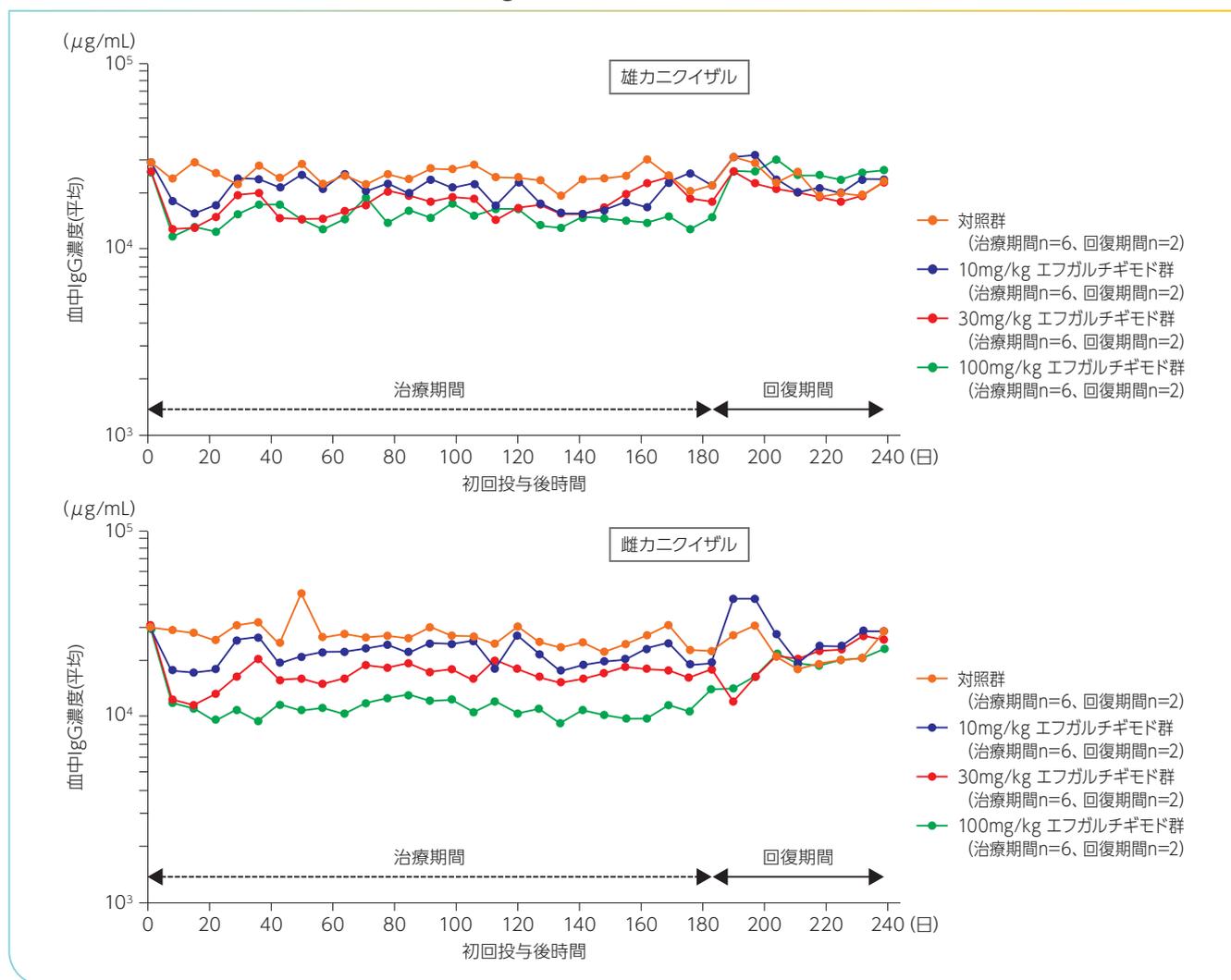
F: 雌、M: 雄、\*P≤0.01(ダネット検定)

**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>49)</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

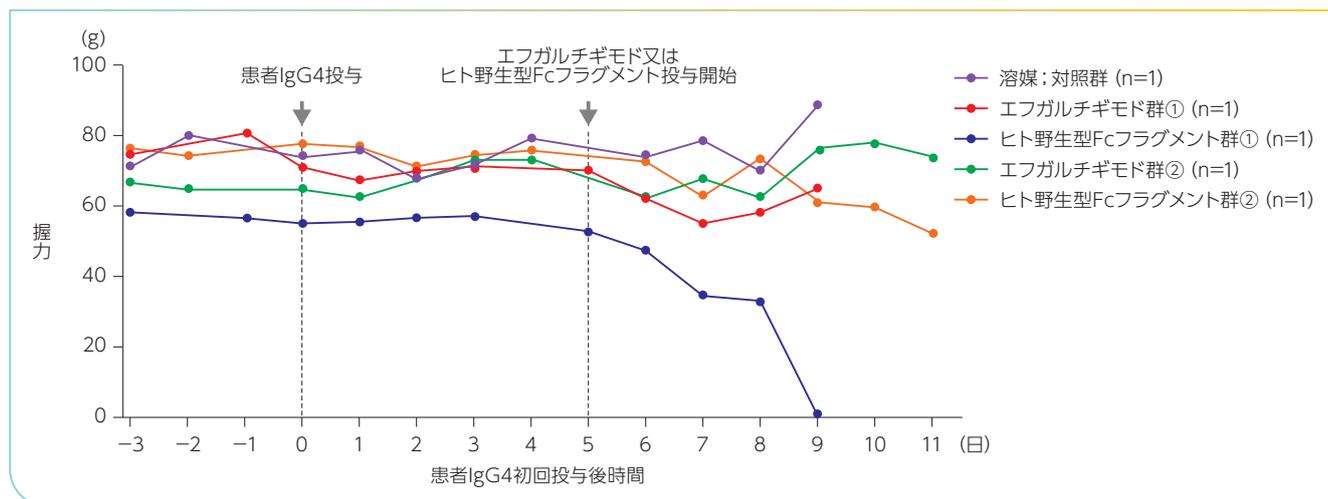
F: 雌、M: 雄、統計解析: ANOVA及びダネット検定  
\*P≤0.01 (ダネット検定)、\*\*P≤0.05 (ダネット検定)

**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。

## 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>50)</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通りでした。

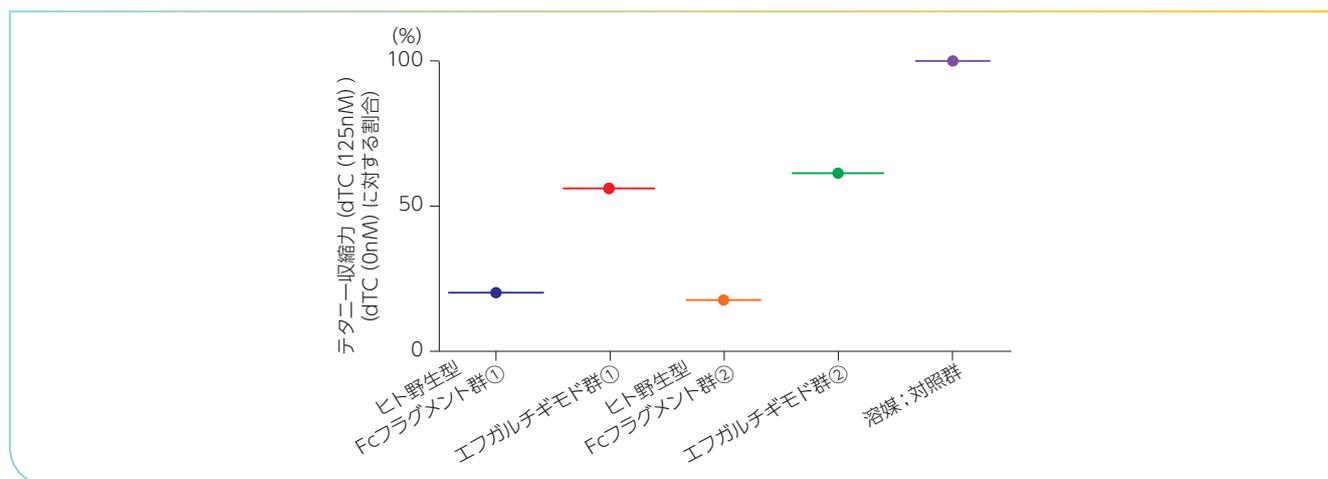
### ■ MuSK-MG passive transferモデルマウスにエフガルチギモド(0.5mg/day)又はヒト野生型Fcフラグメントを6日間反復腹腔内投与したときの握力の機能評価



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

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

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



dTC: d-ツボクラリン

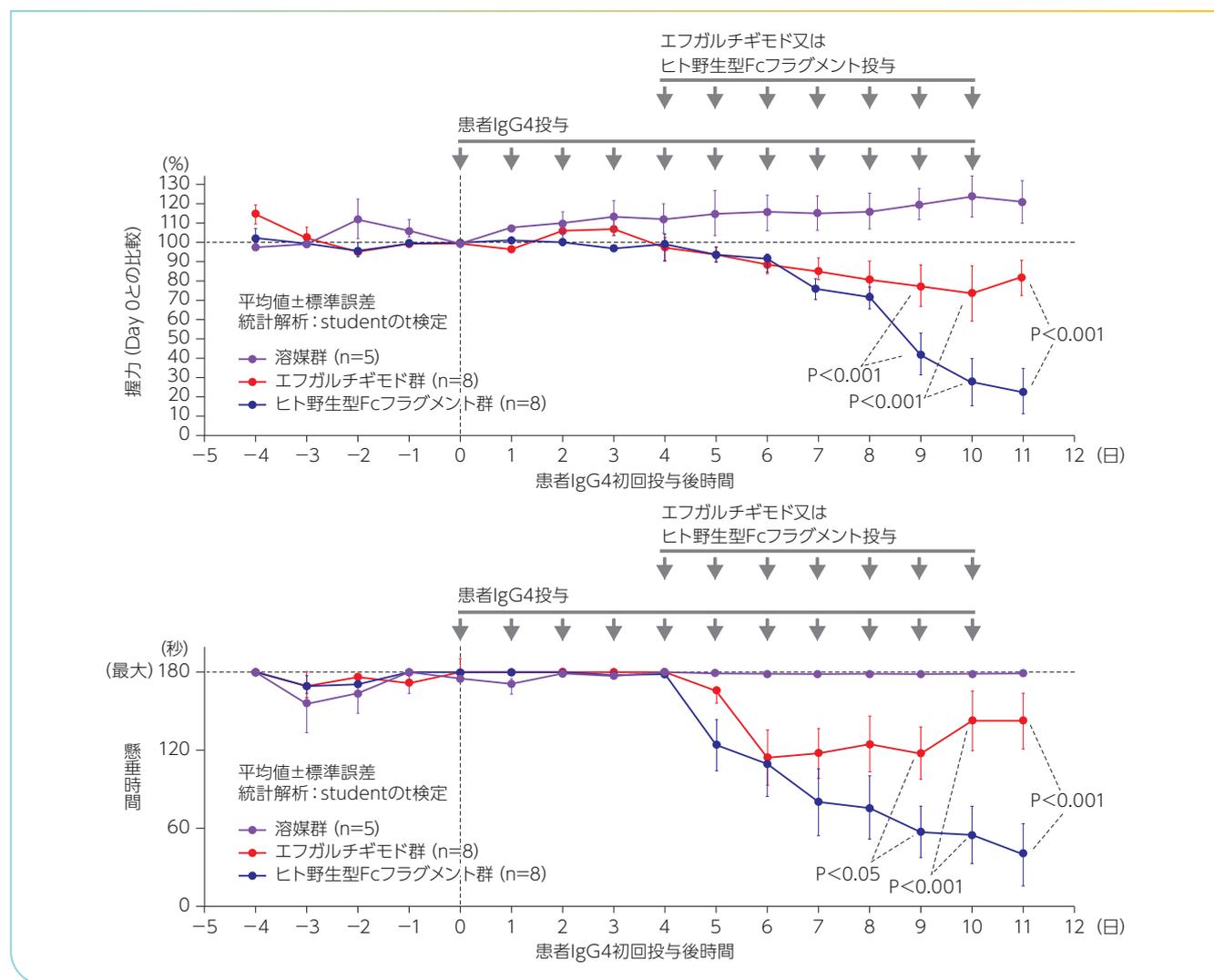
**試験方法:** 非肥満性糖尿病/重度複合免疫不全症 (NOD/SCID) マウスにMuSK-MG患者の病原性IgG4画分 (患者IgG4: 0.15g/kg/day) を1日1回反復腹腔内投与し、マウスにMGの疾患症状を誘発させた。病原性IgG4画分投与後5日 (Day 5) に、エフガルチギモド (0.5mg/body、2例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (2例) を1日1回6日間反復腹腔内投与し、握力を測定した。健康対照群 (1例) には、患者IgG4の代わりにPBSを投与した。試験終了後のMuSK-MG passive transferモデルマウスを用いてex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

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

エフガルチギモド群ではヒト野生型Fcフラグメント群と比較して、MuSK-MG患者のIgG4による進行性の体重減少及び筋無力症の症状の進行を抑制又は軽減しました。患者IgG4投与初日 (Day 0) 及びDay 11でのヒト野生型Fcフラグメント群の平均体重はそれぞれ18.4±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) の結果は下図の通りでした。

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

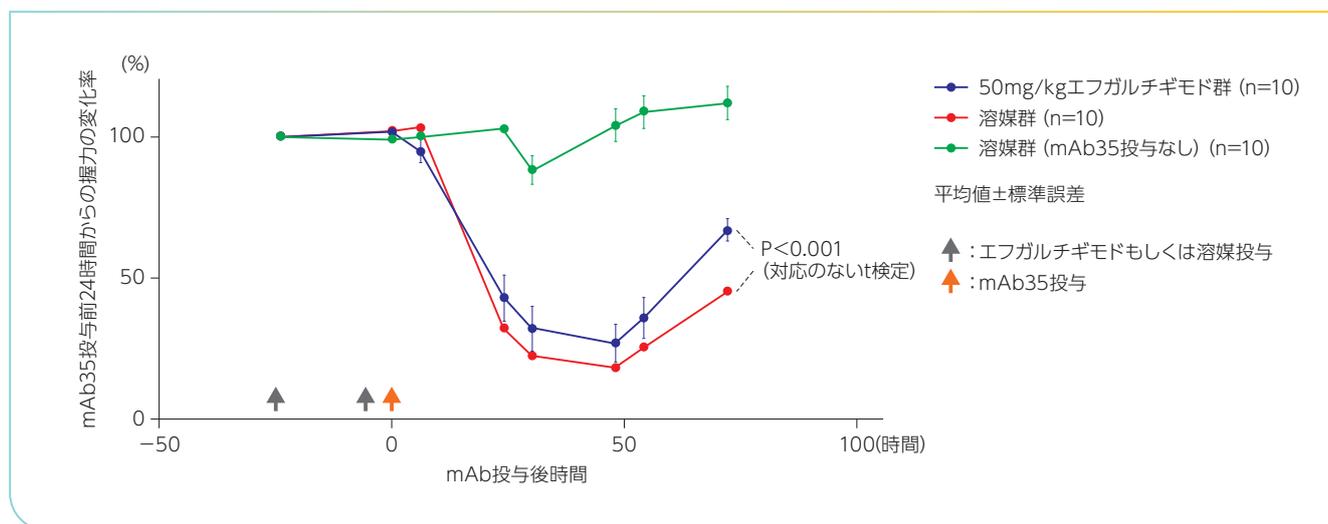


**試験方法:** Day 0から雌マウス (16例) に患者IgG4 (0.1mg/g) を1日1回反復腹腔内投与した。Day 4以降は、マウスにエフガルチギモド (0.5mg/body、8例) 又はアインタイプ対照としてヒト野生型Fcフラグメント (8例) を投与した。健康対照群 (5例) には、溶媒 (PBS) のみを投与した。神経筋の機能評価試験 (握力及び懸垂時間測定) をDay 4からDay 11の試験終了まで毎日実施した。さらに、Day 0及びDay 11に体重を測定した。

## 5) アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (AChR-MG) passive transferモデルラットでの治療効果<sup>50)</sup>

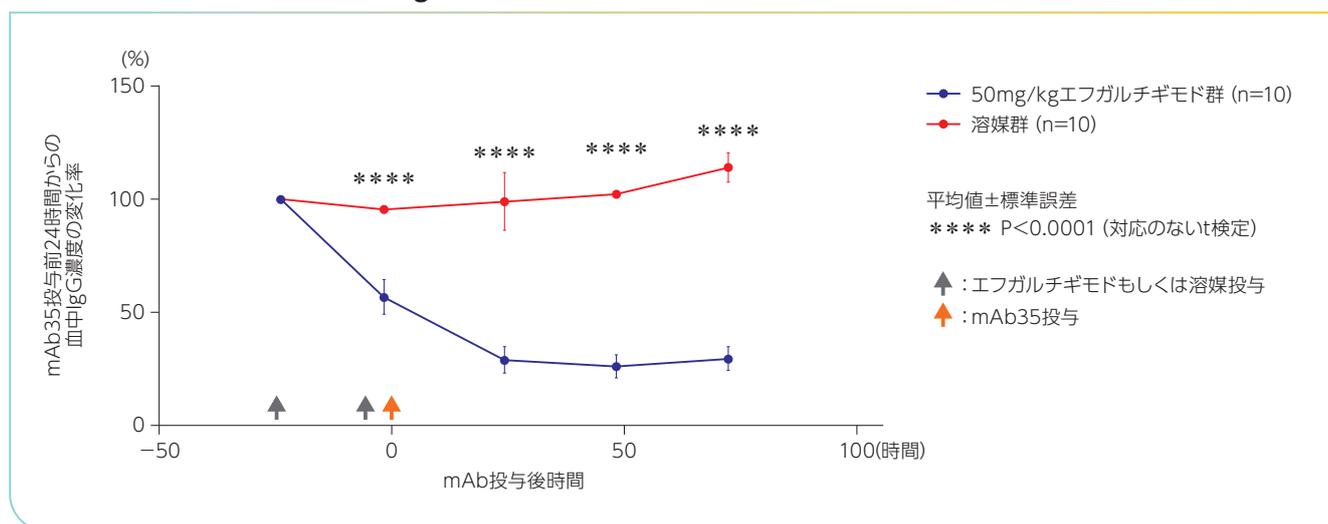
AChR-MG passive transferモデルラットを用いてエフガルチギモドの治療効果を評価しました。エフガルチギモド群では溶媒群と比較して握力の有意な改善が認められました ( $P < 0.001$ 、対応のない検定)。エフガルチギモド群で認められた疾患症状の改善は内因性IgGの減少に伴って認められ、エフガルチギモドの薬理作用によるものと考えられました。

### ■ 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(カニクイザル)<sup>51)</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

ウイフガート  
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  
の事項

取扱い上の注意  
及び包装

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>52)</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通りでした。

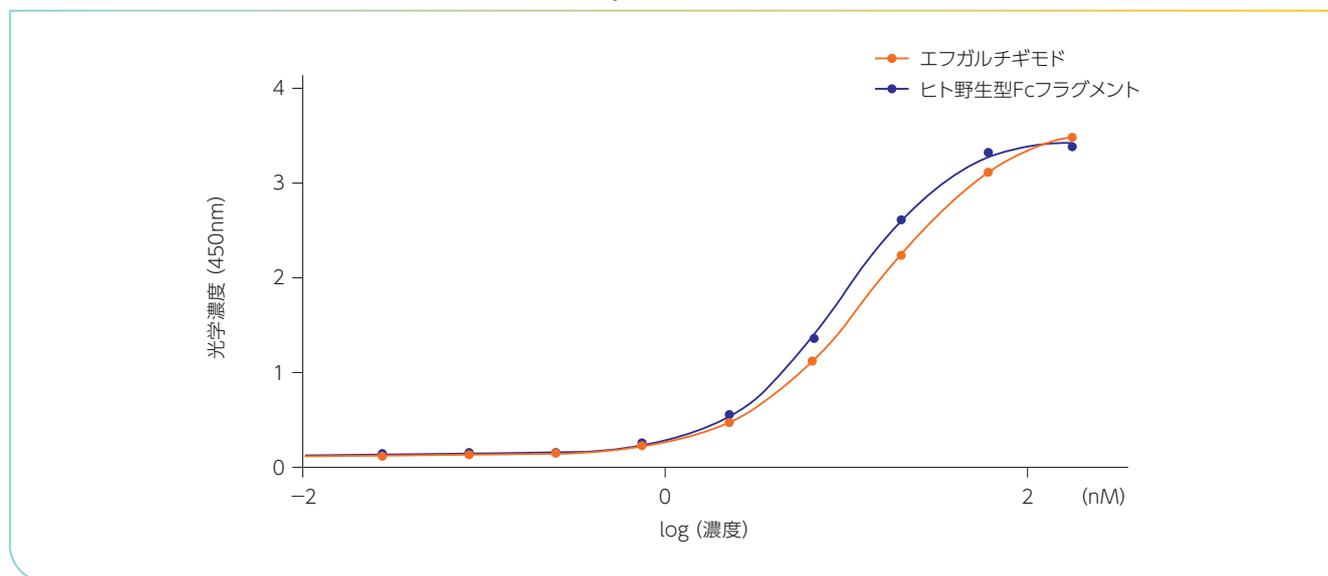
※：Fc領域を介した抗体エフェクター機能は、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食及び補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘発する経路の活性化又は阻害を誘発することが知られている。FcγRが抗体のFc領域に結合し、細胞表面に発現している標的に結合することによってクラスターを形成すると、ADCCが誘発される。この相互作用は細胞傷害性顆粒の放出を導き、細胞を死滅させる。ナチュラルキラー (NK) 細胞、好中球、単球及びマクロファージがADCCを誘発する可能性を有するが、FcγRIIIaのみ発現しているNK細胞が主としてADCCに関与していると考えられている<sup>53)</sup>。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>54)</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9.9及び14.7nmol/Lでした。

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



	エフガルチギモド	ヒト野生型Fcフラグメント
EC <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>52)</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相関することが知られている<sup>55)</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>56)</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、IgM及びアルブミン濃度の明らかな減少は認められませんでした<sup>57)</sup>。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

ウィフガート®  
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  
の事項

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>58)</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>59)</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>60)</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>60)</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>60)</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>61)</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>62)</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>63)</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>57)</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>64)</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>64)</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。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

ウィフガートの特性

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

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

## 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>64)</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。

### 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>65)</sup>

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

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

# 有効成分に関する理化学的知見

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

分子量：約54,000

分子式：C<sub>2310</sub>H<sub>3554</sub>N<sub>602</sub>O<sub>692</sub>S<sub>14</sub>

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。

## 製剤学的事項

### ■ 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	18ヵ月	ガラスバイアル(20mL)	規格内(試験継続中)
加速試験	25℃/60%RH	12ヵ月	ガラスバイアル(20mL)	分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加傾向、力価の低下傾向を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	6ヵ月	ガラスバイアル(20mL)	分解物の増加、純度の低下、凝集体の増加、力価の低下を認めた。
光安定性試験	総照度120万lux・h以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上、5℃		ガラスバイアル(20mL)	曝光により純度の低下を認め、規格外となった。

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

開発の経緯

ウイフガルト®  
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

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

ウィフガード®  
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  
の事項

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

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)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

ウィフガード®点滴静注400mg：1バイアル



# 関連情報

承認番号：ウィフガート®点滴静注 400mgバイアル：30400AMX00013000

承認年月：2022年1月

薬価基準収載年月：2022年4月

販売開始年月：2022年5月

国際誕生年月：2021年12月(米国)

再審査期間満了年月：2032年1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。

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

投薬期間制限医薬品に関する情報：該当しない

開発の経緯

ウィフガート®  
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

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 ウィフガート® の特性	1) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195.	EFG00005							
	2) Akilesh S, et al.: J Immunol. 2007; 179(7): 4580-4588.	EFG00006							
	3) Latvala S, et al.: J Histochem Cytochem. 2017; 65(6): 321-333.	EFG00007							
	4) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725.	EFG00008							
	5) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.	EFG00003							
	6) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.	EFG00004							
	7) Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277.	EFG00009							
	8) Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88.	EFG00010							
	9) Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368.	EFG00011							
	10) Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202.	EFG00012							
	11) 本村政勝. 自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療. 臨床神経学. 2011; 51(11): 872-876.	EFG00013							
	12) Jacob S, et al.: Arch Neurol. 2012; 69(8): 994-1001.	EFG00014							
	13) 難病情報センター. 重症筋無力症(指定難病11). 2020. <a href="https://www.nanbyou.or.jp/entry/120">https://www.nanbyou.or.jp/entry/120</a> .(2022年4月11日時点)	—							
	14) 難病情報センター. 平成30年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別 平成30年度衛生行政報告例. 2019. <a href="https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf">https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf</a> . (2022年4月11日時点)	—							
製品情報	15) Murai H, et al.: Clin Exp Neuroimmunol. 2014; 5(1): 84-91.	EFG00015							
	16) Suzuki S, et al.: BMC Neurol. 2014; 14: 142.	EFG00016							
	17) 社内資料: 免疫原性(承認時評価資料)(CTD2.7.2.4.1)	EFG90001							
	18) 社内資料: 第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)(承認時評価資料)(CTD 2.7.6.4)	EFG90008							
	19) 社内資料: ARGX-113-1704試験(第Ⅲ相)(承認時評価資料)(CTD2.7.3.2.1)	EFG90016							
	20) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.	EFG00001							
	21) 社内資料: 薬力学(承認時評価資料)(CTD2.7.2.2.2)	EFG90006							
	22) 社内資料: 蓄積性と時間依存性(承認時評価資料)(CTD2.7.2.3.3)	EFG90023							
	23) 社内資料: 日本人と外国人の薬力学の比較(第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)、母集団薬物動態/薬力学解析、 総IgG及び抗AChR抗体の減少とMG-ADL総スコア改善の関連)(承認時評価資料)(CTD2.7.2.3.1.2)	EFG90022							
	24) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489.	EFG00017							
臨床成績	25) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731.	EFG00018							
	26) ウィフガート®点滴静注400mg電子添文	—							
	27) Katzberg HD, et al.: Muscle Nerve. 2014; 49(5): 661-665.	EFG00019							
	28) 社内資料: 第Ⅲ相試験(ARGX-113-1705試験)(承認時評価資料)(CTD 2.7.6.5)	EFG90009							
	29) 社内資料: ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験(承認時評価資料)(CTD2.7.4.4.1.4.2.2)	EFG90018							
	30) 社内資料: ARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験(承認時評価資料)(CTD2.7.4.3.2.2)	EFG90019							
	31) Jaretzki A 3rd, et al.: Neurology. 2000; 55(1): 16-23.	EFG00046							
	32) 社内資料: 第I相試験(ARGX-113-1501試験)、第II相試験(ARGX-113-1602試験)、 第Ⅲ相ARGX-113-1704試験(承認時評価資料)(CTD2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.2.1、2.7.2.2.1.2.2)	EFG90004							
	33) 社内資料: 健康被験者と全身型重症筋無力症患者の類似性(承認時評価資料)(CTD2.7.2.3.5)	EFG90021							
	34) 社内資料: 日本人と外国人の薬物動態の比較(第Ⅲ相試験ARGX-113-1704試験、母集団薬物動態解析) (承認時評価資料)(CTD2.7.2.3.1.1)	EFG90002							
薬物動態	35) 社内資料: 母集団薬物動態/薬力学解析(承認時評価資料)(CTD2.7.2.2.3)	EFG90026							
	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 化学的事項						
				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		

36) 社内資料：内因性要因(体重、年齢、性別、人種及び民族、腎機能障害、肝機能障害、抗AChR抗体陽性/陰性) (承認時評価資料)(CTD2.7.2.3.7)	EFG90005
37) 社内資料：薬物動態試験 分布、代謝、排泄(承認時評価資料)(CTD2.4.3.3、2.4.3.4、2.4.3.5)	EFG90027
38) Pentsuk N, et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86(4): 328-344.	EFG00024
39) Hehir MK, et al.: Neurol Clin. 2018; 36(2): 253-260.	EFG00048
40) Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268.	EFG00049
41) Ward ES, et al.: Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(10): 892-904.	EFG00050
42) Huijbers MG, et al.: J Intern Med. 2014; 275(1): 12-26.	EFG00051
43) Mantegazza R, et al.: Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 151-160.	EFG00052
44) Konecny I, et al.: Cells. 2019; 8(7): 671.	EFG00053
45) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696.	EFG00021
46) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516.	EFG00022
47) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540.	EFG00023
48) 社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性(承認時評価資料)(CTD2.6.2.2.2.1)	EFG90010
49) 社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用(承認時評価資料)(CTD2.6.2.2.3.2.3)	EFG90011
50) 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(承認時評価資料)(CTD2.6.2.2.3.3)	EFG90020
51) 社内資料：安全性薬理試験(承認時評価資料)(CTD2.6.2.4、2.6.3.4)	EFG90029
52) 社内資料：In vitro試験(承認時評価資料)(CTD2.6.2.3.1)	EFG90030
53) van Erp EA, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 548.	EFG00026
54) Thielens NM, et al.: Mol Immunol. 2017; 89: 73-83.	EFG00027
55) Alter G, et al.: J Immunol Methods. 2004; 294(1-2): 15-22.	EFG00028
56) 社内資料：エフガルチギモドの特異性(承認時評価資料)(CTD2.6.2.3.2)	EFG90031
57) 社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験(承認時評価資料) (CTD2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2.1)	EFG90043
58) 社内資料：単回投与毒性試験(承認時評価資料)(CTD2.4.4.1、2.6.6.2、2.6.7.5)	EFG90032
59) 社内資料：反復投与毒性試験(承認時評価資料)(CTD2.4.4.2)	EFG90033
60) 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)(承認時評価資料)(CTD2.6.6.3)	EFG90034
61) 社内資料：遺伝毒性試験(承認時評価資料)(CTD2.6.6.4)	EFG90035
62) 社内資料：がん原性試験(承認時評価資料)(CTD2.6.6.5)	EFG90036
63) 社内資料：生殖発生毒性試験(承認時評価資料)(CTD2.4.4.5)	EFG90037
64) 社内資料：生殖発生毒性試験(承認時評価資料)(CTD2.6.6.6)	EFG90038
65) 社内資料：局所刺激性試験(承認時評価資料)(CTD2.6.6.7、2.4.4.6)	EFG90039

開発の経緯

ウイフガルトの特性

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

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

ウィフガートの特性

## 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：0800-999-2100(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  
の事項

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 : 0800-999-2100 (フリーダイヤル)  
<https://www.vyvgart.jp/>

JP-VJP-22-00208  
(2022年5月作成)