

適正使用ガイド

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^(注) 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

目次

はじめに	2
1. 重症筋無力症について	3
2. IgGのリサイクルと本剤の作用機序	4
FcRnを介したIgGリサイクル	
作用機序	
3. ウィフガート®による治療について	5
効能又は効果	
用法及び用量	
治療フロー	
4. ウィフガート®投与前の注意事項	6
禁忌	
特定の背景を有する患者に関する注意	
相互作用—併用注意(併用に注意すること)	
その他	
5. 本治療の実施にあたって	8
重要な基本的注意	
患者向け資材	
6. ウィフガート®の投与	9
薬剤調製時の注意・調製方法	
薬剤投与時の留意事項	
治療サイクル中(4回投与)のタイミングについて	
次の治療サイクルの実施について	
7. 薬物動態	12
8. 安全性情報	13
感染症	
infusion reaction	
9. 臨床成績(有効性及び安全性)	18
(1)国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)	
(2)国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705)	
(3)治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧	
10. Q&A	33
11. 参考文献	34

はじめに

本適正使用ガイドは、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®) による治療の概要、患者選択の際の留意事項、本剤の調製・投与方法、本治療後の経過観察及び安全性情報 (注意すべき有害事象とその対処法) 等について紹介したものです。最新のウィフガート®の注意事項等情報、本適正使用ガイドをご熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

ウィフガート®は、胎児性Fc受容体 (FcRn) の天然リガンドである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、FcRnとの親和性を増大させるように設計されました。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、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させます^{1,2)}。

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) 及び2019年3月からその継続投与試験 (ARGX-113-1705) 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。

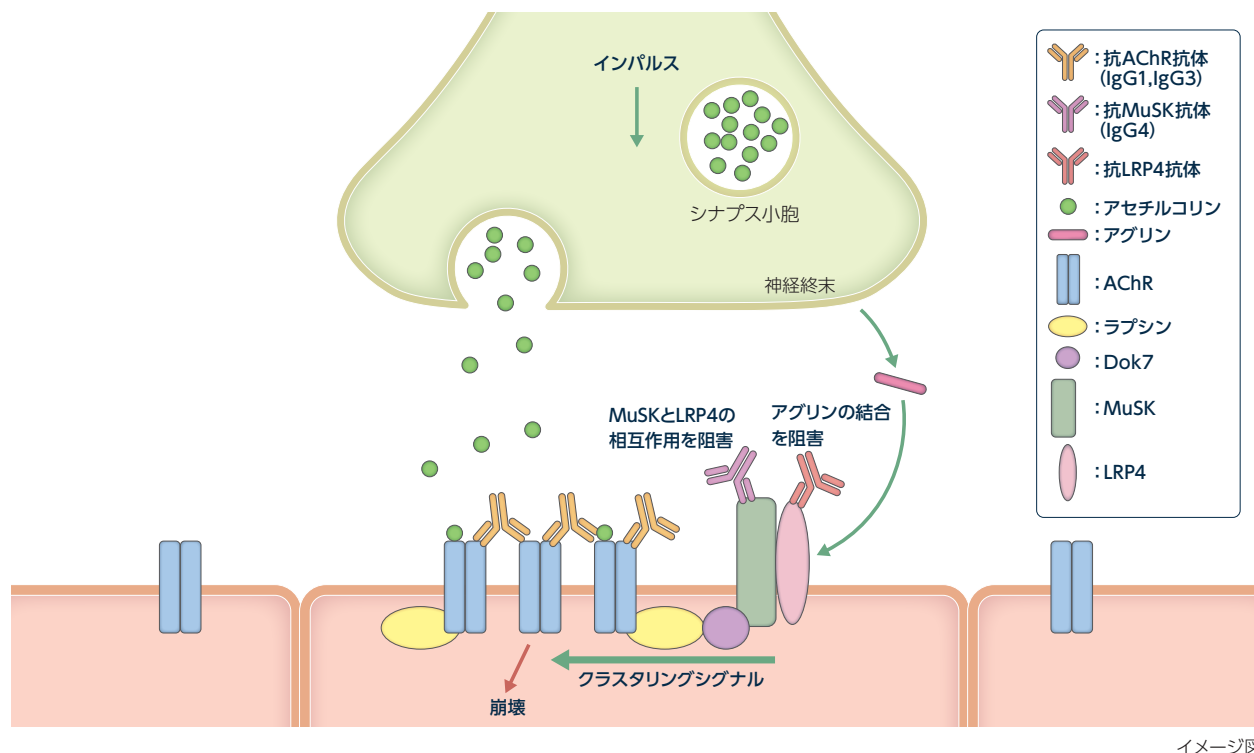
ウィフガート®は2020年6月5日にgMGに対する希少疾病用医薬品の指定 (指定番号：(R2薬) 第467号) を受けています。

1. 重症筋無力症について

重症筋無力症(MG)は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³⁻⁶⁾。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。

IgG自己抗体は、AChRの機能的遮断⁷⁾、AChRの細胞内移行・分解の促進⁷⁻⁹⁾及び補体系の活性化¹⁰⁾などの作用により、機能的AChRの密度の低下及び神経筋接合部の構造の単純化を起こす結果、神経筋伝達障害を発現させます⁸⁻¹¹⁾。患者の約90%で、血中にIgG自己抗体が検出されており、そのほとんどは抗AChR抗体ですが、残りの10%では未知の標的に結合する自己抗体を有する可能性があります^{12,13)}。

■ MGと神経筋接合部におけるAChR、MuSK、LRP4の作用¹⁴⁾



MG症状のクラス分類には米国重症筋無力症研究財団(MGFA)分類が用いられ、現在に至るまでの最重症時の状態により分類されています。

本剤の臨床試験では、Class II、III、IVa又はIVbのいずれかに該当する患者さんが組み込まれました。

■ MGFA分類¹⁵⁾

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場合はIVbとする

2. IgGのリサイクルと本剤の作用機序

FcRnを介したIgGリサイクル

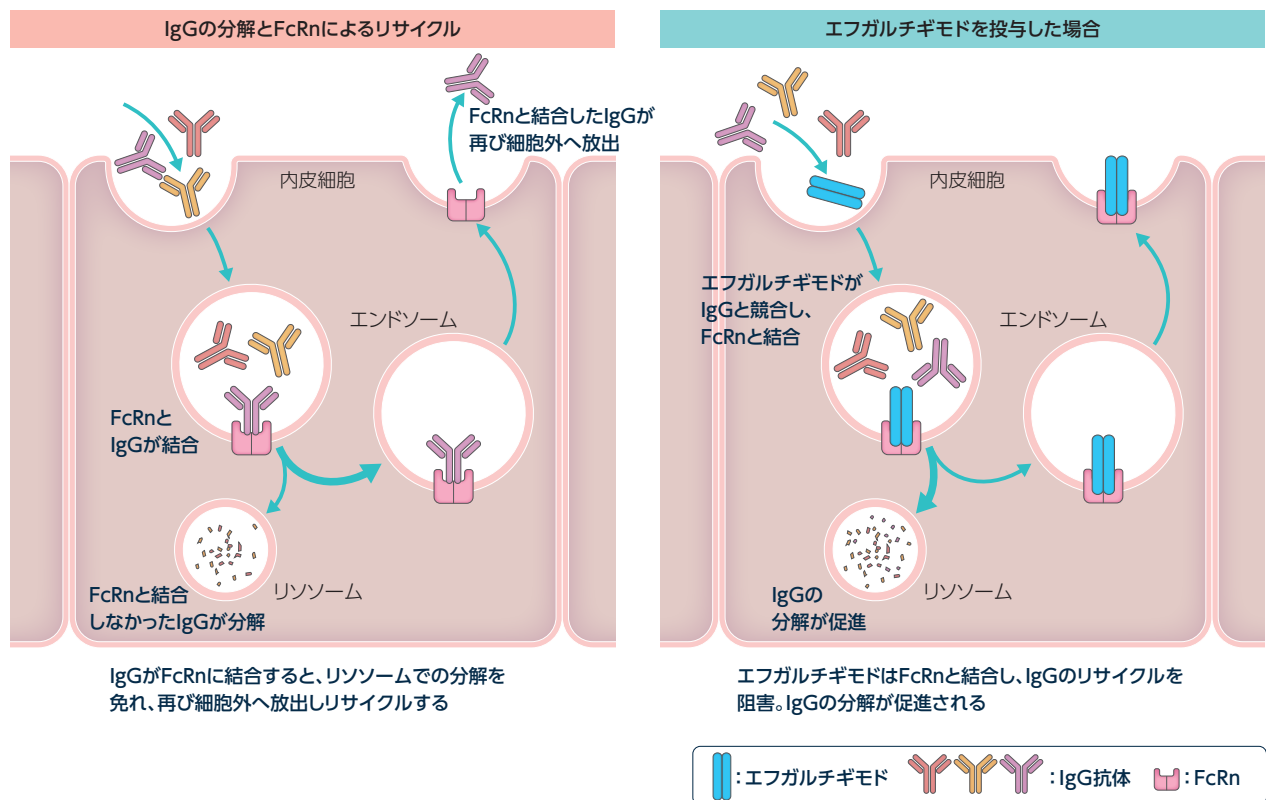
FcRnは主として細胞内に局在し、FcRnは細胞内に取り込まれたIgGとエンドソーム内(酸性条件下)で結合して、IgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、IgGを中性条件下にある細胞表層に戻して、細胞外に再度放出(リサイクル)します。FcRnは、この機序によりIgGの血中濃度維持という、IgGの恒常性維持に特化した機能を有しています。FcRnは、IgGのすべてのサブタイプ(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルします。このため、FcRnを介してリサイクルされない他のIgと比較して、IgGの半減期($t_{1/2}$)は長く(IgGではおよそ21日に対して、IgM、IgE、IgA及びIgDではおよそ5~6日)、血中IgG濃度は高値を示します¹⁶⁻²⁰⁾。

作用機序

FcRn阻害薬のエフガルチギモドは、FcRnを標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体の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^{1,2)}。

循環血中のIgG自己抗体が減少するため、神経筋接合部に存在する抗AChR抗体を中心としたIgG自己抗体も減少すると考えられます。

■ FcRnを介したIgGのリサイクルによる細胞外への再放出(左)とエフガルチギモドの作用機序(右)



イメージ図

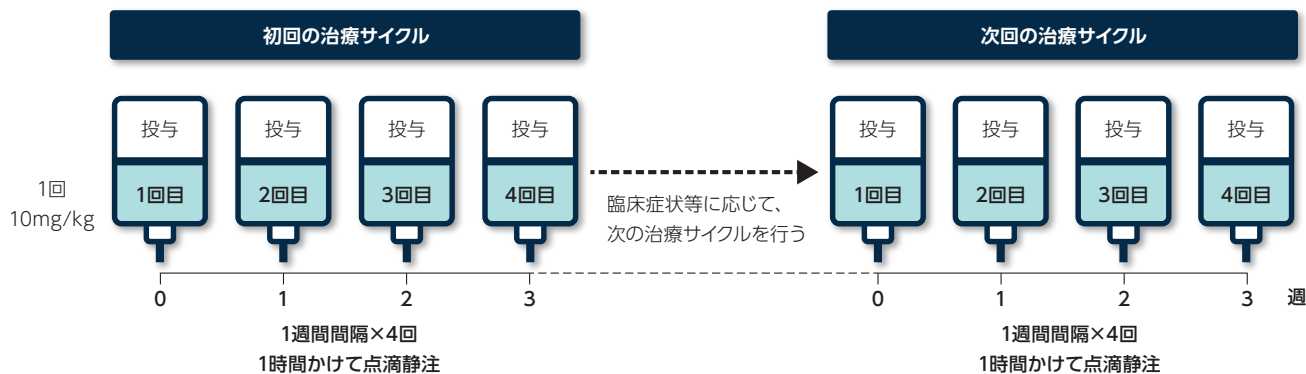
3. ウィフガート®による治療について

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

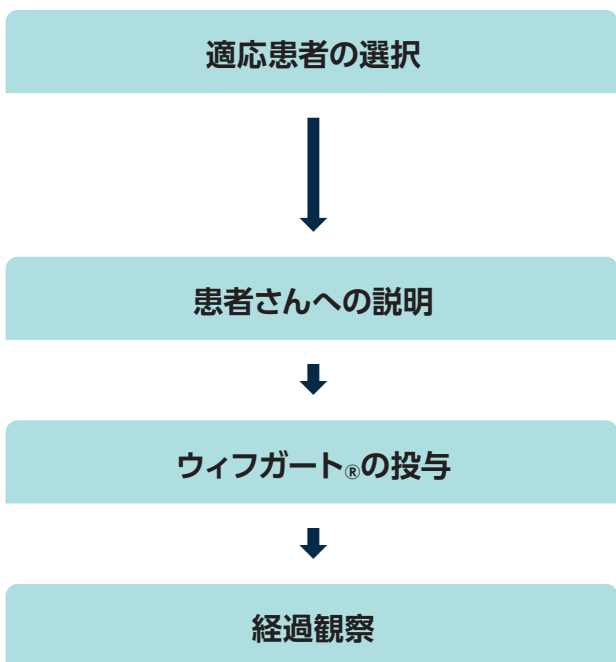
通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。



〈用法及び用量に関連する注意〉

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

治療フロー



- ・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全身型重症筋無力症患者
- ・禁忌・特定の背景を有する患者に注意する

禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 特定の背景を有する患者：感染症のある患者、肝炎ウイルスキャリアの患者、腎機能障害患者、妊婦、授乳婦、小児等

- ・患者向け資材

- ・用法及び用量に関連する注意、併用注意
- ・重要な基本的注意

- ・副作用モニタリング
- ・次の治療サイクルの検討

4. ウィフガード®投与前の注意事項

禁忌

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

組成・性状

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)	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

特定の背景を有する患者に関する注意

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してください。感染症が増悪するおそれがあります。

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してください。

腎機能障害患者

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

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してください。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られており、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す。

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してください。本剤のヒト乳汁中への移行は不明ですが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られています。

小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

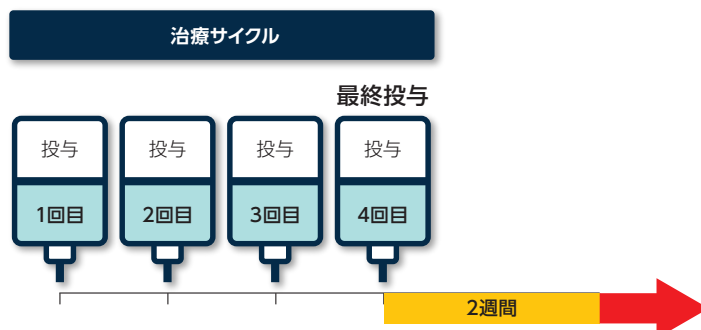
相互作用—併用注意(併用に注意すること)

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)、抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤(エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え))

本剤はFcRnに結合するモノクローナル抗体含有医薬品の血中濃度を低下させる作用があるため、これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性があります。

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です。

臨床試験の結果、本剤の最終投与の2週間後からIgG濃度が上昇し始めることが示されました。(p.14「臨床試験における総IgG濃度の推移」参照)



血液浄化療法

血液浄化療法には、単純血漿交換法(PE)、二重膜濾過血漿交換法(DFPP)、免疫吸着療法(IAPP)があります。MGでは、循環血漿中の抗AChR抗体、抗MuSK抗体など病因となる抗体を取り除く目的で使用されますが、本剤による治療中に施行することにより本剤も除去され、血中濃度が低下する可能性があります。

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です。

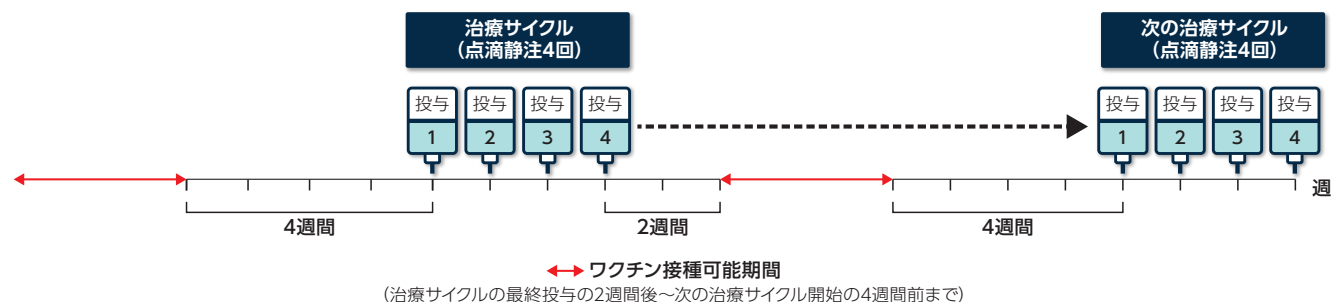
生ワクチン及び弱毒生ワクチン

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ります。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です。

生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン

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ります。

ワクチンの効果が減弱する可能性があるため、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です。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です。



その他

前投与薬、前投与ワクチン

本剤を使用するにあたり、事前に投与が必要な薬剤やワクチンはありません。

5. 本治療の実施にあたって

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ります。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してください。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してください。
- 本剤の投与により、infusion reactionが発現する可能性があります。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、適切な処置を行ってください。

患者向け資材

ウィフガート®を投与される方へ



患者向け資材として、パンフレットをご用意しています。

本治療の実施にあたり、患者さん及びご家族に本剤の効果、予想される副作用について十分にご説明ください。



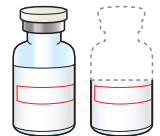
6. ウィフガート®の投与

薬剤調製時の注意・調製方法

薬剤調製時の注意

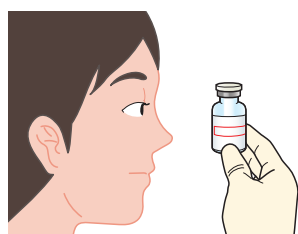
【本剤の必要量の算出】

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してください。

		1患者分	例) 体重60kgの患者の場合
Step 1	患者あたりの投与量	(mg) 体重(kg)×10mg/kg(体重あたりの投与量)	60kg×10mg/kg=600mg
Step 2	本剤の必要量	(mL) 投与量(mg)/20mg/mL(本剤の濃度)	600mg/20mg/mL=30mL
Step 3	必要なバイアル数	(本) 本剤の必要量/20mL(1バイアルの容量)	30mL/20mL=1.5本 
Step 4	必要な日局生理食塩液の量	(mL) ◆体重96kg以下の患者 100mL-本剤の必要量(mL) 又は 125mL-本剤の必要量(mL) ◆体重96kgを超える患者 125mL-本剤の必要量(mL)	100mL-30mL=70mL 又は 125mL-30mL=95mL

- ・1回の点滴での最大総投与量は1200mgです。
- ・体重が120kgを超える患者さんの場合は、体重は120kgとしてください。

調製方法

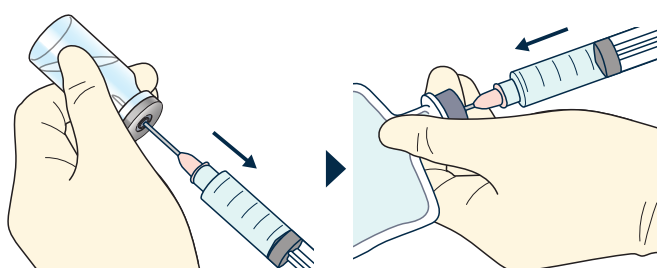


無色～微黄色の澄明又は
僅かに乳濁した液



振盪させない

(1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。



(2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
(3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
(4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。

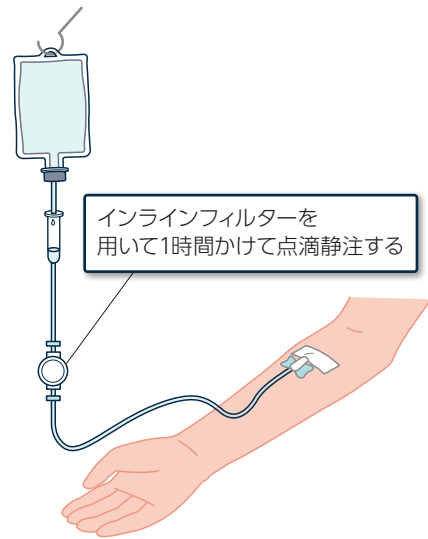


(5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mL^{注1)}になるようにする^{注2)}。
(6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

注1) 体重が96kgを超える場合、総量が125mLになるようにする。
注2) 日局生理食塩液の充填済み製剤を使用する場合には、過剰充填の可能性を考慮して調製してください。

薬剤投与時の留意事項

- 急速静注は行わないこと。
- 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。
- 孔径0.2 μ mのメンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液100mL又は125mL*を1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。
*体重が96kgを超える場合、溶液は125mLとする。
- 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。
- 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。



治療サイクル中(4回投与)のタイミングについて

本剤の1回の治療サイクルは、1週間間隔で4回投与となります。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してください。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してください。

次の治療サイクルの実施について

臨床試験の結果を参考にして、次サイクル投与については、gMGの臨床症状に加えて、適宜IgG濃度や感染症の発現状況も考慮して、その必要性を判断してください。(p.13-16「感染症」の項における「発現状況：感染症および寄生虫症」、「臨床試験における総IgG濃度の推移」、「IgG濃度の低下と感染症関連の有害事象の発現状況」、「臨床試験で次のサイクル投与開始までの期間が短かった症例における総IgG濃度のベースラインからの変化量の推移及び有害事象の発現状況」を参照)

【参考】

• ARGX-113-1704²¹⁾

本試験は、治験薬投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準*に合致した場合に開始することが可能とされました(最大3サイクル**(最長28週間))。

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

• ARGX-113-1705 (ARGX-113-1704からの継続投与試験)²²⁾

本試験は、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*に合致した場合に開始することが可能とされました。

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

*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

■ MG-ADLスコア²³⁾

	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)				

**各サイクルの患者数(ARGX-113-1704; 全体集団)²⁴⁾

	本剤群(n=84)	プラセボ群(n=83)
Cycle 1	21	26
Cycle 2	56	54
Cycle 3	7	3

7. 薬物動態

反復投与 (gMG患者 ; 外国人データを含む) ^{25,26)}

gMG患者82例 (日本人患者を8例含む) に本剤10mg/kgを週1回計4回静脈内投与を1又は2サイクル行ったとき、初回サイクルと2回目のサイクルを通じ、全体集団における最高血中濃度 (C_{max}) (範囲221~253 $\mu\text{g}/\text{mL}$)及び投与前の血中濃度 (C_{trough}) (範囲10.4~13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は一定であり、蓄積性は認められませんでした。

■ サイクル別薬物動態パラメータ (ARGX-113-1704 ; 全体集団)

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

平均値 (標準偏差)を示す。 C_{max} : 最高血中濃度、 C_{trough} : 投与前の血中濃度、 R_{ac} : 蓄積係数、NA: 該当せず

日本人患者8例の初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータは下記の通りでした。

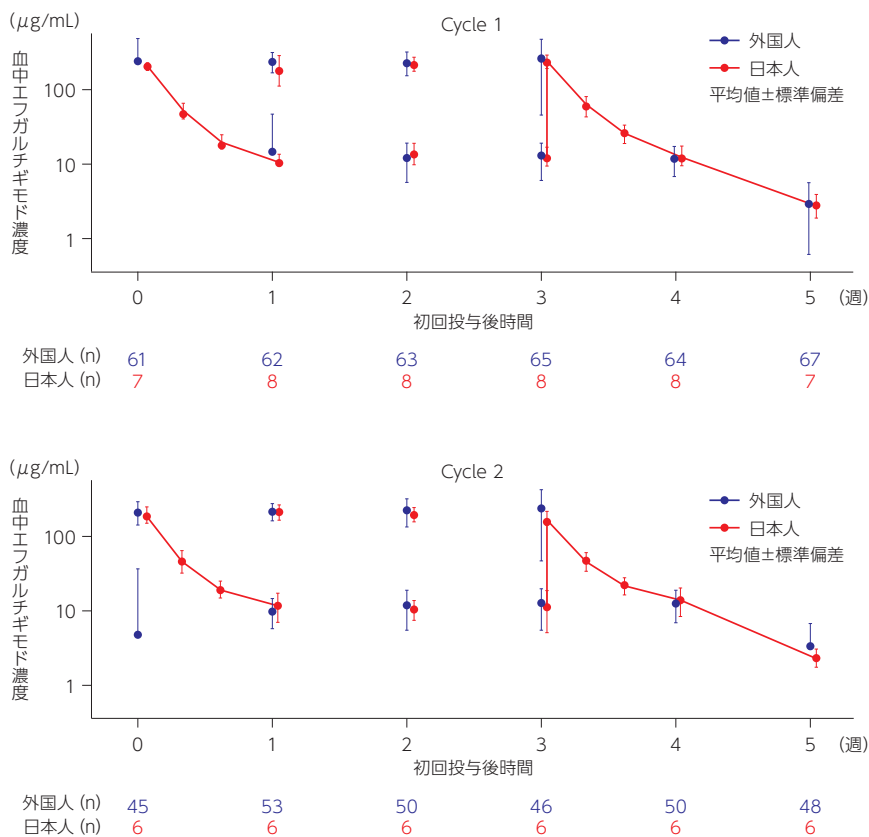
■ 初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータ (ARGX-113-1704 ; 日本人患者)

投与回数	C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-168h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
1回目	NA	213 (20.1)	7376 (1024)
4回目	13.4 (3.71)	237 (43.3)	8879 (1667)

日本人n=8、平均値 (標準偏差)を示す。 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: 該当せず

日本人及び外国人患者の血中濃度推移は下図の通りでした。

■ 本剤反復投与後の血中濃度推移



単回投与 (健康成人 ; 外国人データ) ²⁷⁾

健康成人20例に本剤0.2~50mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf})は2.0~50mg/kgの範囲で用量に依存せず線形でした。

8. 安全性情報

感染症のリスク増大、infusion reactionの発現の可能性がありますのでご注意ください。(p.8「重要な基本的注意」参照)

【重大な副作用】

感染症

■ 留意点

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ります。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、患者さんの状態を十分に観察してください。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さんに指導してください。

■ 感染症の種類

帯状疱疹、インフルエンザ、上気道感染、気管支炎、尿路感染、上咽頭炎、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎など

■ 症状

発熱、寒気、体がだるいなど

■ 対処方法

感染症が疑われた場合には、血液検査、胸部X線、胸部CT、血中酸素濃度等の検査を実施し確定診断を行うとともに、抗菌薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬を投与するなどの適切な処置を行ってください。

本剤投与によりIgGが減少し、本剤投与中止後2週間後から上昇し始めるため、本剤投与中止後も患者さんの状態を観察してください。(p.14「臨床試験における総IgG濃度の推移」参照)

なお、感染症を合併している場合は患者さんの全身状態に応じ、感染症の治療を優先してください。

■ 発現状況：感染症および寄生虫症²⁸⁾

■ 感染症関連の有害事象の発現状況 (ARGX-113-1704及びARGX-113-1705；安全性解析対象集団)

	ARGX-113-1704		ARGX-113-1705 ^{a)}
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	83	84	139
すべての有害事象	31(37.3)	39(46.4)	65(46.8)
重篤な有害事象	1(1.2)	0	6(4.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	2(1.4)
主な有害事象			
上咽頭炎	15(18.1)	10(11.9)	15(10.8)
上気道感染	4(4.8)	9(10.7)	5(3.6)
尿路感染	4(4.8)	8(9.5)	10(7.2)
気管支炎	2(2.4)	5(6.0)	4(2.9)
インフルエンザ	3(3.6)	3(3.6)	2(1.4)
耳感染	0	2(2.4)	0
副鼻腔炎	0	2(2.4)	1(0.7)
膀胱炎	2(2.4)	0	3(2.2)
COVID-19	0	0	6(4.3)
帯状疱疹	0	0	5(3.6)
口腔ヘルペス	0	1(1.2)	3(2.2)
気道感染	1(1.2)	0	3(2.2)

発現例数(発現割合(%))

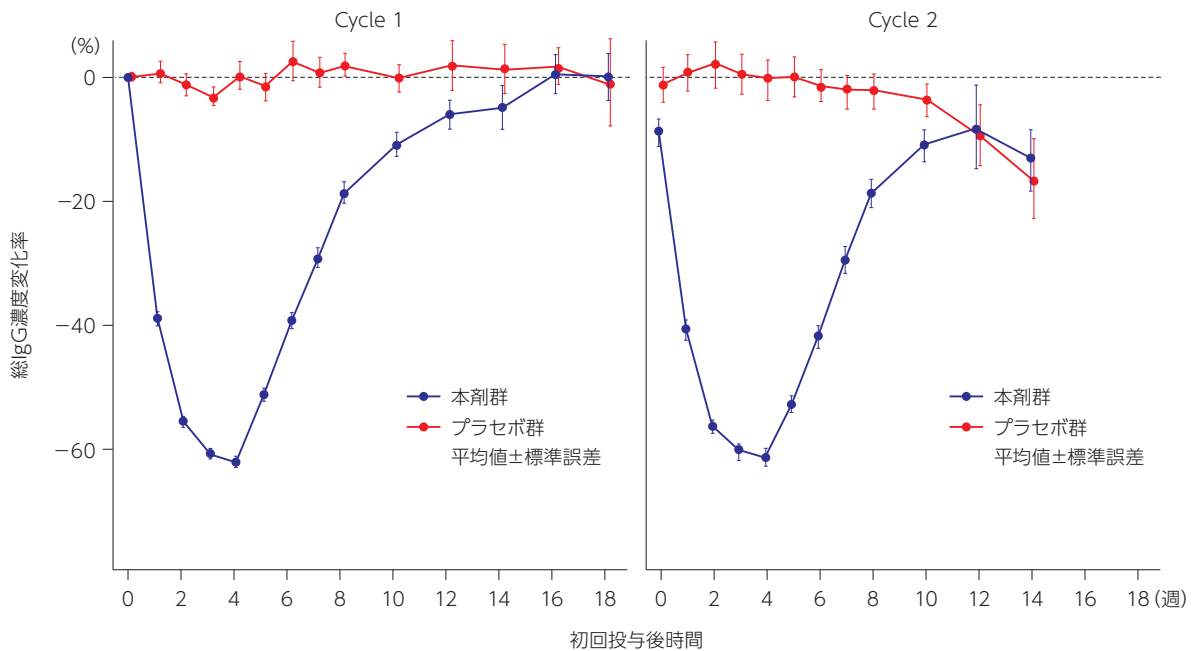
a) プラセボ-本剤群及び本剤-本剤群の合計

*ARGX-113-1705は2021年2月データカットオフ時点のデータを記載

■ 臨床試験における総IgG濃度の推移²⁹⁾

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

■ 総IgG濃度のベースラインからの変化率推移(全体集団)



本剤群 (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

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

■ IgG濃度の低下と感染症関連の有害事象の発現状況²⁸⁾

■ 総IgG濃度の最低値の四分位数別における感染症関連の有害事象の発現状況 (ARGX-113-1602、ARGX-113-1704、ARGX-113-1705における本剤投与例)

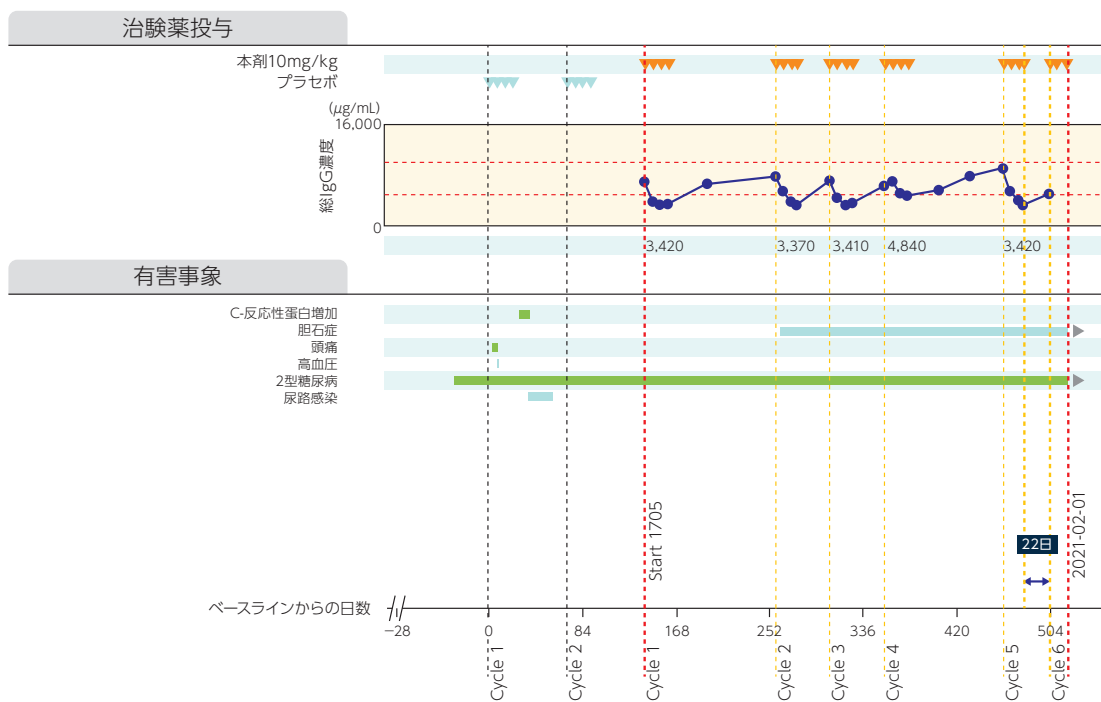
	25パーセンタイル ^{a)} 以下	25パーセンタイル超 50パーセンタイル ^{b)} 以下	50パーセンタイル超 75パーセンタイル ^{c)} 以下	75パーセンタイル超
評価例数	43	39	40	40
すべての有害事象	24 (55.8)	25 (64.1)	23 (57.5)	18 (45.0)
重篤な有害事象	1 (2.3)	2 (5.1)	3 (7.5)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.6)	1 (2.5)	0
主な有害事象				
上咽頭炎	6 (14.0)	5 (12.8)	5 (12.5)	8 (20.0)
上気道感染	5 (11.6)	2 (5.1)	5 (12.5)	0
尿路感染	3 (7.0)	5 (12.8)	4 (10.0)	4 (10.0)
膀胱炎	2 (4.7)	1 (2.6)	0	0
気管支炎	2 (4.7)	4 (10.3)	0	2 (5.0)
帯状疱疹	2 (4.7)	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.0)
咽頭炎	2 (4.7)	1 (2.6)	1 (2.5)	0
肺炎	2 (4.7)	0	0	1 (2.5)
麦粒腫	2 (4.7)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
インフルエンザ	1 (2.3)	3 (7.7)	0	1 (2.5)
気道感染	1 (2.3)	1 (2.6)	2 (5.0)	0
胃腸炎	0	1 (2.6)	0	2 (5.0)
歯肉炎	0	2 (5.1)	1 (2.5)	0
COVID-19	0	3 (7.7)	1 (2.5)	2 (5.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (5.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (5.1)	0	0
結膜炎	0	2 (5.1)	0	0
気管炎	0	0	2 (5.0)	0

ARGX-113-1602：外国人gMG患者を対象とした海外第Ⅱ相試験
 発現例数(発現割合(%))、総IgG濃度の最低値の四分位数及び感染症関連の有害事象の発現状況はいずれも2021年2月データカットオフ時点における成績
 a) 総IgG濃度(25パーセンタイル値)：1.99g/L、b) 総IgG濃度(50パーセンタイル値)：2.49g/L、c) 総IgG濃度(75パーセンタイル値)：3.24g/L

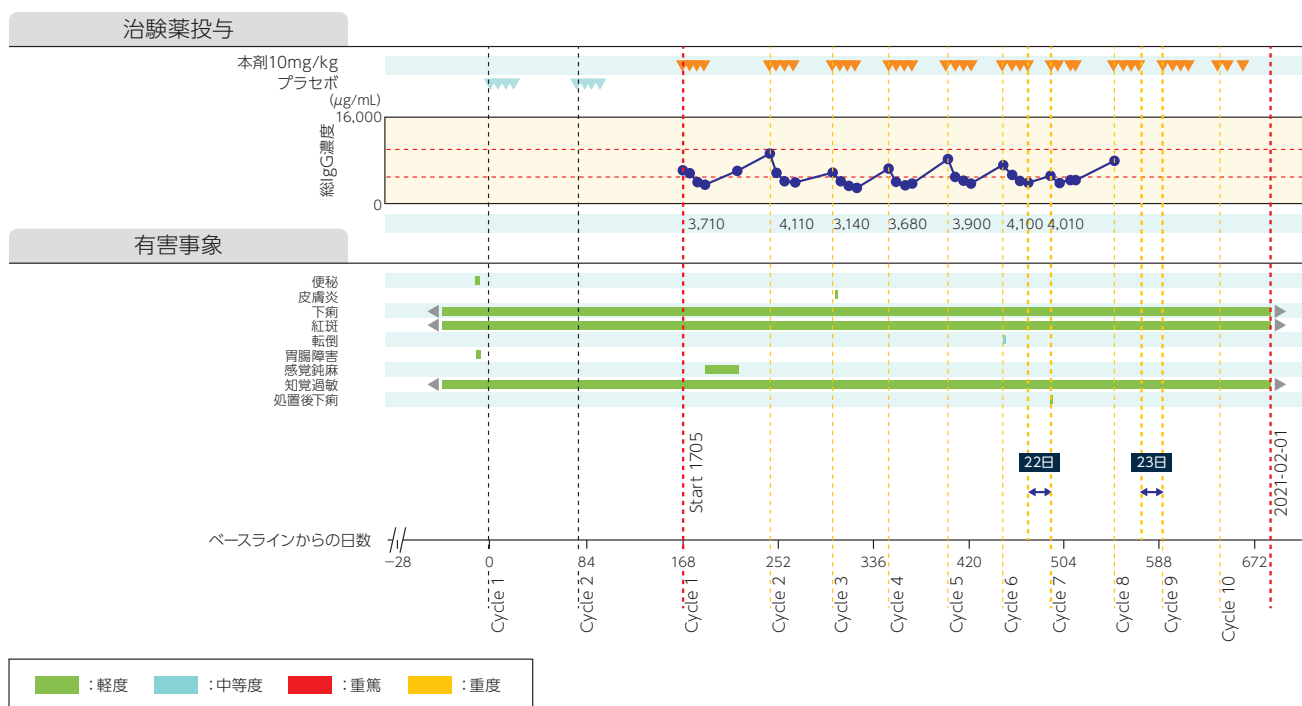
■ 臨床試験で次のサイクル投与開始までの期間が短かった症例における総IgG濃度のベースラインからの変化量の推移及び有害事象の発現状況²⁸⁾

ARGX-113-1705では、本剤最終投与後の来院間隔の規定から4週間ごとのMG-ADL総スコアに基づき、再治療の必要性を評価することとされていましたが、症状が悪化した場合は、より短い期間で再治療の必要性を検討することが可能でした。実際にARGX-113-1705で、本剤最終投与後4週間未満で少なくとも1回、次のサイクル療法を行った症例の総IgG濃度のベースラインからの変化量の推移及び有害事象の発現状況は下記の通りでした。サイクル間隔（本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間）が4週間未満であったサイクル間隔を図中に示しました。

■ 症例① 外国人女性81歳（抗AChR抗体陽性）

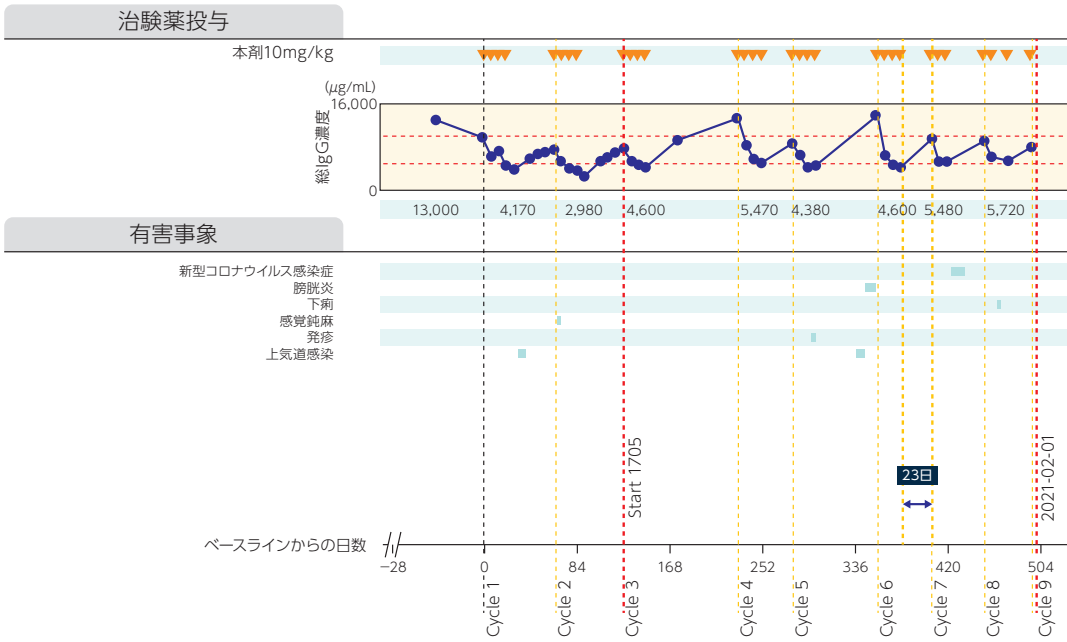


■ 症例② 外国人女性52歳（抗AChR抗体陽性）

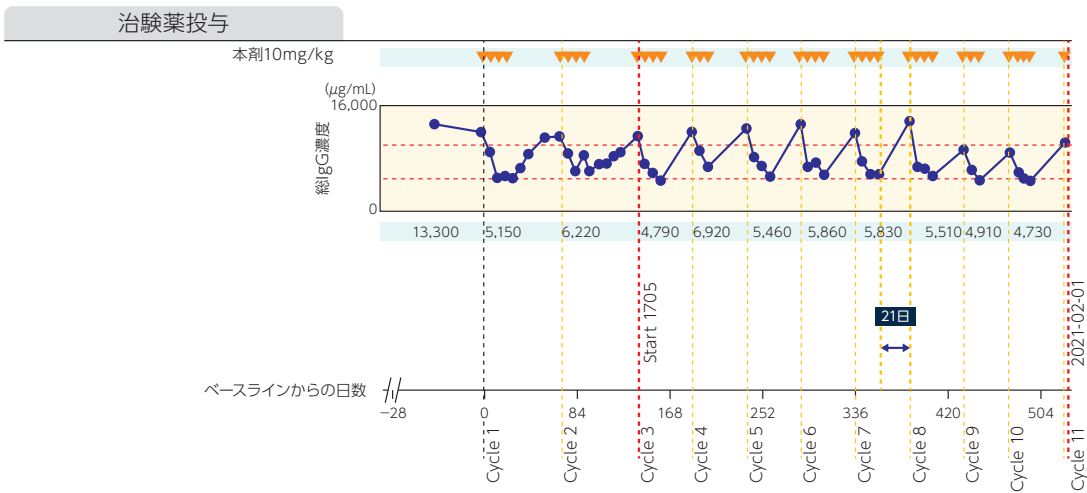


■ : 軽度 ■ : 中等度 ■ : 重篤 ■ : 重度

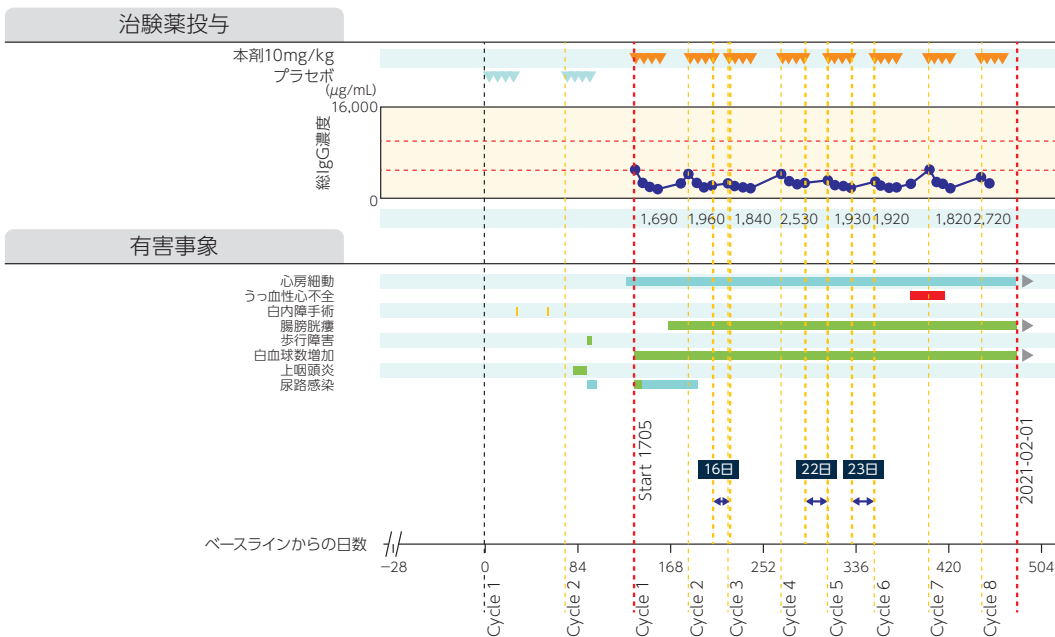
■ 症例③ 外国人女性22歳 (抗AChR抗体陽性)



■ 症例④ 外国人女性27歳 (抗AChR抗体陽性)



■ 症例⑤ 外国人男性65歳 (抗AChR抗体陽性)



infusion reaction

■ 症状

頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹など

■ 対処方法

患者さん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、適切な処置を行ってください。

■ 発現状況³⁰⁾

本剤の臨床試験では、アナフィラキシー反応、高度な過敏症、本剤投与中止に至るinfusion reactionは報告されませんでした。

• ARGX-113-1704(すべての有害事象；全体集団)

本剤群で84例中3例(3.6%)

プラセボ群で83例中8例(9.6%)

• ARGX-113-1705(すべての有害事象；2020年10月8日データカットオフ時点)

本剤-本剤群で73例中6例(8.2%)

プラセボ-本剤群で66例中5例(7.6%)

Grade 3以上のinfusion reactionが認められた患者さんは、ARGX-113-1705のプラセボ-本剤群で急性呼吸不全の1例でした。

両試験において、重篤、投与中止、死亡に至ったinfusion reactionは認められませんでした。

9. 臨床成績 (有効性及び安全性)

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704)^{21,31)}

21) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704試験) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4) (EFG90008)

31) 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。

試験概要

目的 gMG患者に本剤を投与した際の有効性、安全性及び忍容性の評価

試験デザイン ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)

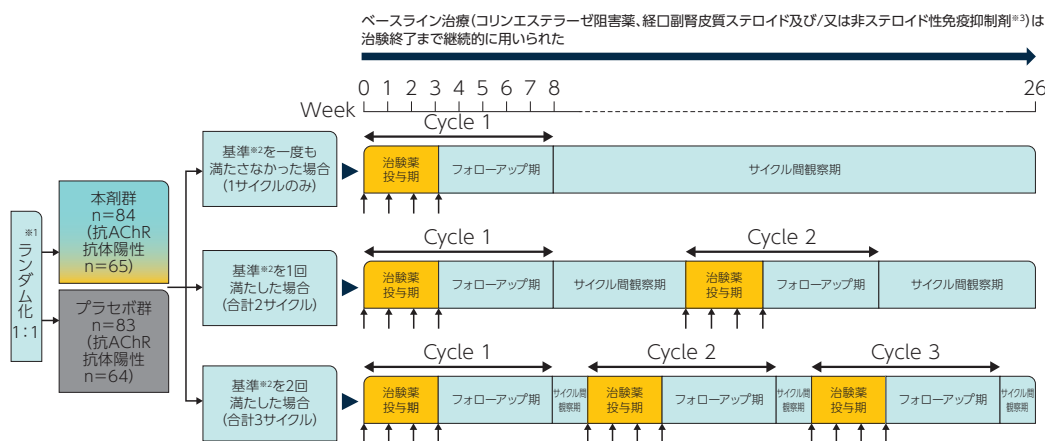
対象 gMG患者167例 (日本人15例) (解析時)
本剤群：84例 (日本人8例)、プラセボ群：83例 (日本人7例)

主な選択基準

- ・全身性筋力低下を有するMGと診断され、MGFA分類Class II、Ⅲ、Ⅳa又はⅣbのいずれかに該当する患者
- ・スクリーニング及びベースライン (試験開始時) でのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- ・スクリーニング前からベースライン治療*を一定の用量で継続している患者

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

投与方法



↑本剤 (10mg/kg) 又はプラセボ

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

*¹：層別因子：日本人/外国人、抗AChR抗体陽性/陰性、ベースライン治療として非ステロイド性免疫抑制剤あり/なし

*²：次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。

・MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者

・MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

³：アザチオプリン、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*

*MGの治療に対し、本邦未承認である。

*⁴：1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。

主要評価項目 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンス*の割合

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

副次評価項目	<p>1. 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポンス^{※1}の割合</p> <p>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</p> <p>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)^{※2}が認められた期間の割合</p> <p>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</p> <p>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^{※3}の割合</p> <p><small>※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</small></p> <p><small>※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^{23,32)}</small></p> <p><small>※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</small></p>
---------------	---

探索的及びその他の評価項目* (抜粋)	<p>・全体集団(抗AChR抗体陽性及び陰性患者)の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合**</p> <p>・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</p> <p>・抗AChR抗体陰性患者の初回サイクルのQMGLレスポンスの割合</p>
-------------------------------	---

その他*	安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性
-------------	-------------------

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

【主要評価項目】

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

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

*解析前に規定していた評価項目、**探索的評価項目

患者背景

■ 患者背景及びベースライン時の疾患特性

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

MGC: Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15r: 15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version)

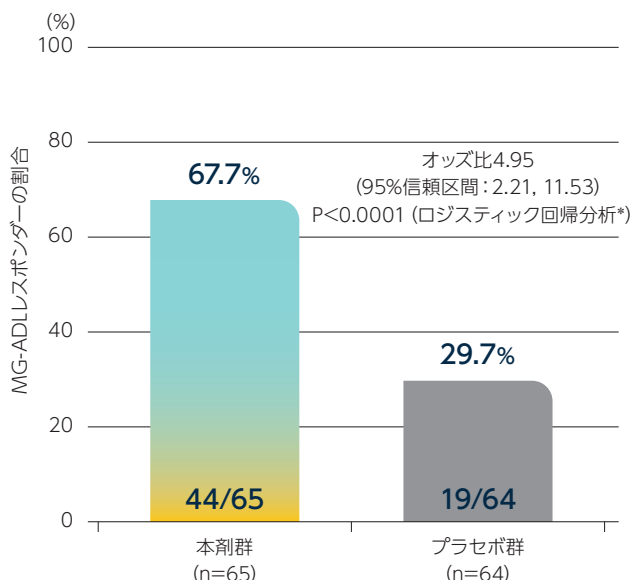
※: ベースライン治療はコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤(アザチオプリン*、メトトレキサート*、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル*及びシクロホスファミド*)に限る。*MGの治療に対し、本邦未承認である。

有効性

主要評価項目 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合

本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、本剤群が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*)]。

■ 初回サイクルのMG-ADLレスポンスの割合(抗AChR抗体陽性患者)



*ベースラインのMG-ADL総スコアを共変量とした

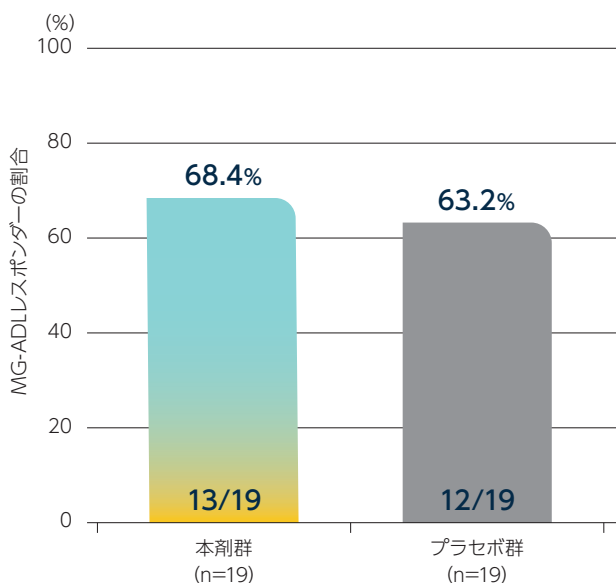
■ MG-ADLレスポンス

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

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レスポンスの割合

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

■ 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)



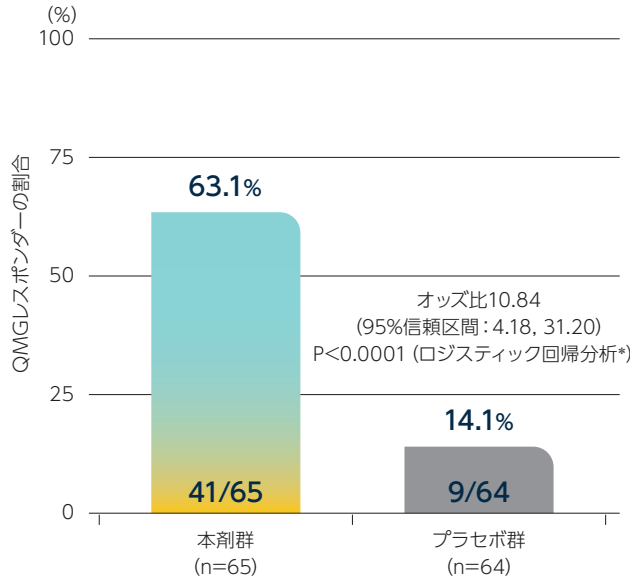
■ MG-ADLレスポンス

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

副次評価項目 抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのQMGLレスポンドーの割合

本剤群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、本剤群の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レスポンドーの割合 (抗AChR抗体陽性患者)



*ベースラインのQMGL総スコアを共変量とした

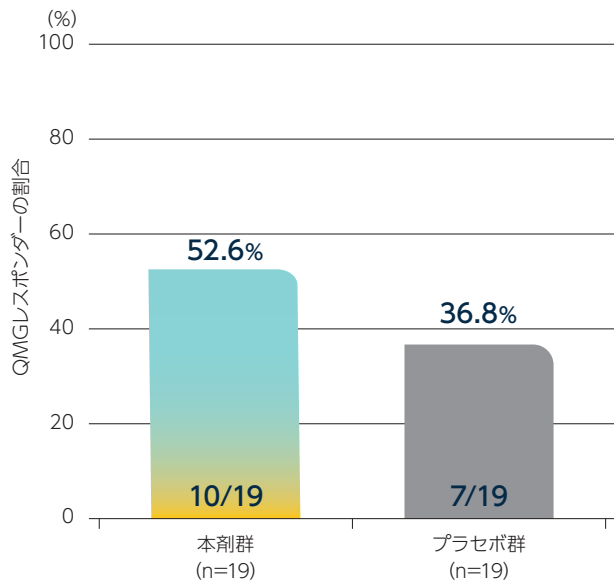
■ QMGLレスポンドー

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

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レスポンドーの割合

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

■ 初回サイクルのQMGLレスポンドーの割合 (抗AChR抗体陰性患者)



■ QMGLレスポンドー

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

日本人における有効性(サブグループ解析)²¹⁾

MG-ADLLレスポーター及びQMGLレスポーターの日本人集団及び外国人集団の結果は下記の通りでした。

■ 日本人集団及び外国人集団の初回サイクルのMG-ADLLレスポーター及びQMGLレスポーターの割合(mITT集団)

	投与群	評価例数	MG-ADL総スコア		QMGL総スコア		
			MG-ADLレスポーター	MG-ADLレスポーターの割合	QMGLレスポーター	QMGLレスポーターの割合	
抗AChR抗体陽性集団	日本人集団	プラセボ群	4	1	25.0%(1/4例)	0	0%(0/4例)
		本剤群	6	1	16.7%(1/6例)	1	16.7%(1/6例)
	外国人集団	プラセボ群	60	18	30.0%(18/60例)	9	15.0%(9/60例)
		本剤群	59	43	72.9%(43/59例)	40	67.8%(40/59例)
全体集団 ^{a)}	日本人集団	プラセボ群	7	3	42.9%(3/7例)	2	28.6%(2/7例)
		本剤群	8	3	37.5%(3/8例)	3	37.5%(3/8例)
	外国人集団	プラセボ群	76	28	36.8%(28/76例)	14	18.4%(14/76例)
		本剤群	76	54	71.1%(54/76例)	48	63.2%(48/76例)

a) 全体集団は抗AChR抗体陽性集団及び抗AChR抗体陰性集団を含めた集団

安全性

すべての有害事象(全体集団)²¹⁾

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

重篤な有害事象は、本剤群で4例(4.8%)4件、プラセボ群で7例(8.4%)10件に認められ、本剤群では血小板増加症、直腸腺癌、重症筋無力症、うつが各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、重症筋無力症クリーゼが各1件でした。

投与中止に至った有害事象は、本剤群で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。本剤群では血小板増加症、直腸腺癌、平衡障害、顔面不全麻痺、重症筋無力症、下肢静止不能症候群、発疹が各1件、プラセボ群では心房細動、脊椎靭帯骨化症、重症筋無力症が各1件でした。

本試験では死亡例は認められませんでした。

副作用発現頻度は、本剤群で31.0%(26/84例)でした。主な副作用は、処置による頭痛(4例、4.8%)でした。

■ 抗AChR抗体陽性・陰性集団別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)²¹⁾

	ARGX-113-1704			
	抗AChR抗体陽性		抗AChR抗体陰性	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	64	65	19	19
すべての有害事象	54(84.4)	49(75.4)	16(84.2)	16(84.2)
重篤な有害事象	6(9.4)	3(4.6)	1(5.3)	1(5.3)
投与中止に至った有害事象	3(4.7)	2(3.1)	0	1(5.3)
主な有害事象				
頭痛	17(26.6)	17(26.2)	6(31.6)	7(36.8)
上咽頭炎	11(17.2)	9(13.8)	4(21.1)	1(5.3)
上気道感染	2(3.1)	9(13.8)	2(10.5)	0
悪心	6(9.4)	5(7.7)	3(15.8)	2(10.5)
下痢	8(12.5)	5(7.7)	1(5.3)	1(5.3)
尿路感染	3(4.7)	5(7.7)	1(5.3)	3(15.8)
気管支炎	1(1.6)	3(4.6)	1(5.3)	2(10.5)
背部痛	1(1.6)	3(4.6)	3(15.8)	1(5.3)
高血圧	4(6.3)	3(4.6)	2(10.5)	0
口腔咽頭痛	4(6.3)	2(3.1)	3(15.8)	1(5.3)
処置による頭痛	0	2(3.1)	1(5.3)	2(10.5)
嘔吐	0	1(1.5)	2(10.5)	1(5.3)
挫傷	1(1.6)	1(1.5)	1(5.3)	2(10.5)
疼痛	0	0	0	2(10.5)
耳感染	0	0	0	2(10.5)
頸部痛	1(1.6)	0	0	2(10.5)

発現例数(発現割合(%))

■ 日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)²¹⁾

	ARGX-113-1704					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	83	84	7	8	76	76
すべての有害事象	70(84.3)	65(77.4)	7(100)	7(87.5)	63(82.9)	58(76.3)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	7(8.4)	4(4.8)	2(28.6)	0	5(6.6)	4(5.3)
投与中止に至った有害事象	3(3.6)	3(3.6)	1(14.3)	0	2(2.6)	3(3.9)
主な有害事象						
頭痛	23(27.7)	24(28.6)	0	2(25.0)	23(30.0)	22(28.9)
上咽頭炎	15(18.1)	10(11.9)	4(57.1)	2(25.0)	11(14.5)	8(10.5)
上気道感染	4(4.8)	9(10.7)	0	0	4(5.3)	9(11.8)
尿路感染	4(4.8)	8(9.5)	0	0	4(5.3)	8(10.5)
悪心	9(10.8)	7(8.3)	0	0	9(11.8)	7(9.2)
下痢	9(10.8)	6(7.1)	1(14.3)	1(12.5)	8(10.5)	5(6.6)
筋肉痛	1(1.2)	5(6.0)	0	1(12.5)	1(1.3)	4(5.3)
気管支炎	2(2.4)	5(6.0)	0	1(12.5)	2(2.6)	4(5.3)
口腔咽頭痛	7(8.4)	3(3.6)	0	0	7(9.2)	3(3.9)
高血圧	6(7.2)	3(3.6)	0	0	6(7.9)	3(3.9)
咳嗽	5(6.0)	3(3.6)	0	1(12.5)	5(6.6)	2(2.6)
浮動性めまい	5(6.0)	3(3.6)	0	0	5(6.6)	3(3.9)

発現例数(発現割合(%))

(2) 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705) (ARGX-113-1704からの継続投与試験)²²⁾

22) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1705試験) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5) (EFG90009)

試験概要

目的	gMG患者を対象に本剤の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) の継続投与試験、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、カナダ、ロシア、日本)
対象	ARGX-113-1704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)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ARGX-113-1704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"> ARGX-113-1704の試験終了時であるDay 182まで試験を継続した患者 ARGX-113-1704で基準に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない患者は、直ちに本試験に移行して本剤による治療を受けられることとした。 ARGX-113-1704期間中に、妊娠、レスキュー療法、又は重篤な有害事象以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した患者は、本試験に移行できることとした。 ARGX-113-1704で割り付けられた治療を一時中断した患者には、本試験に移行できることとした。 試験参加前にベースライン治療*を一定の用量で継続している患者 <p><small>*：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。</small></p>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 本試験はパートA (1年間) とパートB (最長2年) の連続する2パートで構成された。 パートBは、患者が本剤の投与を継続的に受けられるように追加されたパートである。 治験薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと (サイクル間観察期) を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準*1に合致した場合に開始することが可能とされた。 治験薬投与期にコリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤*2投与下で、本剤10mg/kgを1週間間隔*3で計4回1時間かけて静脈内投与した。 <p><small>*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。</small></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p><small>*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*</small></p> <p><small>*MGの治療に対し、本邦未承認である。</small></p> <p><small>*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。</small></p>
主要評価項目	抗AChR抗体陽性患者を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB)
副次評価項目	全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者) を対象に全試験期間にわたる有害事象、重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査評価 (パートA及びパートB)
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 各サイクルのベースライン (治験薬初回投与日) 値と比較したMG-ADL総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)] 各サイクルのベースライン値と比較したQMG総スコアの変化量 (パートAのみ) [抗AChR抗体陽性患者、全体集団 (抗AChR抗体陽性及び陰性患者)]
解析方法	<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>

本試験は実施中であり、これまでに2回の中間解析を実施した。

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

患者背景 (安全性解析対象集団 ; 2020年10月8日データカットオフ時点)³³⁾

本試験では、先行のARGX-113-1704で本剤を投与された患者を本剤-本剤群と表示し、先行試験でプラセボを投与された患者をプラセボ-本剤群と表示した。両群を合わせて、全体集団と表示した。

先行する二重盲検試験に組み入れられた167例のうち、2020年10月時点で151例が本試験に移行し、139例が本剤の投与を受けた。このうち本剤-本剤群が73例、プラセボ-本剤群は66例であった。139例の全体集団のうち、106例は抗AChR抗体陽性、33例は抗AChR抗体陰性であった。

		本剤-本剤群		プラセボ-本剤群		全体集団	
		日本人 (n=7)	外国人 (n=66)	日本人 (n=3)	外国人 (n=63)	日本人 (n=10)	外国人 (n=129)
年齢	平均(標準偏差)	52.0(9.43)	45.6(15.41)	51.7(1.15)	47.9(15.15)	51.9(7.72)	46.7(15.27)
	中央値(最小値-最大値)	47.0(44-67)	43.5(19-79)	51.0(51-53)	46.0(19-81)	51.0(44-67)	45.0(19-81)
性別、例数(%)	女性	6(85.7)	46(69.7)	3(100)	44(69.8)	9(90.0)	90(69.8)
	男性	1(14.3)	20(30.3)	0	19(30.2)	1(10.0)	39(30.2)
体重(kg)	平均(標準偏差)	64.96(5.587)	85.06(29.607)	53.17(4.373)	78.76(16.814)	61.42(7.582)	81.98(24.332)
診断からの期間 (年)	平均(標準偏差)	13.51(10.522)	9.61(9.135)	10.74(1.569)	8.92(6.911)	12.68(8.726)	9.27(8.101)
	中央値(最小値-最大値)	14.05(2.1-32.5)	7.01(1.4-52.2)	10.14(9.6-12.5)	6.30(1.4-36.5)	11.33(2.1-32.5)	6.87(1.4-52.2)
MGFA分類、 例数(%)	Class I	2(28.6)	6(9.1)	0	2(3.2)	2(20.0)	8(6.2)
	Class II-IIa	4(57.1)	7(10.6)	2(66.7)	10(15.9)	6(60.0)	17(13.2)
	Class II-IIb	1(14.3)	14(21.2)	0	13(20.6)	1(10.0)	27(20.9)
	Class III-IIIa	0	7(10.6)	1(33.3)	9(14.3)	1(10.0)	16(12.4)
	Class III-IIIb	0	15(22.7)	0	12(19.0)	0	27(20.9)
	Class IV-IVa	0	3(4.5)	0	0	0	3(2.3)
	Class IV-IVb	0	1(1.5)	0	1(1.6)	0	2(1.6)
	Class V	0	2(3.0)	0	1(1.6)	0	3(2.3)
	不明	0	11(16.7)	0	15(23.8)	0	26(20.2)
MG-ADL 総スコア	平均(標準偏差)	9.7(2.29)	10.4(3.32)	9.3(2.52)	9.5(3.01)	9.6(2.22)	10.0(3.20)
	中央値(最小値-最大値)	9.0(7-13)	10.0(5-18)	9.0(7-12)	9.0(5-19)	9.0(7-13)	10.0(5-19)
MG-ADL 総スコア分類、 例数(%)	5-7	1(14.3)	15(22.7)	1(33.3)	19(30.2)	2(20.0)	34(26.4)
	8-9	3(42.9)	9(13.6)	1(33.3)	17(27.0)	4(40.0)	26(20.2)
	≥10	3(42.9)	42(63.6)	1(33.3)	27(42.9)	4(40.0)	69(53.5)
QMG総スコア	平均(標準偏差)	13.1(6.62)	15.3(6.24)	12.3(5.69)	16.6(4.62)	12.9(6.05)	15.9(5.53)
	中央値(最小値-最大値)	10.0(6-24)	15.5(1-34)	14.0(6-17)	17.0(7-26)	12.0(6-24)	16.0(1-34)
併用gMG治療 薬(現在併用)、 例数(%)	非ステロイド性免疫抑制剤 を併用している	6(85.7)	40(60.6)	2(66.7)	38(60.3)	8(80.0)	78(60.5)
	非ステロイド性免疫抑制剤 を併用していない	1(14.3)	26(39.4)	1(33.3)	25(39.7)	2(20.0)	51(39.5)
抗AChR抗体、 例数(%)	陽性	6(85.7)	52(78.8)	1(33.3)	47(74.6)	7(70.0)	99(76.7)
	陰性	1(14.3)	14(21.2)	2(66.7)	16(25.4)	3(30.0)	30(23.3)
抗MuSK抗体、 例数(%)	陽性	0	2(3.0)	0	2(3.2)	0	4(3.1)
	陰性	7(100)	64(97.0)	3(100)	61(96.8)	10(100)	125(96.9)

有効性

探索的評価項目 MG-ADL総スコアの変化量(2020年10月8日データカットオフ時点)

各サイクルでのベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのMG-ADL総スコアの変化量は下記の通りでした。

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

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

上段: ベースラインのMG-ADL総スコア

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

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(本剤最終投与時)までのQMG総スコアの変化量は下記の通りでした。

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

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

上段: ベースラインのQMG総スコア

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

日本人における有効性(サブグループ解析)³³⁾

日本人集団及び外国人集団における各治療サイクルのベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのMG-ADL総スコア及びQMG総スコアの変化量は下記の通りでした。

■ 日本人集団及び外国人集団の各治療サイクルのベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのMG-ADL総スコアの変化量

MG-ADL総スコア		日本人集団				外国人集団			
		本剤-本剤群		プラセボ-本剤群		本剤-本剤群		プラセボ-本剤群	
		n	平均値 (標準誤差)	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	7	9.7(0.87)	3	9.3(1.45)	66	10.4(0.41)	63	9.5(0.38)
	3週目	7	-5.3(0.99)	3	-2.7(1.76)	64	-6.2(0.48)	62	-4.2(0.43)
サイクル 2	ベースライン	4	9.3(1.60)	3	8.7(1.45)	59	10.7(0.46)	59	9.8(0.38)
	3週目	4	-4.0(1.08)	3	-4.3(0.88)	56	-6.4(0.53)	57	-4.6(0.43)
サイクル 3	ベースライン	4	10.3(1.38)	3	10.0(1.53)	49	10.9(0.53)	50	9.8(0.44)
	3週目	2	-4.5(0.50)	3	-3.7(1.45)	47	-6.6(0.54)	47	-4.4(0.49)
サイクル 4	ベースライン	2	9.5(2.50)	3	9.7(1.86)	39	11.6(0.59)	37	10.3(0.57)
	3週目	2	-3.0(2.00)	3	-4.7(1.20)	37	-7.7(0.63)	35	-4.7(0.61)
サイクル 5	ベースライン	2	10.0(3.00)	3	9.7(1.45)	30	11.2(0.70)	27	10.3(0.62)
	3週目	1	-3.0	3	-3.7(1.45)	27	-7.6(0.71)	26	-5.0(0.55)
サイクル 6	ベースライン	1	6.0	2	10.5(0.50)	14	11.1(0.94)	20	10.4(0.75)
	3週目	0		1	-5.0	12	-7.3(1.17)	14	-5.6(0.98)
サイクル 7	ベースライン	0		1	9.0	7	12.7(1.11)	9	13.3(1.04)
	3週目	0		1	-2.0	6	-8.5(1.41)	7	-9.1(1.37)

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア

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

■ 日本人集団及び外国人集団の各治療サイクルのベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのQMG総スコアの変化量

QMG総スコア		日本人集団				外国人集団			
		本剤-本剤群		プラセボ-本剤群		本剤-本剤群		プラセボ-本剤群	
		n	平均値 (標準誤差)	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	7	13.1(2.50)	3	12.3(3.28)	66	15.3(0.77)	63	16.6(0.58)
	3週目	6	-3.8(1.22)	3	-4.3(1.33)	63	-5.2(0.61)	61	-4.5(0.45)
サイクル 2	ベースライン	4	15.8(3.97)	3	13.3(2.33)	59	16.1(0.82)	59	16.7(0.63)
	3週目	4	-4.5(1.66)	3	-5.7(1.45)	51	-5.9(0.62)	53	-4.2(0.48)
サイクル 3	ベースライン	4	15.3(4.89)	3	12.7(1.86)	47	16.1(0.89)	49	16.0(0.65)
	3週目	2	-4.5(0.50)	3	-3.3(0.33)	39	-6.0(0.78)	43	-3.8(0.64)
サイクル 4	ベースライン	2	15.0(6.00)	3	13.7(3.33)	36	14.8(1.05)	33	16.8(1.04)
	3週目	2	-3.0(1.00)	3	-4.3(1.67)	25	-6.2(1.03)	29	-3.3(0.58)
サイクル 5	ベースライン	2	13.5(6.50)	3	13.3(3.48)	23	16.2(1.20)	23	17.5(0.92)
	3週目	1	-4.0	3	-4.3(2.33)	17	-5.8(0.92)	20	-3.1(0.75)
サイクル 6	ベースライン	1	2.0	2	16.0(2.00)	10	15.2(0.96)	17	18.9(1.22)
	3週目	0		1	-11.0	6	-6.2(1.25)	11	-5.5(1.39)
サイクル 7	ベースライン	0		1	15.0	6	17.2(1.45)	9	21.4(1.32)
	3週目	0		0		6	-5.7(1.09)	6	-7.0(1.83)

上段：ベースラインのQMG総スコア

下段：ベースラインから3週目(本剤最終投与時)までのQMG総スコアの変化量

安全性

すべての有害事象(全体集団; 2020年10月8日データカットオフ時点)²²⁾

有害事象は全体集団で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。主な投与中止に至った有害事象は、重症筋無力症が2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例で認められました。いずれの死亡例も治験薬との因果関係は関連なしと判断されました。

副作用発現頻度は、25.9%(36/139例)でした。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛(各1例、0.7%)でした。

■ 抗AChR抗体陽性・陰性集団別の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)²²⁾

	ARGX-113-1705 ^{a)}	
	抗AChR抗体陽性	抗AChR抗体陰性
評価例数	106	33
すべての有害事象	81(76.4)	31(93.9)
重篤な有害事象	18(17.0)	3(9.1)
投与中止に至った有害事象	6(5.7)	2(6.1)
主な有害事象		
頭痛	22(20.8)	9(27.3)
上咽頭炎	11(10.4)	4(12.1)
上気道感染	4(3.8)	1(3.0)
悪心	6(5.7)	1(3.0)
下痢	10(9.4)	2(6.1)
尿路感染	8(7.5)	2(6.1)
気管支炎	3(2.8)	1(3.0)
背部痛	5(4.7)	0
高血圧	4(3.8)	1(3.0)
口腔咽頭痛	5(4.7)	2(6.1)
処置による頭痛	1(0.9)	2(6.1)
嘔吐	4(3.8)	2(6.1)
挫傷	0	2(6.1)
疼痛	1(0.9)	1(3.0)
耳感染	0	0
頸部痛	0	1(3.0)

発現例数(発現割合(%))

a) プラセボ-本剤群及び本剤-本剤群の合計

※2021年2月データカットオフ時点のデータを記載

■ 日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)²²⁾

	ARGX-113-1705 ^{a)}		
	全体集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	139	10	129
すべての有害事象	112 (80.6)	9 (90.0)	103 (79.8)
死亡	5 (3.6)	0	5 (3.9)
重篤な有害事象	21 (15.1)	0	21 (16.3)
投与中止に至った有害事象	8 (5.8)	0	8 (6.2)
主な有害事象			
頭痛	31 (22.3)	1 (10.0)	30 (23.3)
上咽頭炎	15 (10.8)	4 (40.0)	11 (8.5)
上気道感染	5 (3.6)	0	5 (3.9)
尿路感染	10 (7.2)	0	10 (7.8)
悪心	7 (5.0)	1 (10.0)	6 (4.7)
下痢	12 (8.6)	2 (20.0)	10 (7.8)
筋肉痛	4 (2.9)	2 (20.0)	2 (1.6)
気管支炎	4 (2.9)	0	4 (3.1)
口腔咽頭痛	7 (5.0)	0	7 (5.4)
高血圧	5 (3.6)	0	5 (3.9)
咳嗽	3 (2.2)	0	3 (2.3)
浮動性めまい	6 (4.3)	1 (10.0)	5 (3.9)

発現例数 (発現割合 (%))

a) プラセボ-本剤群及び本剤-本剤群の合計

※2021年2月データカットオフ時点のデータを記載

(3) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧

■ ARGX-113-1704²¹⁾

すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象(本剤群)

事象名	本剤群 (n=84) 例数 (%)	事象名	本剤群 (n=84) 例数 (%)
発現例数(発現率)	26(31.0)	処置による頭痛	4(4.8)
血液およびリンパ系障害	1(1.2)	処置による悪心	1(1.2)
血小板増加症	1(1.2)	処置による疼痛	1(1.2)
耳および迷路障害	1(1.2)	臨床検査	1(1.2)
聴覚過敏	1(1.2)	リンパ球数減少	1(1.2)
眼障害	3(3.6)	白血球数減少	1(1.2)
眼瞼痙攣	2(2.4)	筋骨格系および結合組織障害	3(3.6)
眼瞼腫脹	1(1.2)	筋緊張	1(1.2)
胃腸障害	4(4.8)	筋力低下	1(1.2)
腹痛	1(1.2)	筋骨格痛	1(1.2)
下痢	1(1.2)	頸部痛	1(1.2)
口の感覚鈍麻	1(1.2)	神経系障害	14(16.7)
悪心	3(3.6)	浮動性めまい	1(1.2)
嘔吐	1(1.2)	頭痛	10(11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(3.6)	知覚過敏	1(1.2)
疲労	2(2.4)	感覚鈍麻	2(2.4)
疼痛	1(1.2)	片頭痛	1(1.2)
感染症および寄生虫症	3(3.6)	皮膚および皮下組織障害	2(2.4)
インフルエンザ	1(1.2)	紅斑	1(1.2)
爪床感染	1(1.2)	そう痒症	1(1.2)
咽頭炎	1(1.2)	血管障害	1(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	6(7.1)	高血圧	1(1.2)
処置後下痢	1(1.2)		

MedDRA version 23.0

■ ARGX-113-1705²²⁾

すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象(安全性解析対象集団)

事象名	本剤-本剤群 (n=73)	プラセボ-本剤群 (n=66)	全体集団 (n=139)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
発現例数(発現率)	20(27.4)	16(24.2)	36(25.9)
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
リンパ節症	0	1(1.5)	1(0.7)
リンパ球減少症	1(1.4)	0	1(0.7)
耳および迷路障害	0	1(1.5)	1(0.7)
回転性めまい	0	1(1.5)	1(0.7)
胃腸障害	2(2.7)	3(4.5)	5(3.6)
下痢	0	1(1.5)	1(0.7)
悪心	2(2.7)	1(1.5)	3(2.2)
嘔吐	1(1.4)	2(3.0)	3(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(2.7)	4(6.1)	6(4.3)
無力症	0	2(3.0)	2(1.4)
悪寒	2(2.7)	0	2(1.4)
疲労	0	1(1.5)	1(0.7)
熱感	0	1(1.5)	1(0.7)
免疫系障害	0	1(1.5)	1(0.7)
食物アレルギー	0	1(1.5)	1(0.7)

事象名	本剤一本剤群 (n=73)	プラセボ一本剤群 (n=66)	全体集団 (n=139)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	4(5.5)	2(3.0)	6(4.3)
気管支炎	1(1.4)	0	1(0.7)
帯状疱疹	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
インフルエンザ	1(1.4)	0	1(0.7)
上咽頭炎	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
口腔ヘルペス	1(1.4)	0	1(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2(2.7)	1(1.5)	3(2.2)
注入に伴う反応	1(1.4)	0	1(0.7)
処置後下痢	0	1(1.5)	1(0.7)
処置による頭痛	1(1.4)	0	1(0.7)
臨床検査	4(5.5)	5(7.6)	9(6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0	1(0.7)
血中アルブミン増加	0	1(1.5)	1(0.7)
血中クレアチニン増加	1(1.4)	0	1(0.7)
血中免疫グロブリンG減少	2(2.7)	0	2(1.4)
血中鉄減少	0	1(1.5)	1(0.7)
ヘモグロビン減少	0	2(3.0)	2(1.4)
リンパ球数減少	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
好中球数減少	0	1(1.5)	1(0.7)
好中球数増加	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
血小板数減少	0	1(1.5)	1(0.7)
尿中蛋白陽性	0	1(1.5)	1(0.7)
血清フェリチン減少	0	1(1.5)	1(0.7)
トランスフェリン増加	0	1(1.5)	1(0.7)
体重増加	0	1(1.5)	1(0.7)
白血球数減少	0	1(1.5)	1(0.7)
白血球数増加	0	1(1.5)	1(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	3(4.1)	0	3(2.2)
関節痛	1(1.4)	0	1(0.7)
筋攣縮	1(1.4)	0	1(0.7)
筋肉痛	1(1.4)	0	1(0.7)
神経系障害	10(13.7)	7(10.6)	17(12.2)
浮動性めまい	2(2.7)	0	2(1.4)
味覚不全	0	1(1.5)	1(0.7)
頭痛	7(9.6)	5(7.6)	12(8.6)
片頭痛	1(1.4)	0	1(0.7)
錯感覚	0	1(1.5)	1(0.7)
傾眠	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.7)	1(1.5)	3(2.2)
呼吸困難	1(1.4)	0	1(0.7)
口腔咽頭不快感	1(1.4)	0	1(0.7)
咽頭の炎症	1(1.4)	0	1(0.7)
副鼻腔うっ血	0	1(1.5)	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	3(4.1)	2(3.0)	5(3.6)
紅斑	0	1(1.5)	1(0.7)
発疹	2(2.7)	1(1.5)	3(2.2)
斑状丘疹状皮疹	1(1.4)	1(1.5)	2(1.4)
血管障害	1(1.4)	0	1(0.7)
血管痛	1(1.4)	0	1(0.7)

10. Q&A

Q 日本人の臨床試験での安全性の結果について教えてください。

ARGX-113-1704では、日本人患者の本剤群8例中7例で有害事象が認められました。重篤な有害事象、有害事象共通用語規準 (CTCAE) Grade 3以上の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められませんでした。死亡は認められませんでした。日本人患者と外国人患者との間に有害事象の概要に顕著な差異は認められませんでした。

ARGX-113-1705では、2020年10月8日のデータカットオフ日までに、日本人患者の本剤-本剤群7例中5例、プラセボ-本剤群3例中2例に有害事象が認められました。日本人患者に、死亡、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3以上の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

Q 国際共同治験において、日本人と外国人で差異が認められましたか。

有効性については、ARGX-113-1704の主要評価項目(抗AChR抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンドアの割合)では日本人集団と外国人集団で一貫性は示されず、ARGX-113-1705の各治療サイクルのベースラインから本剤最終投与時までのMG-ADL総スコアの変化量は、外国人集団と比較して日本人集団では小さい傾向でした。また、ARGX-113-1705のQMG総スコアの変化量は日本人集団と外国人集団で同様であり、ARGX-113-1704の総IgG濃度及び各IgGサブタイプ濃度の変化率は日本人集団と外国人集団で同様の傾向が認められました。

また、安全性については、ARGX-113-1705の日本人集団は外国人集団と比較して、上咽頭炎の発現割合が高い傾向が認められましたが、日本人集団で発現した上咽頭炎はいずれも治験薬との因果関係が否定されました。

以上より、全体集団の結果から日本人gMG患者における有効性を評価することに大きな問題はないと考えられ、安全性についても日本人集団と外国人集団の間で認められた有害事象の種類及び頻度は概ね同様であり、日本人集団において安全性上の大きな懸念は認められませんでした。

Q 投与前にワクチン接種の必要はありますか。

本剤投与にあたり、ワクチンの接種は必要ありません。

Q 本剤の投与前や投与中に生ワクチン又は弱毒生ワクチンなどの接種を行っていいですか。

生ワクチン又は弱毒生ワクチンとそれ以外のワクチンで対応が異なりますのでご注意ください。(p.7「相互作用—併用注意」参照)

Q IgG以外の内因性免疫グロブリンやアルブミンに影響はありますか。

臨床試験では、他の免疫グロブリン(IgA、IgD、IgE及びIgM)及びアルブミン濃度には影響を与えませんでした³⁴⁾。また、臨床試験の有害事象では低アルブミン血症の報告はありませんでした。

Q 次の治療サイクルを行う目安はありますか。

臨床試験では、基準を満たした患者さんに次の治療サイクルを行いました。臨床試験の結果を参考に、患者さんの症状に応じてご検討ください。(p.11「次の治療サイクルの実施について」参照)

Q 中和抗体の発現状況を教えてください。

ARGX-113-1704において、165例中25例(15%)に治験薬投与前に本剤に対する抗体が検出されましたが、治験薬投与に伴い抗体価が上昇することはありませんでした。本剤投与に伴う抗体は83例中17例(21%)に検出され、そのうち3例では試験終了時まで持続して検出されました。

中和抗体は83例中6例(7%)に認められ、その中には抗体が持続して検出された3例が含まれました。本剤の再治療により抗体産生率や抗体価が上昇することはありませんでした³⁵⁾。

11. 参考文献

管理番号

- 1) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386. EFG00003
- 2) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288. EFG00004
- 3) Behin A, et al.: J Neuromuscul Dis. 2018; 5(3): 265-277. EFG00009
- 4) Rødgaard A, et al.: Clin Exp Immunol. 1987; 67(1): 82-88. EFG00010
- 5) Hoch W, et al.: Nat Med. 2001; 7(3): 365-368. EFG00011
- 6) Shen C, et al.: J Clin Invest. 2013; 123(12): 5190-5202. EFG00012
- 7) Drachman DB, et al.: N Engl J Med. 1982; 307(13): 769-775. EFG00039
- 8) Cole RN, et al.: J Physiol. 2010; 588(17): 3217-3229. EFG00040
- 9) Drachman DB, et al.: N Engl J Med. 1978; 298(20): 1116-1122. EFG00041
- 10) Engel AG, et al.: Ann N Y Acad Sci. 1987; 505: 326-332. EFG00042
- 11) Gilhus NE, et al.: Nat Rev Neurol. 2016; 12(5): 259-268. EFG00043
- 12) Gilhus NE.: N Engl J Med. 2016; 375(26): 2570-2581. EFG00044
- 13) Leite MI, et al.: Brain. 2008; 131(7): 1940-1952. EFG00045
- 14) 『免疫性神経疾患—病態と治療のすべて アクチュアル 脳・神経疾患の臨床』総編集：辻省次、
専門編集：吉良潤一 中山書店 2016. p359-369. -
- 15) Jaretzki A 3rd, et al.: Neurology. 2000; 55(1): 16-23. EFG00046
- 16) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195. EFG00005
- 17) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725. EFG00008
- 18) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696. EFG00021
- 19) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516. EFG00022
- 20) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540. EFG00023
- 21) 社内資料：第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704試験)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4) EFG90008
- 22) 社内資料：第Ⅲ相試験(ARGX-113-1705試験)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5) EFG90009
- 23) Wolfe GI, et al.: Neurology. 1999; 52(7): 1487-1489. EFG00017
- 24) 社内資料：ARGX-113-1704試験(第Ⅲ相)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.3.2.1) EFG90016
- 25) 社内資料：第Ⅰ相試験(ARGX-113-1501試験)、第Ⅱ相試験(ARGX-113-1602試験)、
第Ⅲ相ARGX-113-1704試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.2.1、2.7.2.2.1.2.2) EFG90004
- 26) 社内資料：日本人と外国人の薬物動態の比較(第Ⅲ相試験ARGX-113-1704試験、母集団薬物動態解析)
(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.1) EFG90002
- 27) 社内資料：用量比例性(ARGX-113-1501試験)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.2) EFG90003
- 28) 社内資料：特に注目すべきTEAE(AESI)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.4.2.1.4.4) EFG90040
- 29) 社内資料：薬力学(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2) EFG90006
- 30) 社内資料：Infusion-related reaction(IRR)(2022年1月20日承認、CTD 2.7.4.2.1.5.1) EFG90042
- 31) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536. EFG00001
- 32) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2011; 44(5): 727-731. EFG00018
- 33) 社内資料：日本人部分集団(2022年1月20日承認、CTD 2.7.3.3.3.5) EFG90041
- 34) 社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験、Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した
すべてのgMG患者(2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2.1、2.7.4.3.3.2) EFG90007
- 35) 社内資料：免疫原性(2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.4.1) EFG90001

最新の添付文書情報は、以下のサイトにてご確認ください。

●独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医療用医薬品 情報検索」：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

添付文書閲覧アプリ「添文ナビ[®]」で以下のGS1バーコードを読み取り、電子化された添付文書の閲覧も可能です。





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-23-00308
(2023年6月作成)