

医薬品リスク管理計画
(RMP)本資料はRMPの一環として位置づけられた資料です
(その他適正使用情報を含む)

適正使用ガイド

全身型重症筋無力症

抗FcRn抗体フラグメント・ヒアルロン酸分解酵素配合製剤

エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) ・
ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 皮下注製剤

薬価基準未収載

ヒフデュラ[®] 配合皮下注シリンジVYVDURA[®] Syringe for Combination Subcutaneous Injection生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

抗FcRn抗体フラグメント・ヒアルロン酸分解酵素配合製剤

エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) ・
ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 皮下注製剤

薬価基準収載

ヒフデュラ[®] 配合皮下注VYVDURA[®] Combination Subcutaneous Injection生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

目次

はじめに	1
1. 重症筋無力症について	2
2. IgGのリサイクルと本剤の作用機序	3
FcRnを介したIgGリサイクル 作用機序	
3. 本剤による治療について RMP	4
効能又は効果 用法及び用量 治療フロー	
4. 本剤投与前の注意事項 RMP	6
禁忌 組成 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 RMP	8
重要な基本的注意 患者向け資材	
6. 本剤の投与 RMP	9
ヒフデュラ®配合皮下注 薬剤投与前の注意 薬剤投与時の注意 ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ 薬剤投与前の注意 薬剤投与時の注意 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 自己投与の指導・トレーニング・フォローについて	
7. 薬物動態	13
8. 安全性情報 RMP	15
重大な副作用 感染症 ショック、アナフィラキシー 発現割合の高い有害事象 注射部位反応	
9. 臨床成績(有効性及び安全性)	20
(1) 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-2001) (2) 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-2002) (3) サイクル別、日本人・外国人別の有害事象一覧 (4) 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	35
11. 参考文献	36

本資材は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

はじめに

本適正使用ガイドでは、ヒフデュラ®配合皮下注及びヒフデュラ®配合皮下注シリンジ〔一般名：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）、以下、本剤〕による全身型重症筋無力症に対する治療の概要、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、紹介しています。

最新の本剤の注意事項等情報、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。

本剤は、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）に、浸透促進剤のボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、ボルヒアルロニダーゼ）を配合することで、エフガルチギモドの皮下投与を可能とした皮下注製剤です。

エフガルチギモドは、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、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、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)}。

エフガルチギモドの点滴静注製剤「ウィフガート®点滴静注400mg」（以下、点滴静注製剤）については、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）及びその継続投与試験（ARGX-113-1705）を実施しました。その結果、点滴静注製剤の有効性及び安全性が検討され、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を効能又は効果として、2022年1月20日に製造販売承認を取得しました。

「ヒフデュラ®配合皮下注」（以下、バイアル製剤）については、日本人も参加した全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001）で点滴静注製剤に対する非劣性が示され、さらにその継続投与試験（ARGX-113-2002）も実施されました。これらの結果に基づき、国内では「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を効能又は効果として、2024年1月18日に製造販売承認を取得しました。

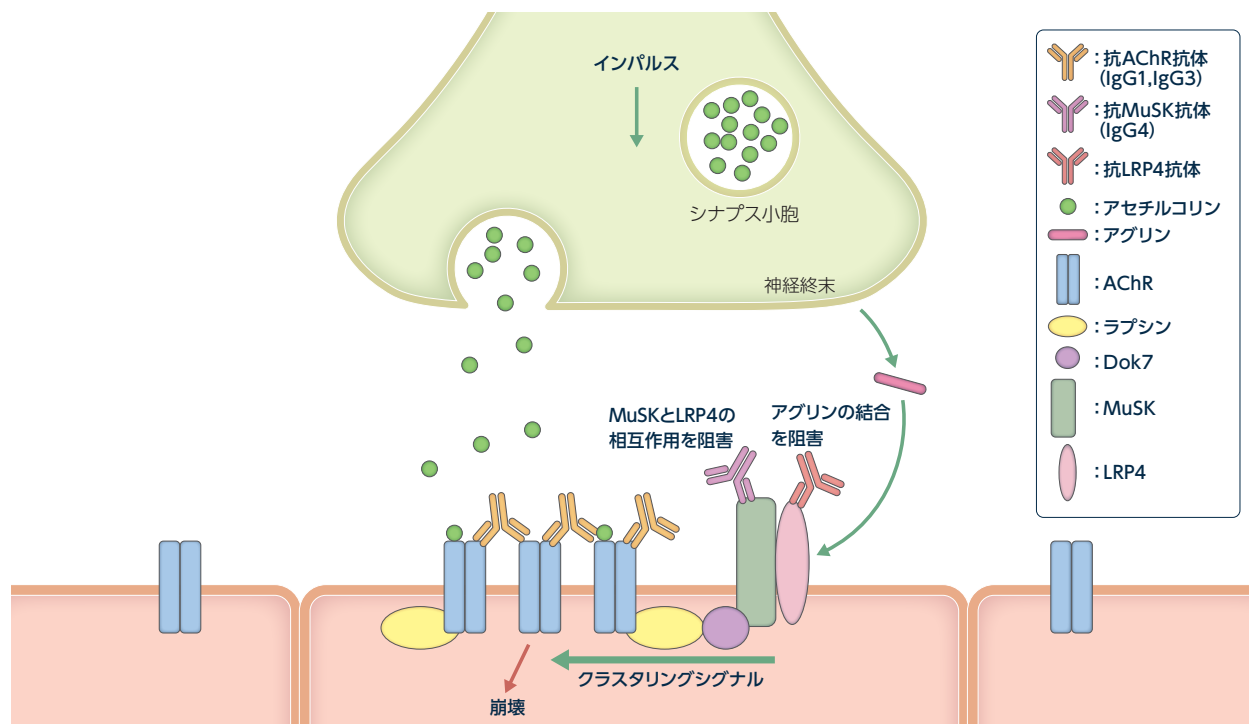
「ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ」（以下、シリンジ製剤）の申請にあたっては、海外第Ⅰ相生物学的同等性試験（ARGX-113-2312）を実施しました。その結果、バイアル製剤とシリンジ製剤の生物学的同等性が検討され、2025年9月に製造販売承認を取得しました。シリンジ製剤は、薬液があらかじめ充填されており、患者又は患者の家族による自己投与の投与手順が簡略化されます。

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⁾



イメージ図

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。

バイアル製剤の臨床試験では、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の場合は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

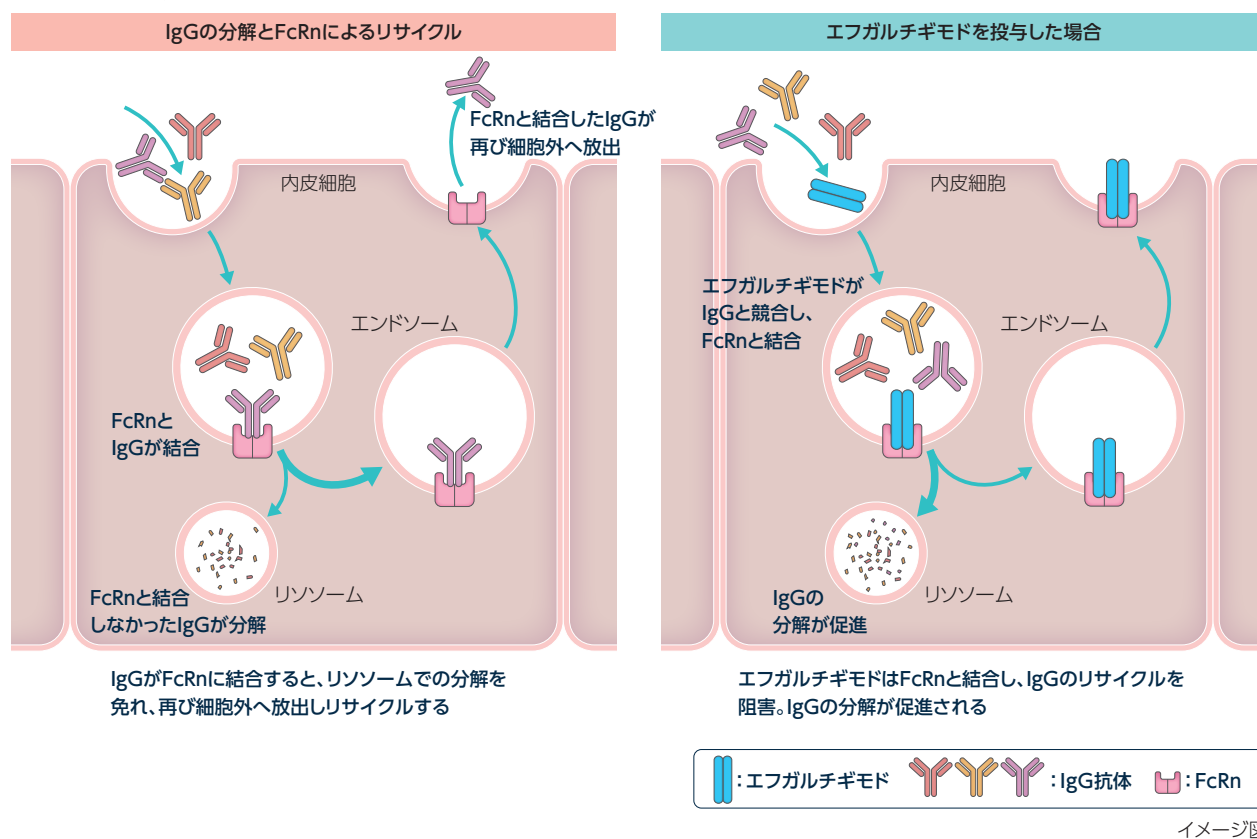
FcRnは主として細胞内に局在し、FcRnは細胞内に取り込まれたIgGとエンドソーム内(酸性条件下)で結合して、IgGがリソソームに輸送されて分解されるのを抑制し、IgGを中性条件下にある細胞表層に戻して、細胞外に再度放出(リサイクル)します。FcRnは、この機序によりIgGの血中濃度維持という、IgGの恒常性維持に特化した機能を有しています。FcRnは、IgGのすべてのサブタイプ(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルします。このため、FcRnを介してリサイクルされない他のIgと比較して、IgGの半減期($t_{1/2}$)は長く(IgGではお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



- ボルヒアルロニダーゼは真皮の結合基質であるヒアルロン酸を一時的に加水分解し²¹⁾、皮下組織の浸透性を増加させ、エフガルチギモドの体内への吸収及び拡散を促進させます。

3. 本剤による治療について

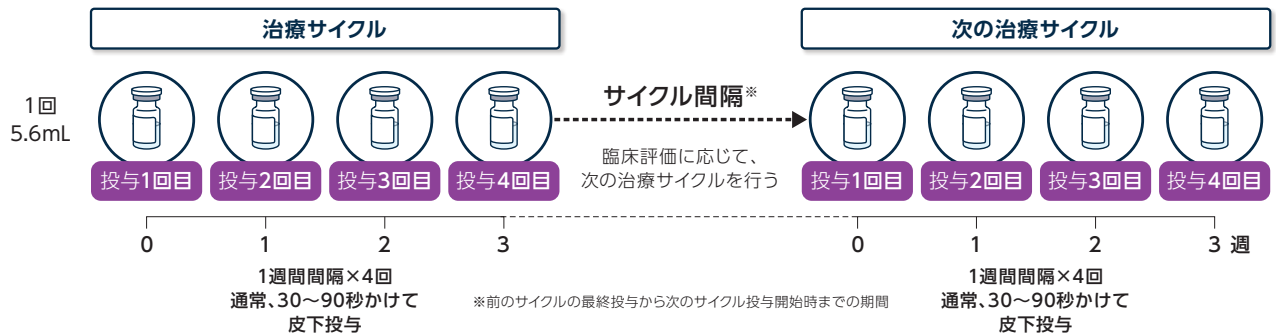
効能又は効果

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

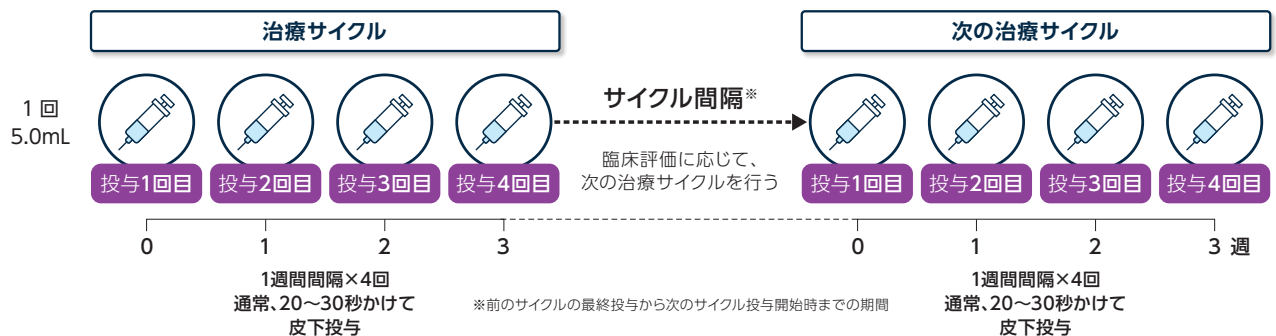
【ヒフデュラ®配合皮下注】

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



【ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ】

通常、成人には本剤1回5.0mL(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として1,000mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として10,000単位)を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

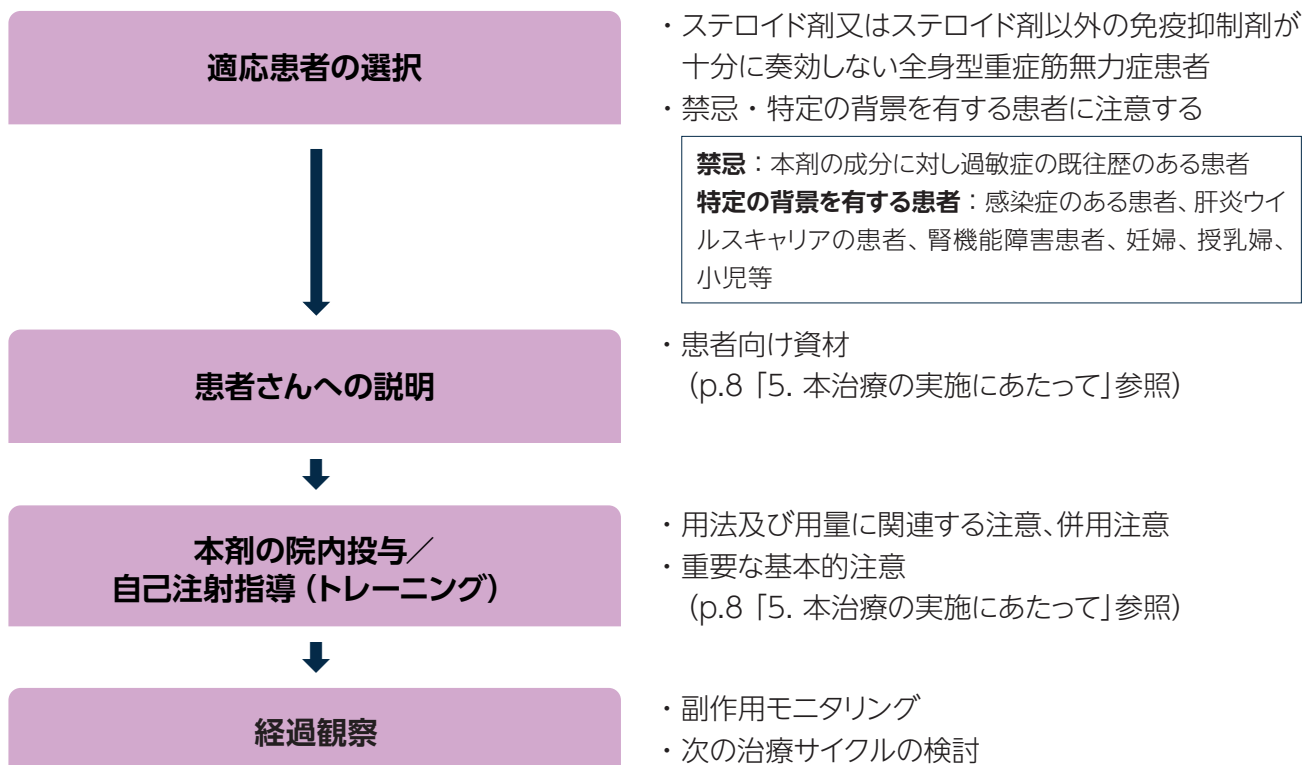


【ヒフデュラ®配合皮下注】【ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ】

〈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。
- 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



4. 本剤投与前の注意事項

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

【ヒフデュラ®配合皮下注】

本剤1バイアル(5.6mL)中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分	エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)	1,008mg
	ポリヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	11,200単位
緩衝剤	L-ヒスチジン	8mg
緩衝剤	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12mg
安定剤	L-メチオニン	8mg
等張化剤	塩化ナトリウム	32mg
等張化剤	精製白糖	115mg
界面活性剤	ポリソルベート20	3mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて製造される。

【ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ】

本剤1シリンジ(5.0mL)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)	1,000mg
	ポリヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	10,000単位
安定化剤	L-アルギニン塩酸塩	53mg
緩衝剤	L-ヒスチジン	7mg
緩衝剤	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	11mg
安定剤	L-メチオニン	8mg
等張化剤	塩化ナトリウム	21mg
等張化剤	精製白糖	103mg
界面活性剤	ポリソルベート80	2mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巢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

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)の血中濃度が上昇するおそれがあります。なお、中等度及び重度の腎機能障害患者における有効性及び安全性を評価する十分な臨床試験データはありません。

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います。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行するIgG抗体が減少し、感染のリスクが高まる可能性があります。

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)

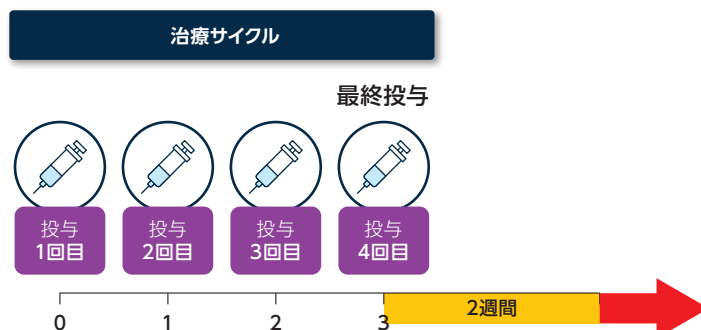
人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)、抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤[エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え)]

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、バイアル製剤の最終投与の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.17「臨床試験における総IgG濃度の推移」参照)



抗FcRnモノクローナル抗体製剤[ロザノリキシズマブ(遺伝子組換え)]

本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性があります。

抗FcRnモノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましいです。

血液浄化療法

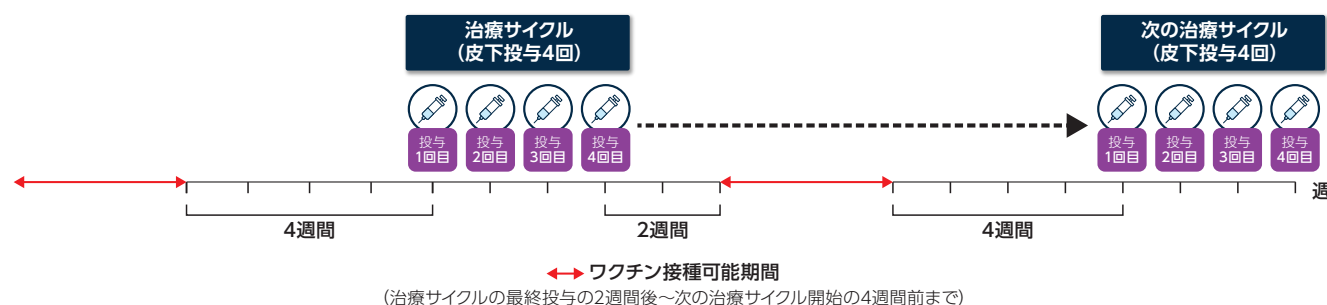
血液浄化療法には、単純血漿交換法(PE)、二重膜濾過血漿交換法(DFPP)、免疫吸着療法(IAPP)があります。MGでは、循環血漿中の抗AChR抗体、抗MuSK抗体など病因となる抗体を取り除く目的で使用されますが、本剤による治療中に施行することにより本剤も除去され、血中濃度が低下する可能性があります。

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。本剤による治療中の接種を避けることが望ましいです。接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましいです。

本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを接種することが望ましいです。



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ります。

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、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導してください。
- 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意してください。
 - ・ 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行ってください。
 - ・ 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施してください。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行ってください。
 - ・ 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行ってください。

患者向け資材



患者向け資材として、パンフレットをご用意しています。

本剤による治療の実施にあたり、患者さんや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。

- 全身型重症筋無力症の基礎知識
- ヒフデュラ®による治療・投与について
- 治療中に注意すべき副作用と対応 など



自己注射を行う患者さんやご家族への指導には、「自己注射ガイドブック」、「自己注射ガイドビデオ」、「自己注射準備マット」、「自己注射チェックシート」などの資材もご活用ください。

(p.12「自己投与の指導・トレーニング・フォロー」参照)

- 注射の準備
- 投与方法
- 廃棄方法 など



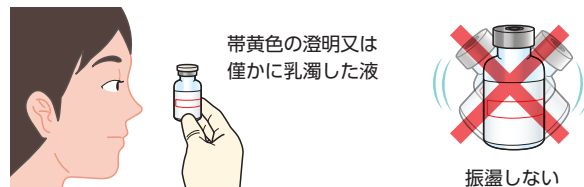
6. 本剤の投与

【ヒフデュラ®配合皮下注】

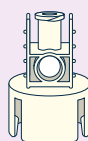
薬剤投与前の注意

〈バイアルと注射器等の用意〉

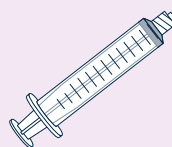
- 本剤は凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存してください。
- 箱のまま冷蔵庫から取り出し、投与前15分以上かけて室温に戻してから、バイアルを箱から取り出し使用期限、外観を確認してください。
- バイアル中が帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認してください。異物が認められる場合は使用しないでください。バイアルは振盪しないでください。



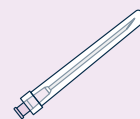
□ ヒフデュラ®配合皮下注
バイアル



□ バイアルアダプタ



□ 注射筒



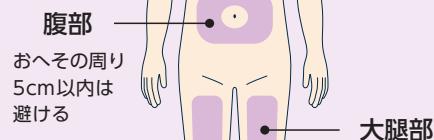
□ 注射針

□ 必要に応じて、アルコール綿、脱脂綿、テープ絆創膏など

薬剤投与時の注意

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

注射部位



〈注射手技〉

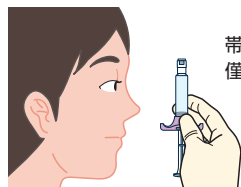
1. バイアル内の薬液を、バイアルアダプタ又は注射針を用いて注射筒に6mL程度移します。
2. 注射筒内に気泡がないか確認します。気泡がある場合、注射筒を指で軽くたたいてできるだけ気泡を上部に移動させ、プランジャーをゆっくり押して気泡を注射筒からバイアルに押し出します。
3. 注射筒内に異物がないことを確認後、注射針の結合部を注射筒の先端に取り付けます。ゆっくりとプランジャーを押して、気泡を注射針の針先から押し出し、針の先端まで薬液を移動させます。次に、5.6mLに一致するまでプランジャーを押し進めます。
4. 注射部位（腹部又は大腿部）の皮膚を優しくつまみ、皮膚の「テント」を作ります。皮膚の「テント」の真ん中に針穴を上にして針を45度～90度*の角度で優しく刺します。*5/8インチ（16mm）の注射針を使用の場合。（使用する注射針により刺す角度・深さを調整してください。）
5. プランジャーを一定の力でゆっくりと押して注射筒内の薬液を通常、30～90秒かけて皮下に全量注入します。
6. 薬液を全量注入したことを確認後、皮膚から針を抜き、アルコール綿をあてて止血します。

【ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ】

薬剤投与前の注意

〈シリンジ等の用意〉

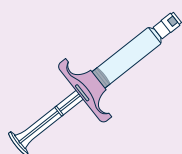
- 本剤は凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存してください。
- 箱のまま冷蔵庫から取り出し、投与前30分以上かけて室温に戻してから、シリンジを箱から取り出し使用期限、外観を確認してください。
- シリンジ中が帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認してください。異物が認められる場合は使用しないでください。シリンジは振盪しないでください。



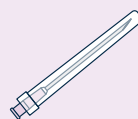
帯黄色の澄明又は
僅かに乳濁した液



振盪しない



□ ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ



□ 注射針

□ 必要に応じて、アルコール綿、脱脂綿、テープ絆創膏など

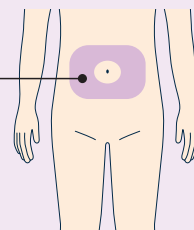
薬剤投与時の注意

- 注射部位は腹部とし、同一箇所へ繰り返し投与することは避けてください。皮膚に異常のある部位（発赤、傷、硬結、瘢痕等）は避けてください。
- 本剤5.0mLを通常、20～30秒かけて投与してください。
- 他の薬剤と混合しないでください。
- 本剤は1回で全量使用する製剤です。再使用しないでください。

注射部位

腹部

おへその周り
5cm以内は
避ける



〈注射手技〉



①
カチッと
折り曲げる

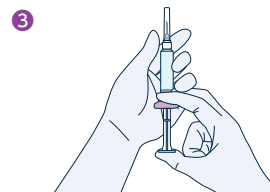
シリンジ先端のシリンジキャップをつまみ、横に折り曲げて取り外します。

※シリンジキャップは回さないでください。



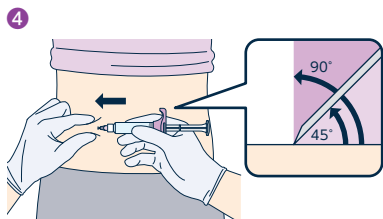
②
注射針は時計回りに回転させて取りつけます。

注射筒内に異物がないことを確認後、注射針をシリンジの先端に取りつけます。



③

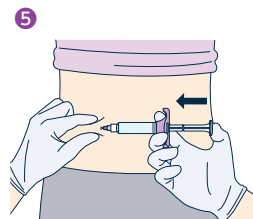
ゆっくりとプランジャーを押して、気泡を注射針の針先から押し出し、針の先端まで薬液を移動させます。



④

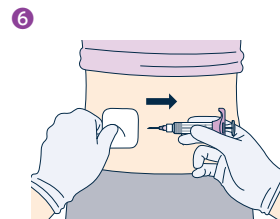
注射部位（腹部）の皮膚を優しくつまみ、皮膚の「テント」を作ります。皮膚の「テント」の真ん中に針穴を上にして針を45度～90度*の角度で優しく刺します。

※5/8インチ（16mm）の注射針を使用の場合、使用する注射針により刺す角度・深さを調整してください。



⑤

プランジャーを一定の力でゆっくりと押し注射筒内の薬液を通常、20～30秒かけて皮下に全量注入します。



⑥

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

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回投与です。
- 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.15-18「感染症」の項における「発現状況：感染症および寄生虫症」、「初回投与から56日間(サイクルを問わない)に認められた最低IgG濃度カテゴリー別の特に注目すべき有害事象」を参照)

【参考】

バイアル製剤の臨床試験

● ARGX-113-2002 (ARGX-113-2001からの継続投与試験)^{22,23)}

本試験は、3週間の治験薬投与期と、その後の投与間観察期を1サイクルとし、次のサイクルは最終投与から4週間以上経過後に医師の判断により開始することが可能とされました。

バイアル製剤初回投与時から次のサイクル投与開始時までの期間の中央値は約7.1～8.1週間の範囲でした*。

*各サイクルのベースラインの患者数 (ARGX-113-2002)²³⁾

全体集団 (n=179)	
サイクル1	179
サイクル2	166
サイクル3	157
サイクル4	144
サイクル5	131
サイクル6	122
サイクル7	111
サイクル8	86
サイクル9	68

自己投与の指導・トレーニング・フォローについて

- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施してください。
- また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行ってください。
- 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行ってください。

主治医又は看護師による説明

患者向け資料などを用いて、疾患や治療についての患者教育と自己投与の方法についての指導を実施してください。



自己投与トレーニング（院内）



「自己注射ガイドブック」、「自己注射ガイドビデオ」などの患者向け資料を用いて自己投与の説明を実施してください。

- 主治医又は看護師が、投与前の準備から、使用済みの注射器や針の安全な廃棄方法に至るまでの一連の手順について、手本を示しながら投与してください。
- 注意すべき副作用について説明し、副作用の発現が疑われる場合は医療機関に連絡するよう、適切な対処法を指導してください。
- 「自己注射確認チェックシート」を用いて手順を確認し、注射部位の記入と管理について、指導してください。



自己投与の実践・確認（院内）

- 患者さんやご家族に自己投与を実践していただき、問題ないか確認してください。
- 確実に自己投与できることを確認し、実践可能と判断できるまでトレーニングを継続してください。



在宅自己投与の開始

- 在宅自己投与の開始後、副作用が疑われる症状があらわれた場合には、ただちに主治医へ相談または受診するよう、指導してください。



自己投与実施状況やその後の実施意向の確認

- 自己投与を開始した後でも、外来投与に切り替える場合があることを患者さんに説明してください。
 - ・主治医が外来治療のほうがよいと判断した場合
 - ・患者さんが外来治療への変更を希望し、主治医が認めた場合
 - ・患者さんやご家族によって適切に自己投与できない場合

7. 薬物動態

血中濃度 (gMG患者；外国人データを含む)²⁴⁻²⁶⁾

全身型重症筋無力症患者55例（日本人患者を4例含む）にバイアル製剤 [エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位] を1週間間隔で計4回投与するサイクルを1回行ったとき、外国人及び日本人患者の初回及び4回目投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりでした²⁴⁾。

■ 初回及び4回目投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	集団	1回目		4回目	
		N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
C _{trough} (µg/mL)	日本人	3	19.6 (8.47)	4	22.9 (9.18)
	外国人	40	18.2 (8.13)	45	21.9 (8.13)

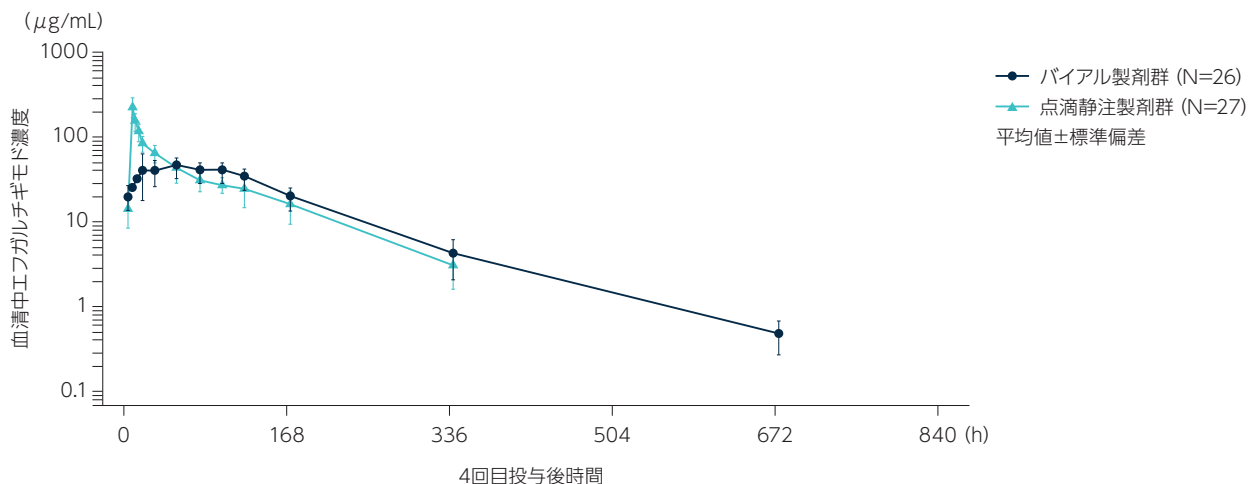
外国人健康被験者54例（薬物動態評価例数：53例）にバイアル製剤 [エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として12,200単位] 又はエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回皮下又は静脈内投与するサイクルを1回行いました。4回目投与（Day22）後の薬物動態パラメータと血清中エフガルチギモド濃度推移は以下のとおりでした（外国人データ）²⁵⁾。

■ 4回目投与後の薬物動態パラメータ

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

t_{max}は中央値(最小値-最大値)を示す。

■ 4回目投与後の血清中エフガルチギモド濃度推移



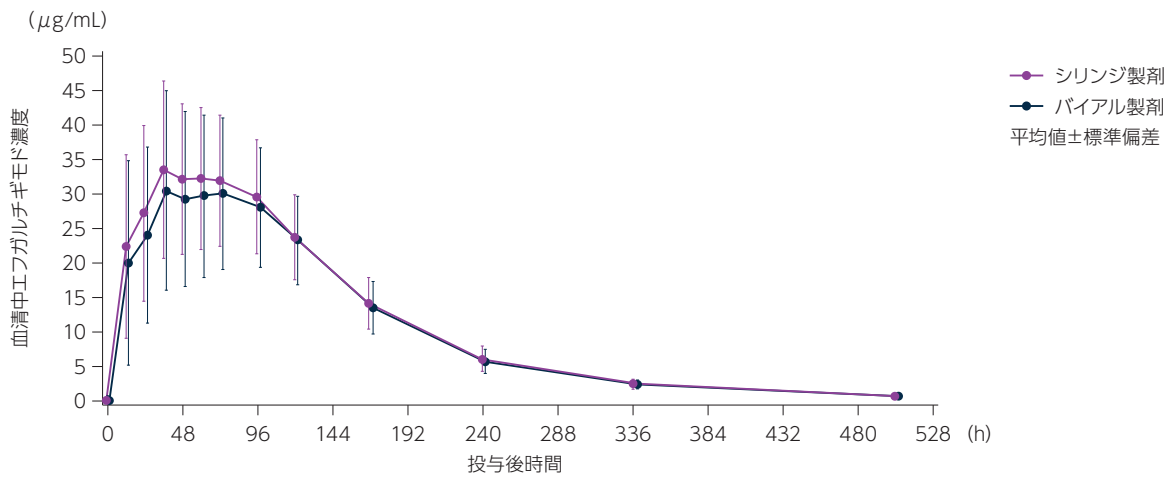
外国人健康被験者72例にバイアル製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）又はシリンジ製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,000mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として10,000単位）をクロスオーバー法により単回皮下投与した後の薬物動態パラメータと血清中エフガルチギモド濃度推移は以下の通りでした（外国人データ）²⁶⁾。

■ シリンジ製剤又はバイアル製剤による単回投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	シリンジ製剤 N=70	バイアル製剤 N=72
	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）
C _{max} (µg/mL)	37.0(12.7)	34.5(14.3)
t _{max} (h)	48.00(12.00-119.25)	71.99(12.00-119.28)
AUC _{0-168h} (µg·h/mL)	4231(1143)	3938(1328)
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	5527(1375)	5157(1564)
AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	5610(1383)	5239(1572)
t _{1/2} (h)	81.9(8.14)	84.6(9.11)
CL/F (L/h)	0.1890(0.047067)	0.2137(0.086847)
V _z /F (L)	22.53(6.9057)	26.53(12.871)

t_{max}は中央値（最小値-最大値）を示す。

■ シリンジ製剤又はバイアル製剤による単回投与後の血清中エフガルチギモド濃度推移



8. 安全性情報

感染症のリスク増大、ショックやアナフィラキシーが発現すること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

带状疱疹、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.17「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

・ ARGX-113-2001 (全体集団)²²⁾

治験薬との因果関係を問わない有害事象として、感染症はバイアル製剤群55例中10例(18.2%)及び点滴静注製剤群55例中9例(16.4%)で発現し、そのうち1例(1.8%)及び1例(1.8%)がGrade 3以上でした。バイアル製剤群1例で重篤な感染症(蜂巣炎)が認められ、バイアル製剤との因果関係はなしと考えられました。日本人患者8例においては、感染症はバイアル製剤群4例中1例(25.0%)で報告され、点滴静注製剤群では発現例は認められませんでした。Grade 3以上又は重篤なものはみられませんでした。

・ ARGX-113-2002 (2022年12月1日データカットオフ時点)²³⁾

治験薬との因果関係を問わない有害事象として、感染症は179例中91例(50.8%)に報告され、そのうち10例(5.6%)がGrade 3以上で、8例(4.5%)が重篤でした。日本人患者16例においては、感染症は7例(43.8%)で報告され、Grade 3以上又は重篤なものはみられませんでした。

■ 感染症関連の有害事象の発現状況(国際共同第Ⅲ相試験・ARGX-113-2001：安全性解析対象集団)²²⁾

器官別大分類／基本語	バイアル製剤群(N=55)	点滴静注製剤群(N=55)	全体集団(N=110)
すべての有害事象	37 (67.3)	28 (50.9)	65 (59.1)
感染症および寄生虫症	10 (18.2)	9 (16.4)	19 (17.3)
急性副鼻腔炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
蜂巣炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
COVID-19	2 (3.6)	0	2 (1.8)
丹毒	0	1 (1.8)	1 (0.9)
遊走性紅斑	0	1 (1.8)	1 (0.9)
ウイルス性胃炎	0	1 (1.8)	1 (0.9)
陰部ヘルペス	0	1 (1.8)	1 (0.9)
インフルエンザ	0	1 (1.8)	1 (0.9)
急性中耳炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
咽頭炎	2 (3.6)	0	2 (1.8)
肺炎	0	1 (1.8)	1 (0.9)
鼻炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
尿路感染	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
腔感染	1 (1.8)	0	1 (0.9)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (1.8)	1 (0.9)

■ 感染症関連の有害事象の発現状況 (国際共同第Ⅲ相継続投与試験・ARGX-113-2002 : 安全性解析対象集団)²³⁾

器官別大分類 / 基本語	2001-SC→SC群 (N=52)	001-IV→SC群 (N=50)	1705-IV→SC群 (N=77)	IV→SC全体 (N=127)	SC全体 (N=179)
発現例数 (発現率)	47 (90.4)	40 (80.0)	65 (84.4)	105 (82.7)	152 (84.9)
感染症および寄生虫症	30 (57.7)	27 (54.0)	34 (44.2)	61 (48.0)	91 (50.8)
急性副鼻腔炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
肛門膿瘍	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
無症候性COVID-19	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
気管支炎	1 (1.9)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	3 (1.7)
蜂巣炎	1 (1.9)	2 (4.0)	0	2 (1.6)	3 (1.7)
コロナウイルス感染	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
COVID-19	10 (19.2)	12 (24.0)	18 (23.4)	30 (23.6)	40 (22.3)
COVID-19肺炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
膀胱炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
感染性下痢	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
憩室炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
真菌感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚真菌感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
胃腸炎	3 (5.8)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	5 (2.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.9)	2 (4.0)	0	2 (1.6)	3 (1.7)
消化管内細菌過剰増殖	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
真菌性消化管感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
消化管感染	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
単純ヘルペス	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
帯状疱疹	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (1.9)	2 (4.0)	0	2 (1.6)	3 (1.7)
注射部位感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
関節膿瘍	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
喉頭炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
咽喉頭炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
限局性感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
下気道感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
鼻ヘルペス	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	8 (15.4)	7 (14.0)	13 (16.9)	20 (15.7)	28 (15.6)
爪真菌症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
口腔カンジダ症	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0	5 (10.0)	0	5 (3.9)	5 (2.8)
急性中耳炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
腹膜炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
咽頭炎	4 (7.7)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	5 (2.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
肺炎	0	3 (6.0)	0	3 (2.4)	3 (1.7)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	3 (1.7)
鼻炎	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	3 (1.7)
ロタウイルス感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
敗血症	0	2 (4.0)	0	2 (1.6)	2 (1.1)
副鼻腔炎	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	4 (2.2)
癰疽	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
扁桃炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
歯膿瘍	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
上気道感染	10 (19.2)	4 (8.0)	2 (2.6)	6 (4.7)	16 (8.9)
尿路感染	4 (7.7)	5 (10.0)	0	5 (3.9)	9 (5.0)
腔感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
外陰腔真菌感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA version 24.1

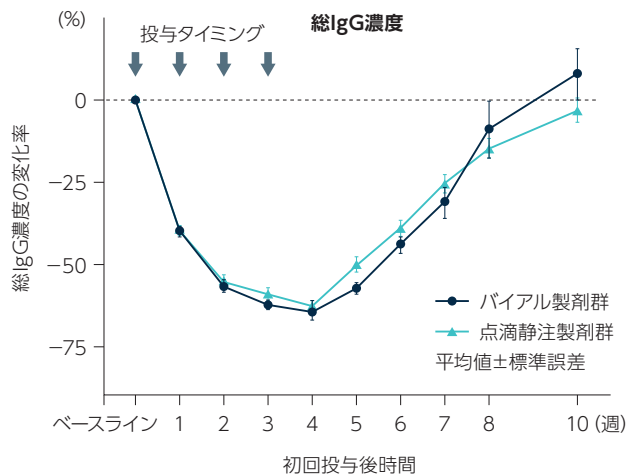
ARGX-113-2002 : 2022年12月データカットオフ時点のデータ

発現例数 (%)

■ 臨床試験における総IgG濃度の推移^{22,27)}

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001) において、バイアル製剤 [エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 11,200 単位] 又はエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤 10mg/kg を 1 週間間隔で計 4 回投与したときの総IgG濃度の推移は、以下のとおりでした²⁷⁾。

■ 総IgG濃度のベースラインからの変化率の推移 (全患者)²⁷⁾



バイアル製剤群 (n)	52	53	52	53	53	49	52	50	54
点滴静注製剤群 (n)	55	55	55	52	52	50	52	52	54

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001) におけるバイアル製剤投与後の総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 2.38 [1.87, 3.20]、[最小値, 最大値] は [1.04, 8.01] g/L でした²²⁾。

■ 初回投与から56日間（サイクルを問わない）に認められた最低IgG濃度カテゴリー別の特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）－バイアル製剤が投与されたすべての患者²⁸⁾

最低IgG濃度のカテゴリー 最低IgG濃度	全体 (N=168)*			
	P25以下 1.04-1.87g/L (N=40)	P25超-P50以下 1.871-2.52g/L (N=39)	P50超-P75以下 2.521-3.26g/L (N=39)	P75超 3.261-9.4g/L (N=39)
初回投与から56日間に認められた特に注目すべき有害事象 ^{a)}	18 (45.0)	13 (33.3)	10 (25.6)	11 (28.2)
COVID-19	6 (15.0)	2 (5.1)	4 (10.3)	5 (12.8)
上咽頭炎	4 (10.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)
胃腸炎	2 (5.0)	0	1 (2.6)	0
咽頭炎	2 (5.0)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
上気道感染	2 (5.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
消化管内細菌過剰増殖	1 (2.5)	0	0	0
消化管感染	1 (2.5)	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.5)	0	0	0
限局性感染	1 (2.5)	0	0	0
鼻ヘルペス	1 (2.5)	0	0	0
肺炎	1 (2.5)	0	0	1 (2.6)
鼻炎	1 (2.5)	2 (5.1)	0	0
副鼻腔炎	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
尿路感染	1 (2.5)	0	0	0
腔感染	1 (2.5)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.6)
無症候性 COVID-19	0	1 (2.6)	0	0
気管支炎	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
蜂巣炎	0	0	1 (2.6)	0
COVID-19 肺炎	0	0	1 (2.6)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (2.6)
感染性下痢	0	1 (2.6)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (5.1)	0	0
感染	0	1 (2.6)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.6)	0	0
腹膜炎	0	0	0	1 (2.6)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.6)	0	0
ロタウイルス感染	0	1 (2.6)	0	0
敗血症	0	0	1 (2.6)	0
癲癇	0	1 (2.6)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)

MedDRA version 24.1

発現例数 (%)

※ ARGX-113-2001 及び ARGX-113-2002 でバイアル製剤を投与された患者

ARGX-113-2002 : 2022年3月データカットオフ時点のデータ

なお、欠測例 (n=11) では注目すべき有害事象「感染症および寄生虫症」は認められなかった。

a) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を「特に注目すべき有害事象 (AESI)」と定義した。

ショック、アナフィラキシー

留意点

アナフィラキシーショックなどの重篤な過敏症が発現することがあります。本剤投与中、及び投与後は過敏反応の徴候や症状がないか観察してください。患者さんやご家族に過敏反応の徴候及び症状を伝え、それらの症状が発現した場合は速やかに医療機関へ連絡するよう患者さんやご家族に指導を行ってください。

症状

全身の発疹、そう痒又は紅斑、口唇・舌・口蓋垂の腫脹、呼吸困難、血圧低下、意識障害など

対処方法

患者さんの状態を十分に観察し、アナフィラキシーが疑われる場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発現状況^{22,23)}

バイアル製剤の臨床試験では、アナフィラキシー反応、重症の過敏症、投与中止に至るinfusion/injection reactionは報告されませんでした。

・ARGX-113-2001(すべての有害事象；全体集団)²²⁾

バイアル製剤群で55例中14例(25.5%)、日本人4例中0例、点滴静注製剤群で55例中2例(3.6%)、日本人4例中1例にinfusion/injection reactionが認められました。

・ARGX-113-2002(すべての有害事象；2022年3月2日データカットオフ時点)²³⁾

164例中60例(36.6%)、日本人14例中6例(42.9%)にinfusion/injection reactionが認められました。

両試験において、Grade 3以上、重篤、投与中止、死亡に至ったinfusion/injection reactionは認められませんでした。

エフガルチギモド点滴静注製剤の市販後において、国内ではアナフィラキシーショックが1例、海外ではアナフィラキシー反応9件を含む重篤な過敏症が17件、報告されています(2023年5月12日時点)。

【発現割合の高い有害事象】

注射部位反応

発現状況

・ARGX-113-2001(全体集団)²²⁾

バイアル製剤投与による副作用として55例中、注射部位発疹8例(14.5%)、注射部位紅斑7例(12.7%)、注射部位そう痒感5例(9.1%)、注射部位疼痛3例(5.5%)が認められました。

・ARGX-113-2002(2022年12月1日データカットオフ時点)²³⁾

バイアル製剤投与による副作用として179例中、注射部位紅斑50例(27.9%)、注射部位疼痛21例(11.7%)、注射部位そう痒感19例(10.6%)が認められました。

両試験において、Grade 3以上、重篤、投与中止、死亡に至った注入に伴う反応は認められませんでした。

2002試験における治療サイクルごとの注射部位反応関連の有害事象の発現割合は下表のとおりであり、いずれの事象もサイクル1における発現割合が高く、その後の治療サイクルでは発現割合が減少する傾向が認められました。

■ 各治療サイクルから次の治療サイクルまでの注射部位反応の有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

	全体	サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4	サイクル5	サイクル6	サイクル7	サイクル8	サイクル9	サイクル10
評価例数	179	179	166	157	144	131	122	111	86	68	41
注射部位反応 関連事象 ^{a)}	82 (45.8)	62 (34.6)	33 (19.9)	24 (15.3)	20 (13.9)	21 (16.0)	14 (11.5)	12 (10.8)	8 (9.3)	7 (10.3)	2 (4.9)

発現例数(%) 2022年12月1日データカットオフ時点

a) 注射部位反応は、『投与から有害事象発現までの時間を問わないMedDRA HLT「注射部位反応」に含まれる事象』と定義

9. 臨床成績 (有効性及び安全性)

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001) ^{22,29,30)}

22) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001試験) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.3) [EFG90050]

29) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.3.3.2) [EFG90057]

30) 社内資料：2001試験 (第3相試験：エフガルチギモドPH20 SC又はエフガルチギモドIV) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.2.1) [EFG90053]

試験概要

目的 gMG患者に対する本剤の薬力学的作用の点滴静注製剤に対する非劣性を評価する

試験デザイン ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験 (欧州、米国、ロシア、日本の43施設)

対象 象 gMG患者111*例 (日本人8例)
本剤群：55例 (日本人4例)、点滴静注製剤群：56例 (日本人4例)
※計111例の患者を組み入れ、本剤群に55例、点滴静注製剤群に56例がランダム化された。安全性解析対象集団 (SAF)、ITT集団、及びmITT集団はいずれも110例 (各群55例) であった。

主な選択基準

- ・gMGと診断され、以下のいずれかに該当する患者
 - ー単線維筋筋電図検査又は反復神経刺激試験により、神経筋伝達異常が過去に確認された
 - ー塩化エドロホニウム試験陽性が過去に確認された
 - ー経口コリンエステラーゼ阻害薬投与後のMG徴候の改善が、主治医の評価で認められた
- ・スクリーニング及びベースラインでのMG-ADL総スコアが5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- ・gMG治療薬 (コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性免疫抑制剤) を一定の用量で使用している患者

試験方法 対象患者を本剤又は点滴静注製剤10mg/kgに1:1の比でランダムに割り付け*1、患者が一定の用量で使用しているgMG治療薬投与下で、1週間間隔で計4回投与した。
本剤は、治験実施施設でスタッフ、患者 (又はその介護者) により投与された。本試験では、スクリーニング時にMGFA分類Class II、Ⅲ又はⅣとされた患者に対し、治験薬投与期の3週間後に7週間の観察を行う10週間 (1サイクル) で実施した。
※1：層別因子：日本人／外国人、外国人ではさらに抗AChR抗体陽性／陰性で層別化

評価項目 【主要評価項目】
・総IgG濃度のベースラインから4週目 (治験薬最終投与1週間後) までの平均変化率 (検証項目)

【副次評価項目 (臨床的有效性)】
・MG-ADLレスポンス*1の割合
・QMGLレスポンス*2の割合
・MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移
・QMGL総スコアのベースラインからの変化量の推移

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

【探索的評価項目】
・本剤群で自己投与／介護者支援投与のトレーニングを完了した患者／介護者数及び割合

【その他】
安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性

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

【副次評価項目、探索的評価項目】
副次評価項目及び探索的評価項目は、投与群別及び全患者について記述統計量により要約した。
臨床的有效性の解析はITT集団を対象に行った。薬力学的作用の解析は、mITT集団を対象に行った。

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

本剤：エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として11,200単位

患者背景

■ 患者背景及びベースラインの疾患特性

		本剤群 (N=55)		点滴静注製剤群 (N=55)		全体集団 (N=110)	
		日本人 (N=4)	外国人 (N=51)	日本人 (N=4)	外国人 (N=51)	日本人 (N=8)	外国人 (N=102)
年齢(歳)	平均値 (標準偏差)	48.3 (19.7)	51.1 (15.7)	54.8 (19.0)	55.9 (15.3)	51.5 (18.3)	53.5 (15.6)
性別、例数(%)	女性	3	28(54.9)	4	30(58.8)	7	58(56.9)
	男性	1	23(45.1)	0	21(41.2)	1	44(43.1)
体重(kg)	平均値 (標準偏差)	57.7 (12.7)	81.5 (20.7)	59.7 (12.5)	83.2 (21.9)	58.7 (11.7)	82.3 (21.3)
診断からの 期間(年)	平均値 (標準偏差)	5.4 (4.2)	6.4 (6.6)	10.1 (5.7)	7.6 (8.7)	7.8 (5.3)	7.0 (7.7)
胸腺摘除術からの 期間(年)	例数	2	14	0	13	2	27
	平均値 (標準偏差)	8.4 (3.0)	5.5 (4.1)	-	6.6 (6.2)	8.4 (3.0)	6.0 (5.2)
スクリーニング時の MGFA分類、 例数(%)	IIa	0	13(25.5)	2	9(17.6)	2	22(21.6)
	IIb	1	15(29.4)	1	10(19.6)	2	25(24.5)
	IIIa	1	14(27.5)	1	17(33.3)	2	31(30.4)
	IIIb	2	7(13.7)	0	12(23.5)	2	19(18.6)
	IVa	0	0	0	2(3.9)	0	2(2.0)
	IVb	0	2(3.9)	0	1(2.0)	0	3(2.9)
スクリーニング時の MG-ADL総スコア	平均値 (標準偏差)	10.3 (2.5)	8.5 (2.4)	9.3 (2.9)	8.7 (2.6)	9.8 (2.6)	8.6 (2.5)
ベースラインの MG-ADL総スコア	平均値 (標準偏差)	11.8 (3.1)	8.6 (2.4)	8.8 (3.3)	8.5 (2.6)	10.3 (3.4)	8.6 (2.5)
ベースラインの MG-ADL総スコア 分類、例数(%)	5-7	0	20(39.2)	1	23(45.1)	1	43(42.2)
	8-9	1	15(29.4)	2	10(19.6)	3	25(24.5)
	10以上	3	16(31.4)	1	18(35.3)	4	34(33.3)
ベースラインの QMG総スコア	平均値 (標準偏差)	17.3 (4.0)	14.7 (4.4)	15.0 (6.4)	15.5 (4.4)	16.1 (5.1)	15.1 (4.4)
抗AChR抗体、例数 (%)	陽性	3	42(82.4)	3	43(84.3)	6	85(83.3)
	陰性	1	9(17.6)	1	8(15.7)	2	17(16.7)

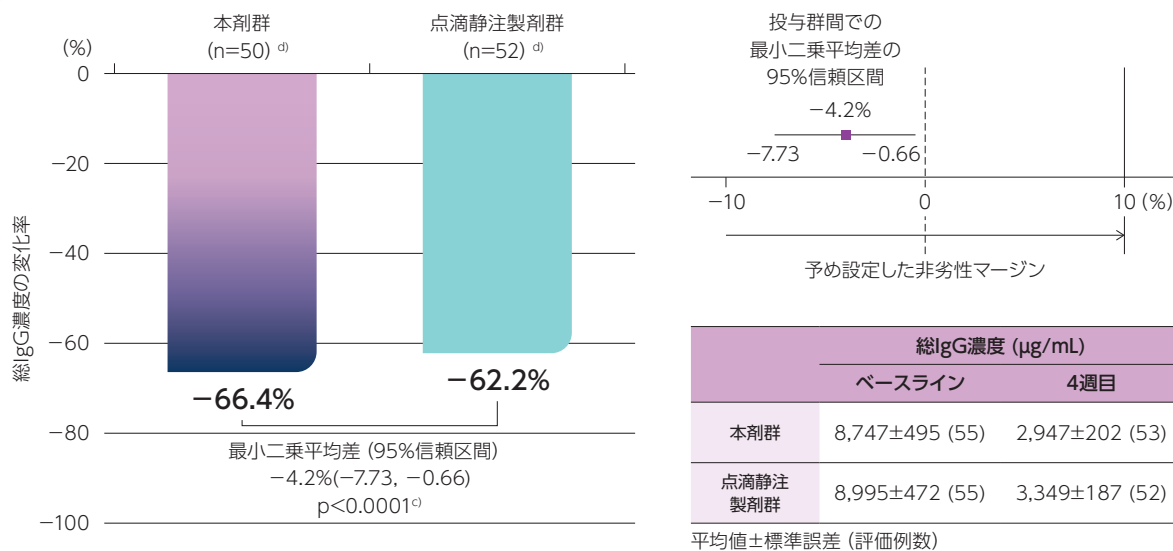
日本人例数10例未満のため(%)は記載していない

有効性

主要評価項目 総IgGのベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率(mITT集団)

総IgG濃度のベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率は本剤群で-66.4%、点滴静注製剤群で-62.2%でした。投与群間での最小二乗平均差(95%信頼区間)は-4.2%(-7.73, -0.66)であり、信頼区間の上限値(-0.66%)は、予め設定した非劣性マージン10%より低く、本剤の点滴静注製剤群に対する非劣性が確認されました[p<0.0001、投与群を要因、ベースラインの総IgG濃度を共変量とした共分散分析(ANCOVA)、検証的な解析結果]。

■ 総IgGのベースラインから4週目(治験薬最終投与1週間後)までの変化率^{a) b)}



a) 最小二乗平均値

b) 投与群を要因、ベースラインの総IgG濃度を共変量としたANCOVAによる解析

c) 非劣性の仮説検定に対するp値(非劣性マージン10%、有意水準片側2.5%)

d) 4週目時点の総IgG濃度が得られなかった被験者(本剤群2例、点滴静注製剤群3例)及び試験期間中に治験薬の投与が中止され、最終投与時点から7日後の総IgG濃度が得られなかった被験者(本剤群3例)は除外された。

副次評価項目 MG-ADLレスポンスの割合(ITT集団)

全体集団のMG-ADLレスポンス^{*}の割合は、本剤群及び点滴静注製剤群ともに69.1%でした。

抗AChR抗体陽性集団のMG-ADLレスポンスの割合は、本剤群及び点滴静注製剤群で、それぞれ71.1%及び71.7%でした。

■ 全体集団及び抗AChR抗体陽性患者におけるMG-ADLレスポンス^{*}の割合

MG-ADLレスポンス [*]	本剤群 例数/評価例数(%)	点滴静注製剤群 例数/評価例数(%)	群間差 (95%信頼区間) ^{a)}
全体集団	38/55(69.1)	38/55(69.1)	0.0 (-17.3, 17.3)
抗AChR抗体陽性集団	32/45(71.1)	33/46(71.7)	-0.6 (-19.2, 17.9)
抗AChR抗体陰性集団	6/10(60.0)	5/9(55.6)	4.4 (-40.0, 48.9)

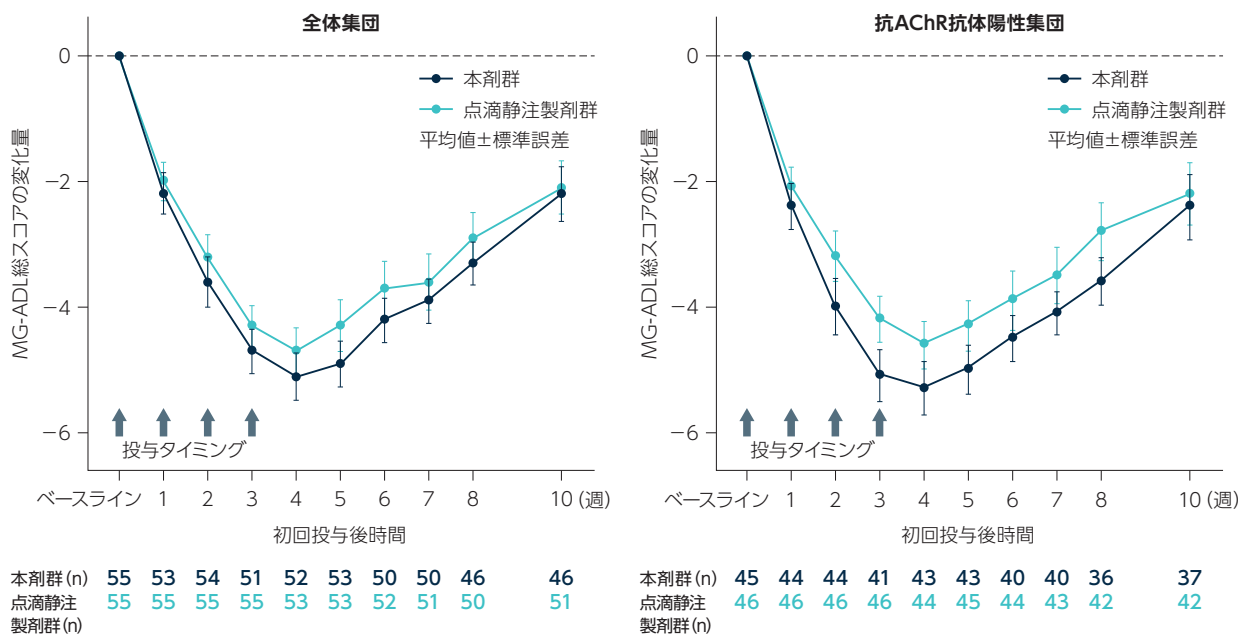
a) Wald法

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

副次評価項目 MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (ITT集団)

MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、本剤群と点滴静注製剤群とで同様でした。MG-ADL総スコアが最も減少した時点は4週目（治験薬最終投与1週間後）であり、4週目のベースラインからの平均変化量は、本剤群と点滴静注製剤群でそれぞれ-5.1点及び-4.7点でした。抗AChR抗体陽性集団及び陰性集団のMG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様でした。

■ 全体集団及び抗AChR抗体陽性患者におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移



	ベースライン	4週目の変化量	変化量の差
本剤群	8.8±0.35 (55)	-5.1±0.38 (52)	-0.4
点滴静注製剤群	8.5±0.36 (55)	-4.7±0.37 (53)	(-1.46, 0.62)

平均値±標準誤差 (評価例数)

	ベースライン	4週目の変化量	変化量の差
本剤群	8.6±0.39 (45)	-5.3±0.42 (43)	-0.7
点滴静注製剤群	8.3±0.37 (46)	-4.6±0.38 (44)	(-1.83, 0.41)

平均値±標準誤差 (評価例数)

副次評価項目 QMGLレスポンドーの割合 (ITT集団)

全体集団のQMGLレスポンドー※の割合は、本剤群及び点滴静注製剤群で、それぞれ58.2%及び55.6%でした。抗AChR抗体陽性集団では、それぞれ62.2%及び55.6%でした。

■ 全体集団及び抗AChR抗体陽性患者におけるQMGLレスポンドー※の割合

QMGLレスポンドー※	本剤群 例数/評価例数 (%)	点滴静注製剤群 例数/評価例数 (%)	群間差 (95%信頼区間) a)
全体集団	32/55 (58.2)	30/54 (55.6)	2.6 (-16.0, 21.2)
抗AChR抗体陽性集団	28/45 (62.2)	25/45 (55.6)	6.7 (-13.6, 27.0)
抗AChR抗体陰性集団	4/10 (40.0)	5/9 (55.6)	-15.6 (-60.0, 28.9)

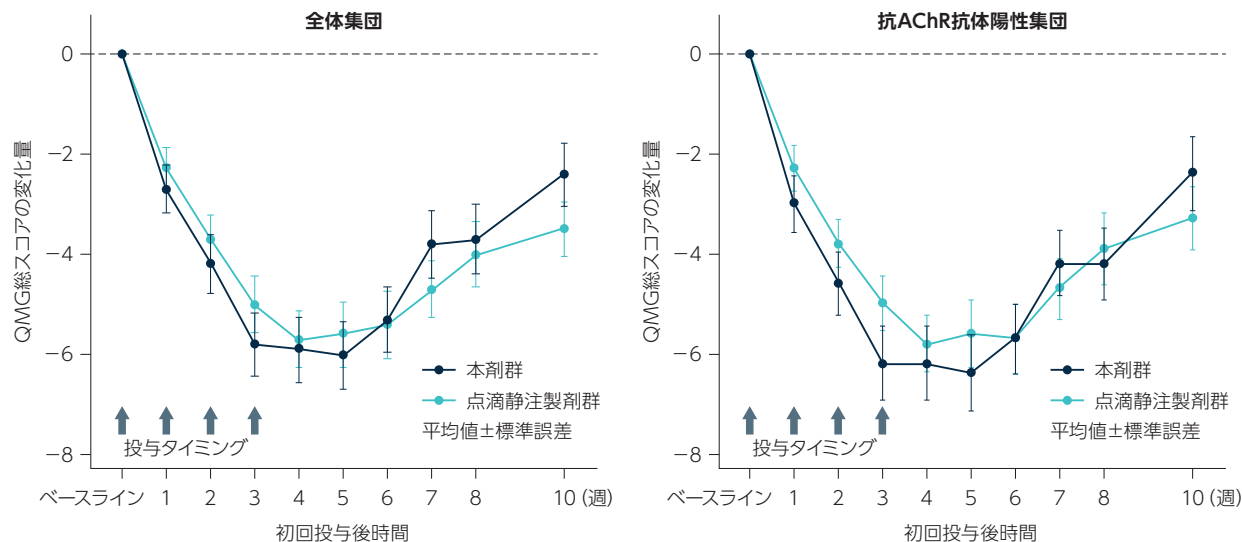
a) Wald法

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

副次評価項目 QMG総スコアのベースラインからの変化量(ITT集団)

QMG総スコア^{a)}が最も減少した時点は4週目であり、4週目のベースラインからの平均変化量は、本剤群と点滴静注製剤群でそれぞれ-5.9点及び-5.7点でした。抗AChR抗体陽性集団でのQMG総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様でした。

■ 全体集団及び抗AChR抗体陽性患者におけるQMG総スコア^{a)}のベースラインからの変化量の推移



本剤群 (n)	55	53	53	51	52	53	49	49	46	46
点滴静注製剤群 (n)	55	54	54	54	51	50	48	49	48	48

本剤群 (n)	45	44	43	41	43	43	39	39	36	37
点滴静注製剤群 (n)	46	45	45	45	42	42	40	41	40	39

	ベースライン	4週目の変化量	変化量の差
本剤群	15.8±0.60 (55)	-5.9±0.64 (52)	-0.2
点滴静注製剤群	16.8±0.62 (55)	-5.7±0.57 (51)	(-1.90, 1.50)

平均値±標準誤差(評価例数)

	ベースライン	4週目の変化量	変化量の差
本剤群	15.2±0.67 (45)	-6.2±0.74 (43)	-0.5
点滴静注製剤群	16.5±0.65 (46)	-5.8±0.56 (42)	(-2.32, 1.38)

平均値±標準誤差(評価例数)

a) 肺活量測定でグレードFとされた時点の値をQMGスコアの最悪値3で補完したデータセットを用いて算出された。

安全性

- 全体集団における有害事象は本剤群55例中37例(67.3%)、点滴静注製剤群55例中28例(50.9%)に認められました。主な有害事象は本剤群では注射部位発疹が8例(14.5%)、注射部位紅斑、頭痛が各7例(12.7%)、点滴静注製剤群では頭痛が7例(12.7%)、下痢、疲労、尿路感染、挫傷、転倒が各3例(5.5%)でした。
- 重篤な有害事象は本剤群で8例(14.5%)10件、点滴静注製剤群で4例(7.3%)5件に認められ、本剤群では重症筋無力症が5件、呼吸困難、蜂巣炎、失神、視神経炎、上腕骨骨折が各1件、点滴静注製剤群では重症筋無力症、うつ血性心不全、胸痛、呼吸困難、精巣嚢腫が各1件でした。両群で認められた重症筋無力症の大半は、エフガルチギモドが投与されない7週間のフォローアップ期の終了に近い時期に報告されていました。また、すべての重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定されました。
- 投与中止に至った有害事象は本剤群で2例(COVID-19、重症筋無力症が各1件)に認められ、点滴静注製剤群では投与中止に至った有害事象が認められませんでした。
- 本試験期間中に死亡は認められませんでした。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、本剤群10例(18.2%)、点滴静注製剤群で9例(16.4%)に認められ、2例以上の有害事象は、本剤群ではCOVID-19、咽頭炎が各2例、点滴静注製剤群では尿路感染が3例でした。
- 副作用は本剤群で24例(43.6%)、点滴静注製剤群で12例(21.8%)に認められ、2例以上の副作用は、本剤群では注射部位発疹が8例(14.5%)、注射部位紅斑が7例(12.7%)、注射部位そう痒感が5例(9.1%)、注射部位疼痛が3例(5.5%)、疲労、頭痛、注射部位蕁麻疹が各2例(3.6%)、点滴静注製剤群では頭痛が4例(7.3%)、下痢が2例(3.6%)でした。

(2) 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002)^{23,29,31,32)}

23) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001試験) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.4) [EFG90051]

29) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.3.3.2) [EFG90057]

31) 社内資料：効果の持続、耐薬性 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.5) [EFG90078]

32) 社内資料：2002試験 (補足試験：2001試験及び1705試験の非盲検継続投与第3相試験) 中間解析1 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.2.3) [EFG90058]

試験概要

試験の概要、安全性及び有効性の結果は2022年3月2日 (中間解析1)、2022年12月1日 (中間解析2) をデータカットオフ日とし、薬力学、薬物動態及び免疫原性の結果は2022年1月12日 (中間解析1) をデータカットオフ日とした解析に基づいて記載する。

目的 gMG患者に対する、本剤の長期安全性と忍容性を評価する

試験デザイン 第Ⅲ相、(ARGX-113-2001又はARGX-113-1705) の継続投与、長期、単群、非盲検、多施設共同 (欧州、米国、ロシア、日本の47施設)

対象 ARGX-113-2001又はARGX-113-1705^{*1)}に参加したgMG患者184例 (日本人16例)

データカットオフ時点	中間解析1 2022年3月2日	中間解析2 2022年12月1日
先行試験より移行した患者	178例	184例
本剤を投与した患者	164例 (日本人14例)	179例 (日本人16例)
ARGX-113-2001で本剤の投与を受けた患者	51例 (日本人4例)	52例
ARGX-113-2001で点滴静注製剤の投与を受けた患者	48例 (日本人3例)	50例
ARGX-113-1705で点滴静注製剤の投与を受けた患者	65例 (日本人7例)	77例

※1：ARGX-113-1705は、第Ⅲ相ARGX-113-1704の継続投与試験であり、パートA (1年) 及びパートB (最長2年) の連続した2つのパートで実施されている。

主な選択基準 ARGX-113-2001又はARGX-113-1705に参加し、以下の基準を満たす患者

・ARGX-113-2001に参加した患者：-試験を完了し、試験終了来院を実施した。

又は

－「妊娠又は生命を脅かす重篤な有害事象」以外の理由で治験薬投与を中止した。

・ARGX-113-1705に参加した患者：-パートAの最終時点の規定の評価を実施した。

又は

－パートBを開始し、ARGX-113-1705の参加期間が1年以上で、かつ、最後の点滴静注製剤の投与が本試験への組み入れの30日以上前であり、ARGX-113-1705の早期中止来院の評価を完了した。

－パートAで、3回の連続する規定来院で「効果不十分」^{*2)}が認められなかった。なお、レスキュー療法の有無は問わない (ただし、生命を脅かす状況に対応してレスキュー療法が実施された場合を除く)。

－併用MG療法を継続中である (併用MG療法を受けていない場合は不適格)。

※2：「効果不十分」とは、対応する治験薬投与期のベースラインと比べてMG-ADL総スコアの2点以上の減少が評価時点の50%以上の時点で認められないことと定義した。

投与方法 本剤を週1回計4回皮下投与する。これを1サイクルとし、臨床評価に基づき必要に応じてこれを繰り返す。必要な場合、28日以上の間隔をあけて投与期を繰り返す。

評価項目 【主要評価項目】

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

【副次評価項目】

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

【探索的評価項目】

- ・本剤治療に対する選好性及び満足度評価

解析方法 主要及び副次評価項目はARGX-113-2001及びARGX-113-1705の投与群別に記述統計量で要約した。

- ・ARGX-113-2001の本剤群から移行した患者 (2001-SC→SC群)
- ・ARGX-113-2001の点滴静注製剤群から移行した患者 (2001-IV→SC群)
- ・ARGX-113-1705から移行した患者 (1705-IV→SC群)
- ・これらの先行試験で点滴静注製剤の投与を受けた患者全体 (Total IV群)

試験結果はARGX-113-2001及びARGX-113-1705から移行した患者の全体及び抗AChR抗体陽性/陰性別に要約した。特に指定のない限り、全ての有害事象及び臨床検査値異常は治験薬による治療下で発現したものを示した。

本剤：エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として11,200単位

患者背景

中間解析1：2022年3月2日データカットオフ時点

■ 患者の内訳

先行試験より本試験に移行した患者は178例であり、その内訳は2001-SC→SC群が53例、2001-IV→SC群が52例、及び1705-IV→SC群が73例でした。本試験で本剤の投与を受けた患者は164例であり、これらを全体群としました。全体群164例のうち160例(97.6%)が本試験を継続中でした。

全体群164例のうち162例(98.8%)が最初の1年間に1種類以上の併用MG療法を受けており、119例(72.6%)は2種類以上の併用MG療法を受けていました。併用療法は下表のとおりでした。

併用療法	患者数(%)
コリンエステラーゼ阻害薬単剤	30(18.3)
コリンエステラーゼ阻害薬+経口副腎皮質ステロイド	37(22.6)
コリンエステラーゼ阻害薬+経口副腎皮質ステロイド+非ステロイド性免疫抑制剤	54(32.9)

N=164

■ 試験期間及びサイクル期間

全体群の試験期間の平均値(標準偏差)は169.7日(58.82)でした。各治療サイクルの期間の中央値は、サイクル1が56.0日、サイクル2が56.0日、サイクル3が50.0日、サイクル4が50.0日でした。治療サイクルの期間は、総じて7週間が最も多く、サイクル1、サイクル2、サイクル3及びサイクル4でそれぞれ65.1%、75.2%、86.8%及び96.0%の患者が7週間でした。

中間解析2：2022年12月1日データカットオフ時点

■ 患者の内訳

患者の組み入れが完了し、先行試験より本試験に移行した患者は184例(ARGX-113-2001から105例、ARGX-113-1705から79例)でした。本試験で本剤の投与を受けた患者は179例であり、これらを全体群としました。全体群179例のうち160例(89.4%)が本試験を継続中であり、139例(77.7%)は参加期間が1年以上でした。

全体群179例のうち177例(98.9%)が最初の1年間に1種類以上の併用MG療法を受けており、130例(72.6%)が2種類以上、73例(40.8%)が3種類以上でした。最初の1年間で、29例(16.2%)がコリンエステラーゼ阻害薬を単剤で使用していました。

■ 試験期間及びサイクル期間

全体群の試験期間の中央値(範囲)は451.0(67~585)日でした。

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

有効性

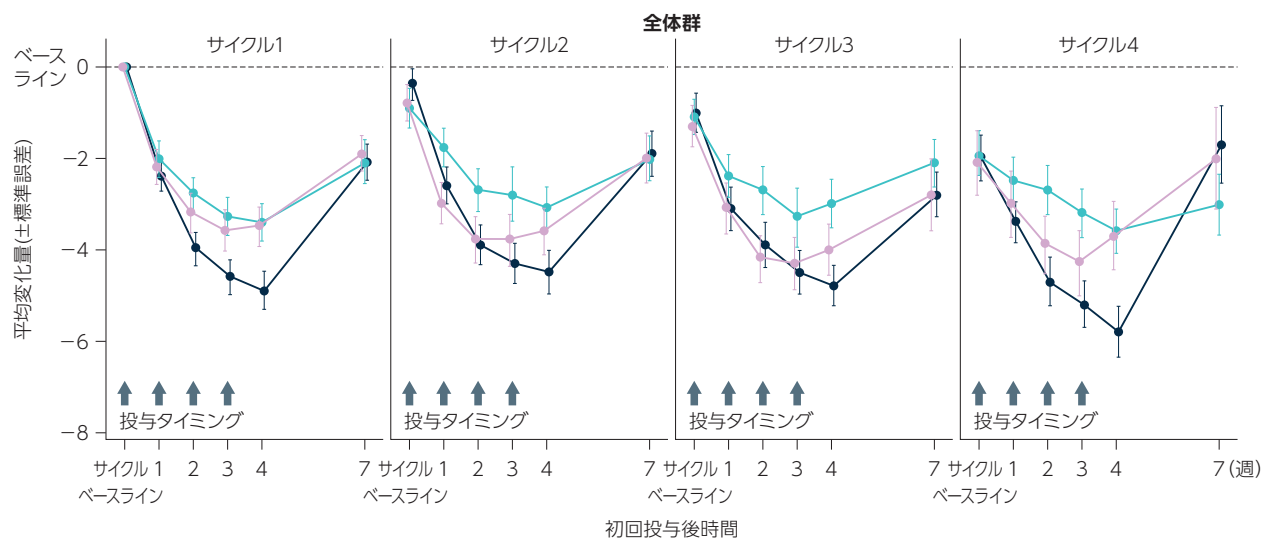
副次評価項目 MG-ADL総スコアの各サイクルベースラインからの変化量の推移

MG-ADL総スコアの各サイクルベースラインからの変化量の推移は以下のとおりでした。本剤の治療サイクルを繰り返したところ、MG-ADL総スコアの一貫した改善パターンが認められ、全身型重症筋無力症患者に対する有効性が示されました。

■ MG-ADL総スコアの各サイクルベースラインからの変化量の推移

（最初の4サイクル）：全体群

- ARGX-113-2001の本剤群から移行した患者（2001-SC→SC群）51例（日本人4例）
- ARGX-113-2001の点滴静注製剤群から移行した患者（2001-IV→SC群）48例（日本人3例）
- ARGX-113-1705から移行した患者（1705-IV→SC群）65例（日本人7例）



2001-SC→SC群(n)	51	49	48	48	48	44	44	44	44	42	38	33	32	31	30	29	27	22	20	19	18	16	15	8
2001-IV→SC群(n)	48	48	47	45	44	40	38	38	38	37	31	27	27	27	24	22	20	20	18	17	16	16	16	8
1705-IV→SC群(n)	63	62	63	59	55	58	58	57	55	55	45	46	45	44	43	40	34	28	28	28	24	22	22	11

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

2022年3月2日データカットオフ時点のデータ

■ 各サイクルでのベースラインから4週目（本剤最終投与1週間後）までのMG-ADL総スコアの変化量

MG-ADL 総スコア		全体集団	
		例数	平均値(標準誤差)
サイクル1	ベースライン	179	7.9(0.26)
	4週目	167	-4.0(0.24)
サイクル2	ベースライン	166	7.3(0.27)
	4週目	162	-3.3(0.24)
サイクル3	ベースライン	157	7.1(0.28)
	4週目	149	-3.3(0.24)
サイクル4	ベースライン	144	7.0(0.30)
	4週目	136	-3.3(0.26)
サイクル5	ベースライン	131	6.8(0.33)
	4週目	124	-3.3(0.28)
サイクル6	ベースライン	122	6.7 (0.34)
	4週目	113	-2.8 (0.29)
サイクル7	ベースライン	111	6.4 (0.34)
	4週目	104	-2.6 (0.30)
サイクル8	ベースライン	86	6.0 (0.38)
	4週目	74	-2.1 (0.31)
サイクル9	ベースライン	68	5.9 (0.49)
	4週目	49	-1.8 (0.38)

上段：各サイクルにおけるベースラインのMG-ADL総スコア

下段：各サイクルのベースラインから4週目（本剤最終投与1週間後）までのMG-ADL総スコアの変化量

2022年12月1日データカットオフ時点のデータ

安全性(2022年12月1日データカットオフ時点)

- 有害事象は全体群179例中152例(84.9%)に認められ、主な有害事象(10%以上)は注射部位紅斑が52例(29.1%)、COVID-19が40例(22.3%)、頭痛が36例(20.1%)、上咽頭炎が28例(15.6%)、下痢が24例(13.4%)、注射部位疼痛が21例(11.7%)、注射部位そう痒感が19例(10.6%)、注射部位内出血が18例(10.1%)でした。
- 重篤な有害事象は全体群で33例(18.4%)に認められ、重症筋無力症が7例、COVID-19が3例、重症筋無力症クリーゼが2例、重症筋無力症・重症筋無力症が2例、脊椎骨折、呼吸困難、蜂巣炎、重症筋無力症・重症筋無力症・重症筋無力症、感染性下痢・ロタウイルス感染、腱損傷、尺骨神経損傷、肋骨骨折・筋力低下、肛門膿瘍、卵巣腺腫・重症筋無力症、うつ血性心不全、重症筋無力症クリーゼ・重症筋無力症クリーゼ、急性呼吸不全・COVID-19 肺炎、ヘルニア修復、シャント閉塞・硝子体出血、肺炎・COVID-19・呼吸不全・昏睡・腸管穿孔・敗血症、変形性関節症、末端回腸炎、処置後合併症が各1例でした。
- 投与中止に至った有害事象は全体群で4例(心停止、遠隔転移を伴う腎癌、COVID-19・呼吸不全、重症筋無力症クリーゼが各1例)に認められました。
- 本試験では4例(心停止、遠隔転移を伴う腎癌、肺腫瘍、COVID-19・呼吸不全が各1例)の死亡が報告されました。
- 特に注目すべき有害事象と定義したSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、全体群で91例(50.8%)に認められ、主な有害事象はCOVID-19が40例(22.3%)、上咽頭炎が28例(15.6%)でした。
- 副作用は全体群で96例(53.6%)に認められ、大部分は注射部位反応78例(43.6%)でした。主な副作用は注射部位紅斑が50例(27.9%)、注射部位疼痛が21例(11.7%)、注射部位そう痒感が19例(10.6%)でした。注射部位反応はすべて軽度から中等度で投与中止に至った事象はなく、大部分は治療なしで回復しました。

(3) サイクル別、日本人・外国人別の有害事象一覧^{33,34)}

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001及びARGX-113-2002) の本剤が投与されたすべての患者

いずれかのサイクルで2%以上の患者に発現した有害事象(サイクル別) (安全性解析対象集団)³³⁾

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

MedDRA version 24.1

発現例数 (%)

ARGX-113-2001及びARGX-113-2002で本剤を投与された患者

ARGX-113-2002 : 2022年3月2日データカットオフ時点のデータ

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001)

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)³⁴⁾

	本剤群 (N=55)		点滴静注製剤群 (N=55)	
	日本人集団 (N=4)	外国人集団 (N=51)	日本人集団 (N=4)	外国人集団 (N=51)
すべての有害事象	3	34 (66.7)	2	26 (51.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1	7 (13.7)	0	4 (7.8)
投与中止に至った有害事象	0	2 (3.9)	0	0
グレード3以上の有害事象	1	8 (15.7)	0	4 (7.8)
特に注目すべき有害事象 ^{a)}	1	9 (17.6)	0	9 (17.6)
注射又は注入に伴う反応 (IRR) ^{b)}	1	13 (25.5)	0	2 (3.9)
投与部位反応 (局所性ISR) ^{c)}	3	18 (35.3)	0	1 (2.0) ^{d)}
日本人集団で認められた有害事象 (基本語)				
頭痛	1	6 (11.8)	1	6 (11.8)
重症筋無力症	1	5 (9.8)	0	1 (2.0)
関節痛	1	0	0	0
結膜充血	0	0	1	0
急性中耳炎	1	0	0	0
挫傷	0	0	1	2 (3.9)
口腔咽頭痛	0	1 (2.0)	1	0
発疹	0	0	1	0
注射部位出血	1	0	0	0
注射部位発疹	3	5 (9.8)	0	0
ワクチン接種部位発疹	1	0	0	0

MedDRA version 24.1 発現例数 (%)

IRR : infusion- or injection-related reaction、ISR : Injection site reaction

a) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を「特に注目すべき有害事象」と定義した。

b) 注射又は注入に伴う反応 (IRR) は、SMQ (広域検索) で「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出 (埋込み部位を除く)」に含まれる、投与後48時間以内、又は投与開始時間が不明の場合は2日以内に発現した事象と定義した。なお、過敏症に関するSMQには、局所性ISRに関する特定のPTが含まれるため、局所性ISRに関するPTを除外して過敏症の解析を行った。

c) 局所性ISRは、治験薬投与後のいずれかの時点で発現した高位語「注射部位反応」に分類される有害事象と定義した。

d) 注射部位血腫の有害事象が誤って入力されていた。

■ 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002)

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)³⁴⁾

	日本人集団 (N=14)	外国人集団 (N=150)	全体集団 (N=164)
すべての有害事象	10 (71.4)	115 (76.7)	125 (76.2)
死亡	0	2 (1.3)	2 (1.2)
重篤な有害事象	1 (7.1)	16 (10.7)	17 (10.4)
投与中止に至った有害事象	0	3 (2.0)	3 (1.2)
グレード3以上の有害事象	1 (7.1)	18 (12.0)	19 (11.6)
特に注目すべき有害事象 ^{a)}	2 (14.3)	46 (30.7)	48 (29.3)
注射又は注入に伴う反応 (IRR) ^{b)}	6 (42.9)	54 (36.0)	60 (36.6)
投与部位反応 (局所性ISR) ^{c)}	8 (57.1)	61 (40.7)	69 (42.1)
日本人集団で認められた有害事象 (基本語)			
頭痛	3 (21.4)	22 (14.7)	25 (15.2)
背部痛	2 (14.3)	6 (4.0)	8 (4.8)
胃腸炎	2 (14.3)	1 (0.7)	3 (1.8)
注射部位紅斑	2 (14.3)	40 (26.7)	42 (25.6)
注射部位疼痛	4 (28.6)	11 (7.3)	15 (9.1)
注射部位内出血	1 (7.1)	12 (8.0)	13 (7.9)
注射部位発疹	2 (14.3)	9 (6.0)	11 (6.7)
注射部位腫脹	1 (7.1)	8 (5.3)	9 (5.5)
注射部位反応	1 (7.1)	1 (0.7)	2 (1.2)
注入部位発疹	1 (7.1)	0	1 (0.6)
重症筋無力症	1 (7.1)	6 (4.0)	7 (4.3)
耳鳴	1 (7.1)	0	1 (0.6)
回転性めまい	1 (7.1)	1 (0.7)	2 (1.2)
眼瞼浮腫	1 (7.1)	0	1 (0.6)
口腔内出血	1 (7.1)	0	1 (0.6)
血尿	1 (7.1)	1 (0.7)	2 (1.2)
尿失禁	1 (7.1)	0	1 (0.6)
閉経期症状	1 (7.1)	0	1 (0.6)
外陰膣そう痒症	1 (7.1)	1 (0.7)	2 (1.2)
アトピー性皮膚炎	1 (7.1)	1 (0.7)	2 (1.2)
皮下出血	1 (7.1)	0	1 (0.6)

MedDRA version 24.1

発現例数 (%)

ARGX-113-2002: 2022年3月2日データカットオフ時点のデータ

IRR: infusion- or injection-related reaction、ISR: Injection site reaction

a) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を「特に注目すべき有害事象」と定義した。

b) 注射又は注入に伴う反応 (IRR) は、SMQ (広域検索) で「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出 (埋込み部位を除く)」に含まれる、投与後48時間以内、又は投与開始時間が不明の場合は2日以内に発現した事象と定義した。なお、過敏症に関するSMQには、局所性ISRに関する特定のPTが含まれるため、局所性ISRに関するPTを除外して過敏症の解析を行った。

c) 局所性ISRは、治験薬投与後のいずれかの時点で発現した高位語「注射部位反応」に分類される有害事象と定義した。

(4) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001)

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)²²⁾

器官別大分類／基本語	本剤群 (N=55)	点滴静注製剤群 (N=55)	全体集団 (N=110)
因果関係が否定できない有害事象	24(43.6)	12(21.8)	36(32.7)
耳および迷路障害	0	2(3.6)	2(1.8)
迷路性回転性めまい	0	1(1.8)	1(0.9)
前庭障害	0	1(1.8)	1(0.9)
眼障害	0	1(1.8)	1(0.9)
複視	0	1(1.8)	1(0.9)
胃腸障害	2(3.6)	2(3.6)	4(3.6)
腹痛	1(1.8)	1(1.8)	2(1.8)
下痢	0	2(3.6)	2(1.8)
口内乾燥	1(1.8)	0	1(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(36.4)	2(3.6)	22(20.0)
疲労	2(3.6)	1(1.8)	3(2.7)
注射部位内出血	1(1.8)	0	1(0.9)
注射部位紅斑	7(12.7)	0	7(6.4)
注射部位出血	1(1.8)	0	1(0.9)
注射部位炎症	1(1.8)	0	1(0.9)
注射部位疼痛	3(5.5)	0	3(2.7)
注射部位そう痒感	5(9.1)	0	5(4.5)
注射部位発疹	8(14.5)	0	8(7.3)
注射部位蕁麻疹	2(3.6)	0	2(1.8)
末梢性浮腫	1(1.8)	1(1.8)	2(1.8)
感染症および寄生虫症	1(1.8)	1(1.8)	2(1.8)
陰部ヘルペス	0	1(1.8)	1(0.9)
尿路感染	1(1.8)	0	1(0.9)
外陰部腔カンジダ症	0	1(1.8)	1(0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	1(1.8)	1(0.9)
処置による頭痛	0	1(1.8)	1(0.9)
臨床検査	1(1.8)	0	1(0.9)
C-反応性蛋白増加	1(1.8)	0	1(0.9)
尿中蛋白陽性	1(1.8)	0	1(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3(5.5)	0	3(2.7)
関節痛	1(1.8)	0	1(0.9)
筋肉痛	1(1.8)	0	1(0.9)
四肢痛	1(1.8)	0	1(0.9)
神経系障害	3(5.5)	6(10.9)	9(8.2)
浮動性めまい	0	1(1.8)	1(0.9)
頭痛	2(3.6)	4(7.3)	6(5.5)
重症筋無力症	0	1(1.8)	1(0.9)
失神	1(1.8)	0	1(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(1.8)	1(0.9)
口腔咽頭痛	0	1(1.8)	1(0.9)

MedDRA version 24.1

発現例数(%)

■ 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-2002)

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)²³⁾

器官別大分類／基本語	2001-SC→SC群 (N=52)	2001-IV→SC群 (N=50)	1705-IV→SC群 (N=77)	IV→SC全体 (N=127)	SC全体 (N=179)
発現例数(発現率)	32 (61.5)	25 (50.0)	39 (50.6)	64 (50.4)	96 (53.6)
血液およびリンパ系障害	2 (3.8)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	4 (2.2)
貧血	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
リンパ節症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
リンパ球減少症	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
好中球増加症	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
耳痛	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
胃腸障害	7 (13.5)	4 (8.0)	6 (7.8)	10 (7.9)	17 (9.5)
腹痛	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
上腹部痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
下痢	4 (7.7)	3 (6.0)	2 (2.6)	5 (3.9)	9 (5.0)
悪心	3 (5.8)	3 (6.0)	3 (3.9)	6 (4.7)	9 (5.0)
舌乾燥	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (48.1)	19 (38.0)	34 (44.2)	53 (41.7)	78 (43.6)
投与部位疼痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
悪寒	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
疲労	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
熱感	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位内出血	5 (9.6)	2 (4.0)	9 (11.7)	11 (8.7)	16 (8.9)
注射部位変色	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	4 (2.2)
注射部位不快感	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
注射部位乾燥	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
注射部位紅斑	13 (25.0)	14 (28.0)	23 (29.9)	37 (29.1)	50 (27.9)
注射部位皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位血腫	3 (5.8)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	5 (2.8)
注射部位出血	2 (3.8)	0	0	0	2 (1.1)
注射部位過敏反応	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位硬結	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
注射部位炎症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位刺激感	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位腫瘍	2 (3.8)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.7)
注射部位浮腫	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (3.9)	5 (3.9)	6 (3.4)
注射部位疼痛	6 (11.5)	3 (6.0)	12 (15.6)	15 (11.8)	21 (11.7)
注射部位丘疹	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	3 (1.7)
注射部位そう痒感	6 (11.5)	3 (6.0)	10 (13.0)	13 (10.2)	19 (10.6)
注射部位発疹	4 (7.7)	5 (10.0)	5 (6.5)	10 (7.9)	14 (7.8)
注射部位反応	0	3 (6.0)	2 (2.6)	5 (3.9)	5 (2.8)
注射部位腫脹	2 (3.8)	1 (2.0)	7 (9.1)	8 (6.3)	10 (5.6)
注射部位蕁麻疹	3 (5.8)	0	0	0	3 (1.7)
倦怠感	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
浮腫	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
末梢腫脹	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
発熱	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
過敏症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	8 (15.4)	4 (8.0)	2 (2.6)	6 (4.7)	14 (7.8)
気管支炎	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
真菌性消化管感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
带状疱疹	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
注射部位感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
上咽頭炎	1 (1.9)	0	2 (2.6)	2 (1.6)	3 (1.7)
口腔ヘルペス	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
上気道感染	3 (5.8)	3 (6.0)	0	3 (2.4)	6 (3.4)

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）²³⁾（続き）

器官別大分類／基本語	2001-SC→SC群 (N=52)	2001-IV→SC群 (N=50)	1705-IV→SC群 (N=77)	IV→SC全体 (N=127)	SC全体 (N=179)
尿路感染	2 (3.8)	1 (2.0)	0	1 (0.8)	3 (1.7)
腔感染	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	4 (2.2)
挫傷	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
転倒	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
処置後合併症	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
処置後下痢	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
処置による悪心	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
臨床検査	3 (5.8)	2 (4.0)	3 (3.9)	5 (3.9)	8 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
尿中結晶陽性	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	1 (2.0)	2 (2.6)	3 (2.4)	3 (1.7)
好中球数増加	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
血小板数増加	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
尿中白血球エステラーゼ	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	0	3 (3.9)	3 (2.4)	5 (2.8)
関節痛	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
筋力低下	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
筋肉痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
神経系障害	9 (17.3)	1 (2.0)	9 (11.7)	10 (7.9)	19 (10.6)
浮動性めまい	1 (1.9)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.1)
頭痛	8 (15.4)	1 (2.0)	7 (9.1)	8 (6.3)	16 (8.9)
片頭痛	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
重症筋無力症	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
精神障害	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
抑うつ気分	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
腎および尿路障害	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
蛋白尿	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.8)	0	0	0	2 (1.1)
咽喉乾燥	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	6 (12.0)	8 (10.4)	14 (11.0)	16 (8.9)
脱毛症	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚乾燥	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
紅斑	1 (1.9)	1 (2.0)	0	1 (0.8)	2 (1.1)
皮下出血	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
多汗症	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
寝汗	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚疼痛	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
そう痒症	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (3.9)	4 (3.1)	6 (3.4)
発疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
斑状皮疹	0	0	2 (2.6)	2 (1.6)	2 (1.1)
皮膚灼熱感	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
皮膚変色	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚刺激	0	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.6)	2 (1.1)
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.6)

MedDRA version 24.1

ARGX-113-2002：2022年12月1日データカットオフ時点のデータ

発現例数 (%)

10. Q&A



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-113-2001では、日本人患者の本剤群4例中3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の有害事象として重症筋無力症が1例に認められました。本試験では日本人患者に死亡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。

ARGX-113-2002では、2022年3月2日のデータカットオフ日までに、日本人患者14例中10例に有害事象が認められました。重篤な有害事象、CTCAE Grade 3の有害事象として重症筋無力症が1例に認められました。日本人患者に死亡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。



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、事前に接種の必要のあるワクチンはありません。



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)



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。

点滴静注製剤の臨床試験では、投与によるIgG以外の免疫グロブリン (IgA、IgD、IgE及びIgM) への影響はなく、アルブミン濃度の減少は認められませんでした³⁵⁾。また、本剤の臨床試験の有害事象として低アルブミン血症の報告はありませんでした。



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、治験責任 (分担) 医師の判断に基づき、再治療の恩恵を受ける可能性がある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)



中和抗体の発現状況を教えてください。

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

エフガルチギモドに対するADAの発現割合は、本剤群で34.5%、点滴静注製剤群で20.0%でした。エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は、両群とも3.6%でした。本剤群のボルヒアルロニダーゼに対する抗体の発現割合は5.5%であり、ボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体は検出されませんでした。

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) Frost GL.: Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(4): 427-440.	EFG00137
22) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2001試験) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.3)	EFG90050
23) 社内資料：第Ⅲ相試験 (ARGX-113-2002試験) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.4)	EFG90051
24) 社内資料：薬物動態 (ARGX-113-2001試験) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.3.10.1.1)	EFG90046
25) 社内資料：薬物動態 (ARGX-113-1907試験) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2)	EFG90047
26) 社内資料：ARGX-113-2312試験 (2025年9月承認)	EFG90125
27) 社内資料：総IgGのベースラインからの変化 (2024年1月18日承認、CTD 2.5.4.1)	EFG90049
28) 社内資料：特に注目すべき有害事象 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.4.2.1.4.4)	EFG90084
29) 社内資料：日本人集団の結果 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.3.3.2)	EFG90057
30) 社内資料：2001試験 (第3相試験：エフガルチギモドPH20 SC又はエフガルチギモドIV) (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.2.1)	EFG90053
31) 社内資料：効果の持続、耐薬性 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.5)	EFG90078
32) 社内資料：2002試験 (補足試験：2001試験及び1705試験の非盲検継続投与第3相試験) 中間解析1 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.3.2.3)	EFG90058
33) 社内資料：安全性統合データセット (2024年1月18日承認、CTD 2.7.4.2.1.1.3)	EFG90055
34) 社内資料：日本人集団 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.4.5.9)	EFG90056
35) 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、 エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤のCTD 2.7.4.3.1.1、2.7.3.2.1、2.7.4.3.3.2)	EFG90007

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。

ヒフデュラ®配合皮下注



ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ





製造販売元
アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

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

JP-VDJP-25-P0008
(2025年10月作成)