

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

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎について	2
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. 本剤による治療について RMP	5
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	7
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	9
重要な基本的注意 患者向け資材	
6. 本剤の投与 RMP	10
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 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Ⅱ相試験 (ARGX-113-1802) (2) 国際共同第Ⅱ相継続投与試験 (ARGX-113-1902) (3) 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	45
11. 参考文献	46

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〕による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎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)}。

「ヒフデュラ®配合皮下注」（以下、バイアル製剤）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。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP）に対しては、日本人も参加した国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）及びその継続投与試験（ARGX-113-1902）を実施しました。その結果、バイアル製剤の有効性及び安全性が検討され、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」を追加の効能又は効果として、2024年12月に承認事項の一部変更承認を取得しました。

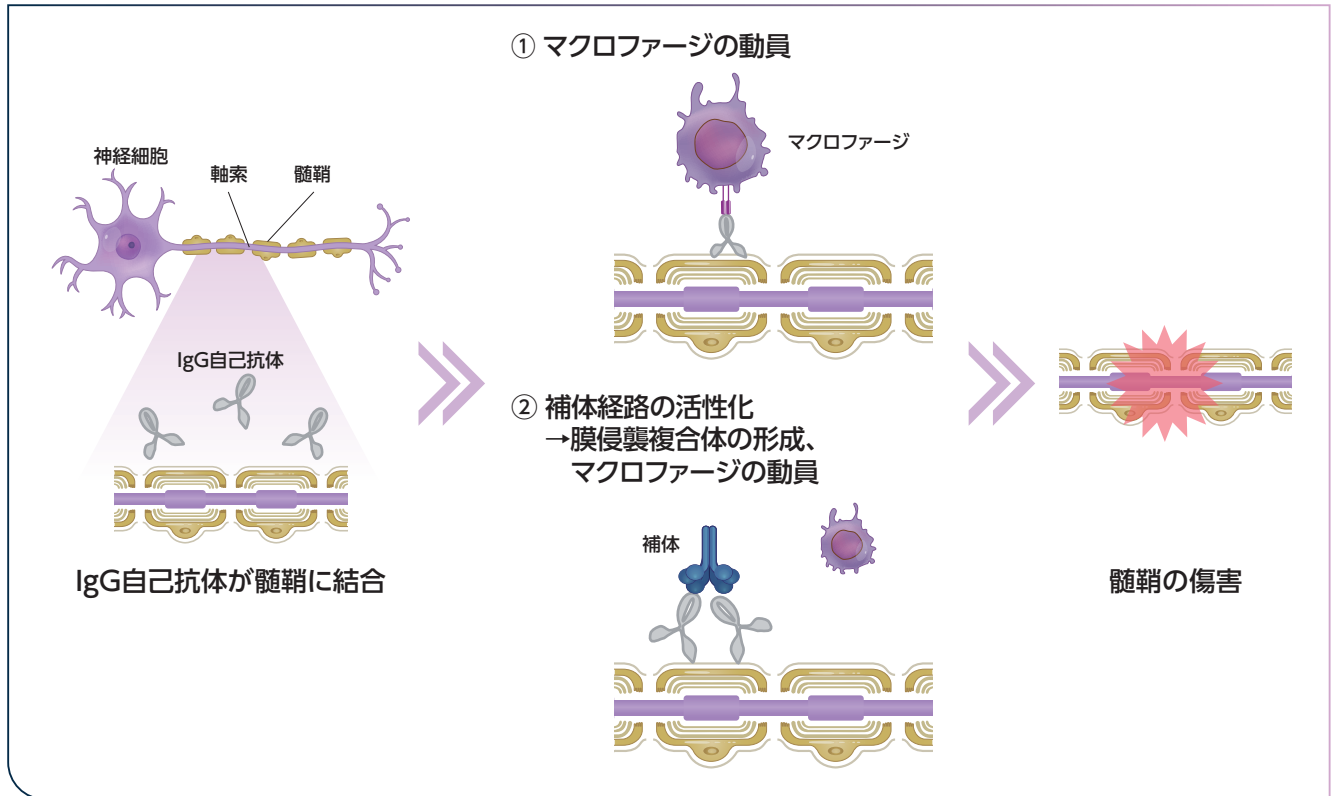
「ヒフデュラ®配合皮下注シリンジ」（以下、シリンジ製剤）の申請にあたっては、海外第Ⅰ相生物学的同等性試験（ARGX-113-2312）を実施しました。その結果、バイアル製剤とシリンジ製剤の生物学的同等性が検討され、2025年9月に製造販売承認を取得しました。シリンジ製剤は、薬液があらかじめ充填されており、患者又は患者の家族による自己投与の投与手順が簡略化されます。

1. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎について

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) は、末梢神経の脱髄による筋力低下と感覚障害を特徴とする、末梢神経系の自己免疫疾患です³⁾。

CIDPの病態には、各種免疫グロブリンや補体経路等が関与し、IgGも重要な役割を担うことが報告されています。IgG自己抗体の髄鞘への結合がトリガーとなり、①マクロファージの動員、②補体経路の活性化によって膜侵襲複合体の形成により多くのマクロファージの動員が生じ、髄鞘の傷害に繋がると考えられています⁴⁻⁶⁾。

■ IgG自己抗体による髄鞘傷害のメカニズム



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

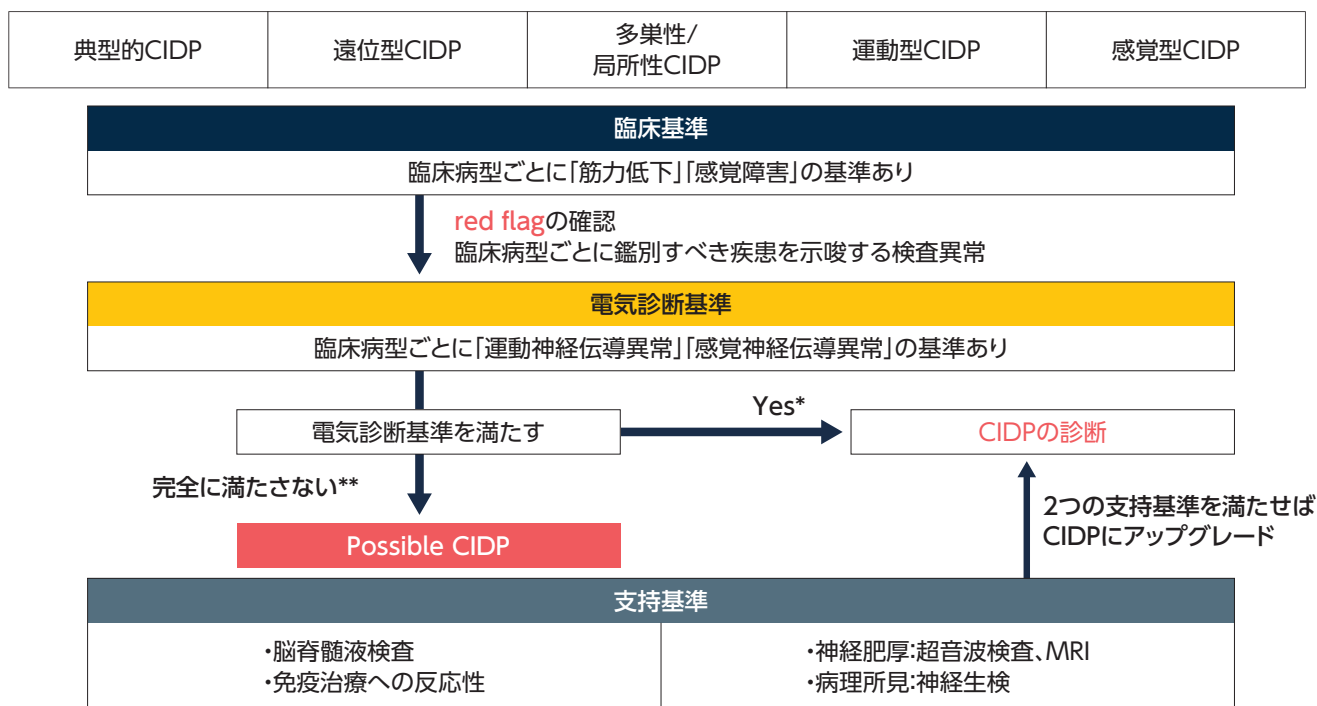
CIDPの診断では、EFNS/PNS 2010基準（後にEAN/PNS 2021基準）が国内外で広く受け入れられており、臨床基準、電気診断基準及び支持基準に応じて診断カテゴリーと診断の確実性レベルが決定します。

バイアル製剤の臨床試験では、EFNS/PNS 2010基準に基づいてprobable CIDP又はdefinite CIDPと診断され、進行性又は再発性であった患者さんが組み込まれました。

■ 診断基準におけるEFNS/PNS 2010基準からEAN/PNS 2021基準への変更点⁷⁾

EAN/PNS 2021基準における変更点としては、まず臨床病型分類のカテゴリー変更がなされた。非典型的CIDPは臨床像と治療反応性の相違から典型的CIDPとは異なる病態による臨床的に独立した疾患群と考えられるようになったため、「CIDPバリエーション」に呼称が変更された。非典型的CIDP (EFNS/PNS 2010基準) の5つの病型は、それぞれ遠位型CIDP、多巣性CIDP、局所性CIDP、運動型CIDP、感覚型CIDPに変更となり、病型ごとに臨床基準と電気診断基準が設定された。次に、脱髄を支持する電気診断結果による診断の確実性レベルが変更された。EFNS/PNS 2010基準では3段階分類(definite、probable、possible)であったが、本改訂では2段階分類(CIDP、possible CIDP)に変更となった。これはdefiniteとprobableのレベル分類において診断精度に意味のある差を認めなかったためである。また、現在までにゴールドスタンダードとなるCIDP診断マーカーが存在しないため、「definite」の用語は避けることとなった。電気診断基準においては、感覚神経伝導検査基準が設けられ、運動神経伝導検査基準にも若干の改訂がなされた(第1章5.1参照)。電気診断基準までのカテゴリー分類で、possible CIDPに分類された場合、CIDPにアップグレードさせるために適用される支持基準の項目も変更となった(第1章5.2～5.4参照)。

■ CIDP診断のフローチャート(EAN/PNSガイドライン 2021に準じる)^{7,8)}



* 典型的CIDPでは臨床診断基準、運動神経伝導異常(2神経)、感覚神経伝導異常(2神経)

** 典型的CIDPでは臨床基準、運動神経伝導異常(1神経)、感覚神経伝導異常(2神経)

7)『慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性ニューロパチー診療ガイドライン2024』監修:日本神経学会、編集:慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会 南江堂 2024.

8) Van den Bergh PYK, et al.: Eur J Neurol. 2021; 28(11): 3556-3583. (PMID: 34327760)
[CO] 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。より作成

2. IgGのリサイクルと本剤の作用機序

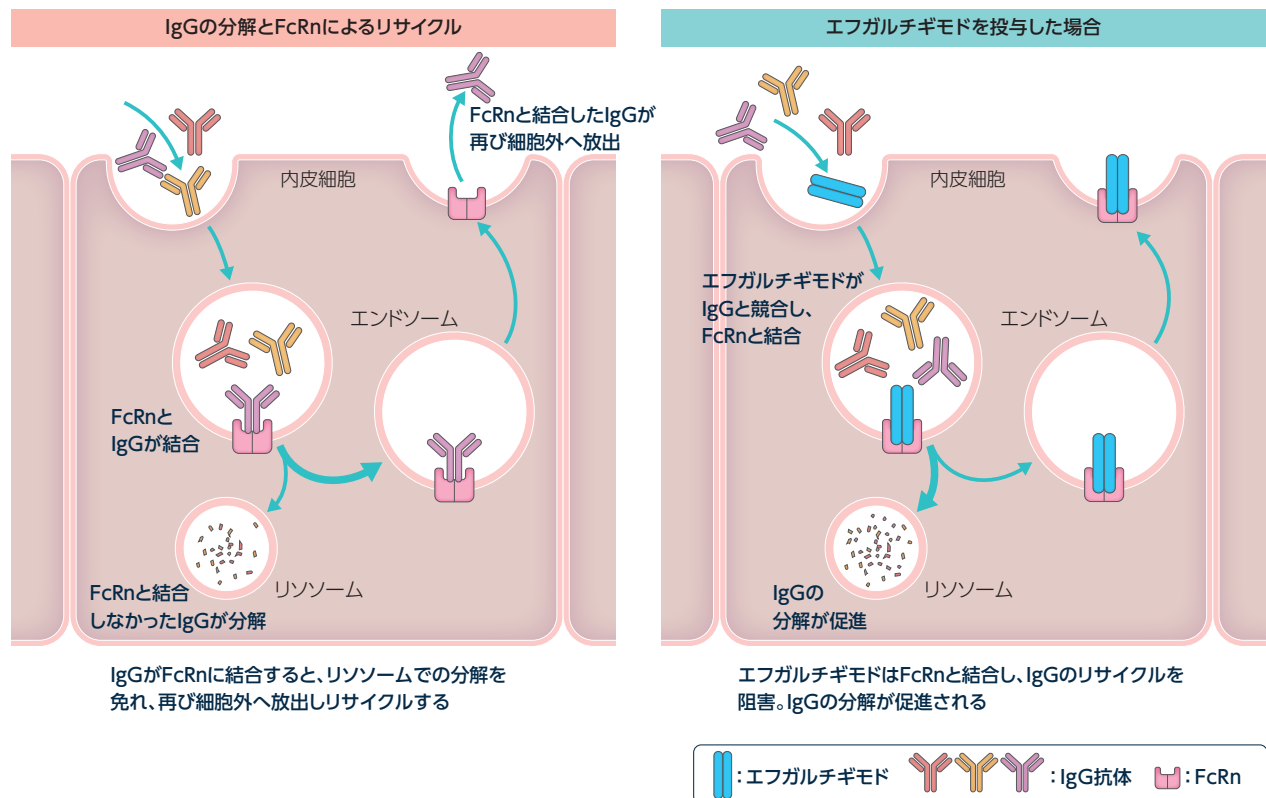
FcRnを介したIgGリサイクル

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⁹⁻¹³⁾。

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)}。

■ 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

- 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¹⁴⁾、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

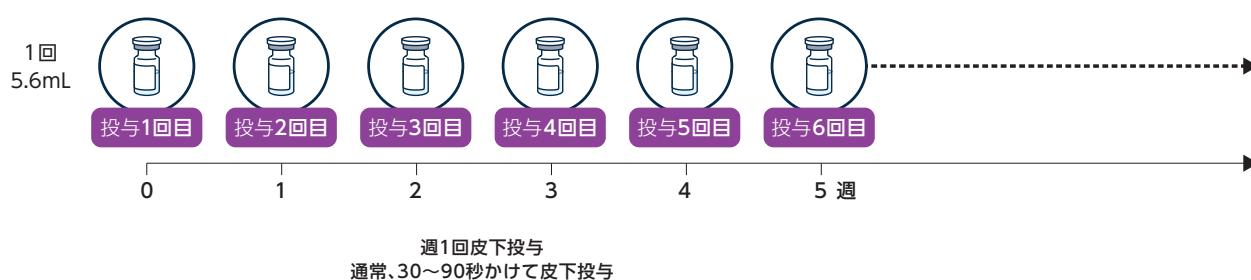
効能又は効果

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

用法及び用量

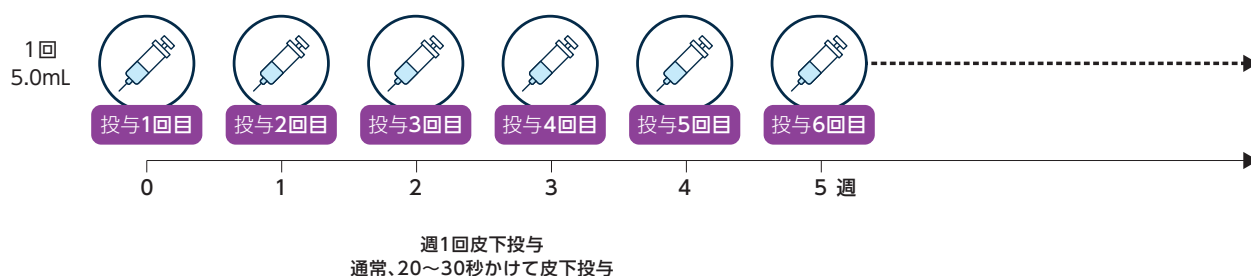
【ヒフデュラ®配合皮下注】

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）を週1回皮下投与する。



【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）を週1回皮下投与する。



【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〉

本剤を一定期間投与後、臨床症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を検討すること（p.20～34（1）国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）参照）。

治療フロー

適応患者の選択

- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者
- ・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

患者さんへの説明

- ・患者向け資料
(p.9「5. 本治療の実施にあたって」参照)

本剤の院内投与／ 自己注射指導（トレーニング）

- ・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
(p.9「5. 本治療の実施にあたって」参照)

経過観察

- ・副作用モニタリング

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巣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

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

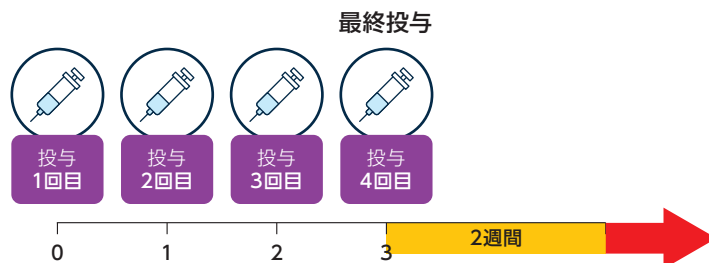
小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

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。(電子化された添付文書16.8.1 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

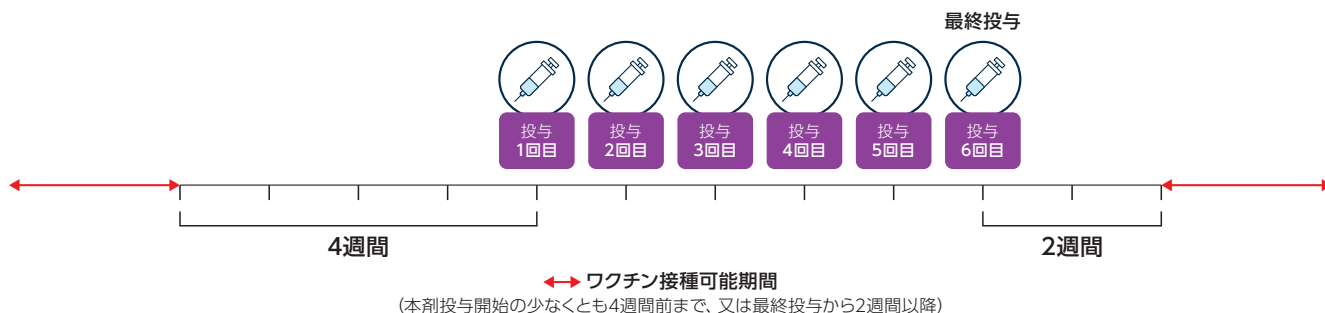
血液浄化療法には、単純血漿交換法(PE)、二重膜濾過血漿交換法(DFPP)、免疫吸着療法(IAPP)があります。CIDPでは、循環血漿中の自己抗体、サイトカイン、補体などの免疫関連物質を除去する目的で使用されますが、本剤による治療中に施行することにより本剤も除去され、血中濃度が低下する可能性があります。

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と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。

- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の基礎知識
- 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・フォローについて」参照)

- 注射の準備
- 投与方法
- 廃棄方法 など



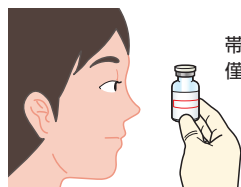
6. 本剤の投与

【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。



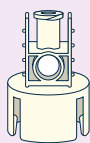
帯黄色の澄明又は
僅かに乳濁した液



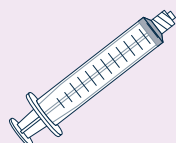
振盪しない



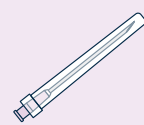
□ ヒフデュラ®配合皮下注
バイアル



□ 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

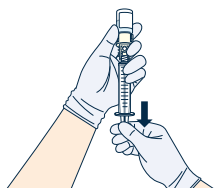
腹部

おへその周り
5cm以内は
避ける

大腿部

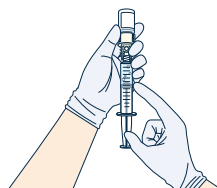
〈注射手技〉

①



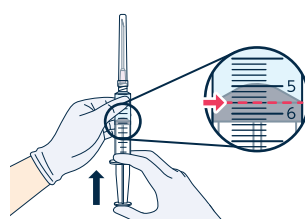
バイアル内の薬液を、バイアルアダプタ又は注射針を用いて注射筒に6mL程度移します。

②



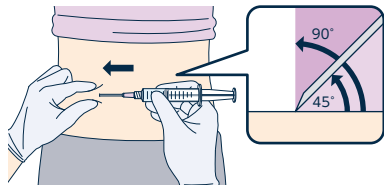
注射筒内に気泡がないか確認します。気泡がある場合、注射筒を指で軽くたたいてできるだけ気泡を上部に移動させ、プランジャーをゆっくり押して気泡を注射筒からバイアルに押し出します。

③



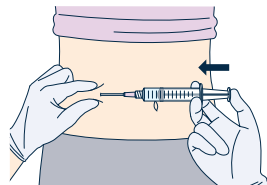
注射筒内に異物がないことを確認後、注射針の結合部を注射筒の先端に取り付けます。ゆっくりとプランジャーを押して、気泡を注射針の針先から押し出し、針の先端まで薬液を移動させます。次に、5.6mLに一致するまでプランジャーを押し進めます。

④



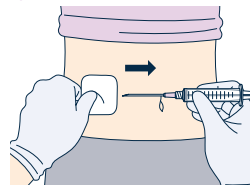
注射部位（腹部又は大腿部）の皮膚を優しくつまみ、皮膚の「テント」を作ります。皮膚の「テント」の真ん中に針穴を上にして針を45度～90度*の角度で優しく刺します。※5/8インチ（16mm）の注射針を使用の場合。（使用する注射針により刺す角度・深さを調整してください。）

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



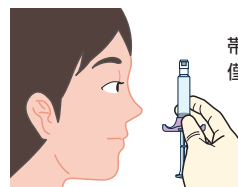
薬液を全量注入したことを確認後、皮膚から針を抜き、アルコール綿をあてて止血します。

【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〉

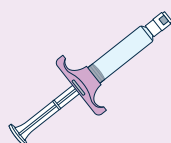
- 本剤は凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存してください。
- 箱のまま冷蔵庫から取り出し、投与前30分以上かけて室温に戻してから、シリンジを箱から取り出し使用期限、外観を確認してください。
- シリンジ中が帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認してください。異物が認められる場合は使用しないでください。シリンジは振盪しないでください。



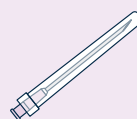
帯黄色の澄明又は
僅かに乳濁した液



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

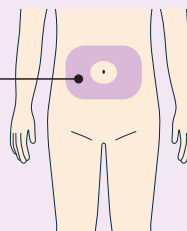
薬剤投与時の注意

- 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

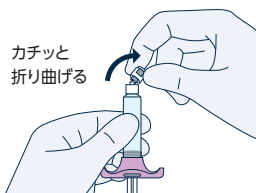
おへその周り
5cm以内は
避ける



〈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。

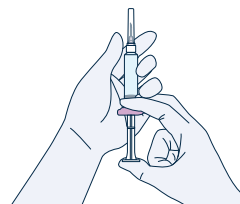
②

注射針は時計回りに
回転させて取り
つけます。



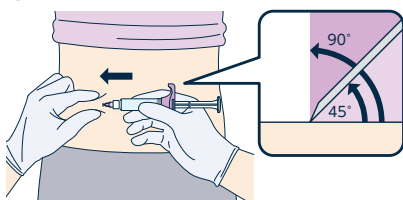
注射筒内に異物がないことを確認後、注射針をシリンジの先端に取り付けます。

③



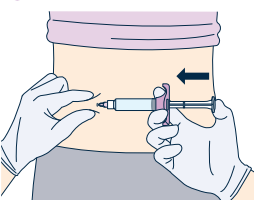
ゆっくりとプランジャーを押して、気泡を注射針の針先から押し出し、針の先端まで薬液を移動させます。

④



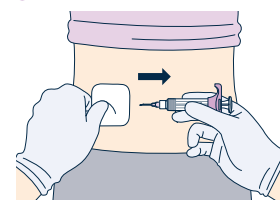
注射部位（腹部）の皮膚を優しくつまみ、皮膚の「テント」を作ります。皮膚の「テント」の真ん中に針穴を上にして針を45度～90度*の角度で優しく刺します。
※5/8インチ（16mm）の注射針を使用の場合、使用する注射針により刺す角度・深さを調整してください。

⑤



プランジャーを一定の力でゆっくりと押して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。

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（CIDP患者；外国人データを含む）¹⁵⁻¹⁷⁾

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者にバイアル製剤〔エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）〕及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位〕を週1回皮下投与した時、ステージA（321例、うち日本人患者24例）及びステージB（バイアル製剤群111例、うち日本人患者10例）を通じてC_{trough}平均値は14.9～20.1μg/mLの範囲でした。個々の日本人患者のC_{trough}値は、概ね外国人患者の値の範囲内でした¹⁵⁾。

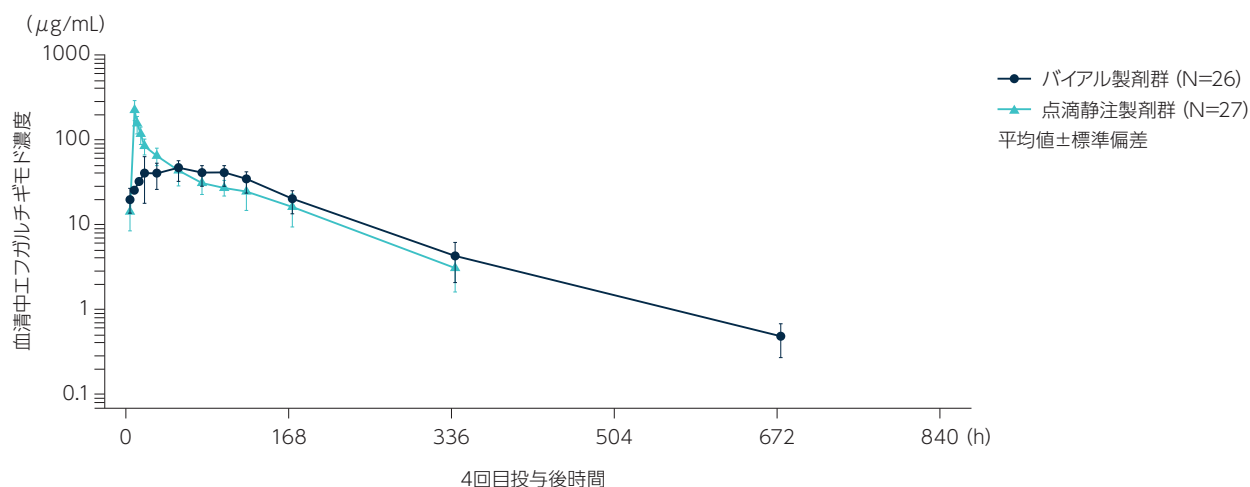
外国人健康被験者54例（薬物動態評価例数：53例）にバイアル製剤〔エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）〕として1,006.5mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として12,200単位〕又はエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤10mg/kgを1週間間隔で計4回皮下又は静脈内投与するサイクルを1回行いました。4回目投与（Day22）後の薬物動態パラメータと血清中エフガルチギモド濃度推移は以下のとおりでした（外国人データ）¹⁶⁾。

■ 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 (F) (L/h)	25	0.182 (0.0434)	26	0.115 (0.0250)
Vz (F) (L)	24	20.9 (5.67)	26	18.6 (25.6)

t_{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



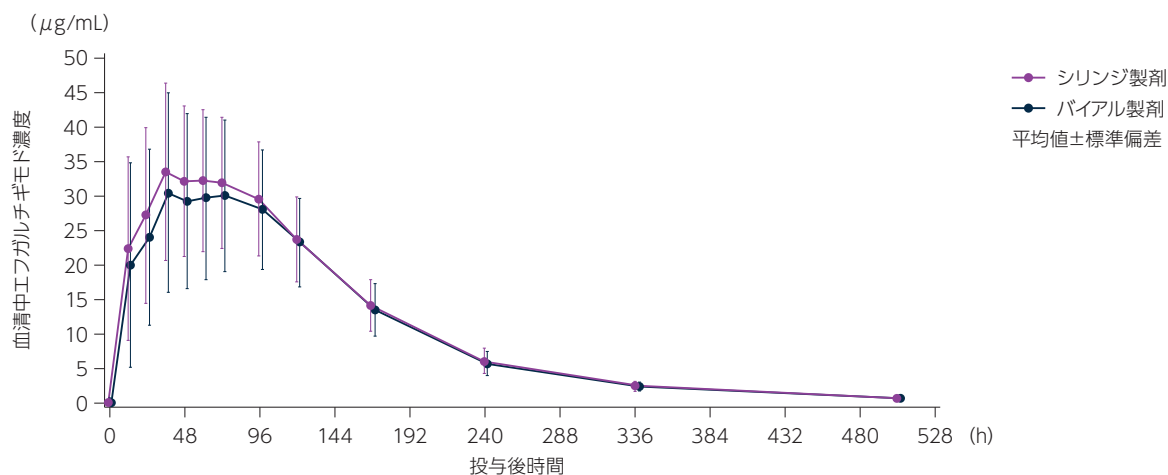
外国人健康被験者72例にバイアル製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）又はシリンジ製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,000mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として10,000単位）をクロスオーバー法により単回皮下投与した後の薬物動態パラメータと血清中エフガルチギモド濃度推移は以下の通りでした（外国人データ）¹⁷⁾。

■ 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.9「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。(電子化された添付文書16.8.1 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-113-1802及びARGX-113-1902(2023年6月15日データカットオフ)の安全性統合データセット¹⁸⁾

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が投与された全患者329例中134例(40.7%)に認められ、そのうち12例(3.6%)がGrade 3以上でした。重篤な感染症は12例に認められ、いずれもGrade 3以上でした。主な重篤な感染症はCOVID-19が4例(1.2%)、COVID-19肺炎及び肺炎が各2例(0.6%)でした。死亡例はARGX-113-1802のステージB(ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照)において、プラセボ群110例中1例(肺炎)に認められました。

・ ARGX-113-1802及びARGX-113-1902(2023年6月15日データカットオフ)の日本人集団¹⁹⁾

ARGX-113-1802のステージA(非盲検)の日本人患者24例において、感染症は認められませんでした。

ARGX-113-1802のステージBの日本人患者18例において、感染症はバイアル製剤群10例中2例、プラセボ群8例中3例に認められ、プラセボ群1例(肺炎：重篤、Grade 3)を除き、Grade 3以上又は重篤なものは認められませんでした。

ARGX-113-1902の日本人患者16例において感染症は8例(50%)に認められ、Grade 3以上又は重篤なものは認められませんでした。

■ 感染症関連の有害事象の発現状況（国際共同第Ⅱ相試験・ARGX-113-1802及び国際共同第Ⅱ相継続投与試験・ARGX-113-1902の安全性統合データセット）¹⁸⁾

器官別大分類／基本語	PG1※1 (N=235)		PG2※2 (N=94)		全体集団 (N=329)	
	全ての Grade	Grade 3 以上	全ての Grade	Grade 3 以上	全ての Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現割合）	191 (81.3)	39 (16.6)	77 (81.9)	20 (21.3)	268 (81.5)	59 (17.9)
感染症および寄生虫症	88 (37.4)	7 (3.0)	46 (48.9)	5 (5.3)	134 (40.7)	12 (3.6)
虫垂炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
無症候性COVID-19	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
気管支炎	2 (0.9)	0	1 (1.1)	0	3 (0.9)	0
カンジダ感染	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
蜂巣炎	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.6)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.6)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
コロナウイルス性肺炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
COVID-19	39 (16.6)	2 (0.9)	18 (19.1)	2 (2.1)	57 (17.3)	4 (1.2)
COVID-19肺炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
胃腸炎	4 (1.7)	0	0	0	4 (1.2)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
消化管感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)	0
麦粒腫	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
インフルエンザ	4 (1.7)	0	2 (2.1)	0	6 (1.8)	0
喉頭炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
潜伏結核	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
限局性感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
リンパ管炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
上咽頭炎	12 (5.1)	0	5 (5.3)	0	17 (5.2)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
骨髄炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
急性中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
寄生虫性胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
爪囲炎	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
咽頭炎	3 (1.3)	0	1 (1.1)	0	4 (1.2)	0
毛巣炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
肺炎	2 (0.9)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (1.2)	2 (0.6)
ウイルス性肺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
気道感染	2 (0.9)	0	3 (3.2)	0	5 (1.5)	0
副鼻腔炎	0	0	3 (3.2)	0	3 (0.9)	0
皮膚カンジダ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚感染	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
COVID-19の疑い	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.1)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
白癬感染	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
扁桃炎	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.6)	0
歯膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
歯感染	2 (0.9)	0	2 (2.1)	0	4 (1.2)	0
上気道感染	17 (7.2)	0	14 (14.9)	0	31 (9.4)	0
尿路感染	7 (3.0)	1 (0.4)	7 (7.4)	0	14 (4.3)	1 (0.3)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0	2 (0.6)	0
外陰部膺カンジダ症	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0
創傷感染	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)

MedDRA version 25.1

発現例数 (%)

※1 バイアル製剤を継続的に投与された患者 (ARGX-113-1802ステージAに参加し、以下のいずれかに該当する患者)

ARGX-113-1802ステージBでバイアル製剤群にランダム化され、ARGX-113-1902で投与を継続した患者、又はARGX-113-1902に参加しなかった患者

ARGX-113-1802ステージBにランダム化されず、ARGX-113-1902に参加した又は参加しなかった患者 (ARGX-113-1802の終了に伴いARGX-113-1802ステージAからARGX-113-1902へ直接移行した患者、又はARGX-113-1802ステージAで試験を早期中止した患者)

ARGX-113-1802ステージBでプラセボ群にランダム化され、ARGX-113-1902に参加しなかった患者、又はプラセボを最長2週間 (2回投与) 受けた後にARGX-113-1902に移行した患者

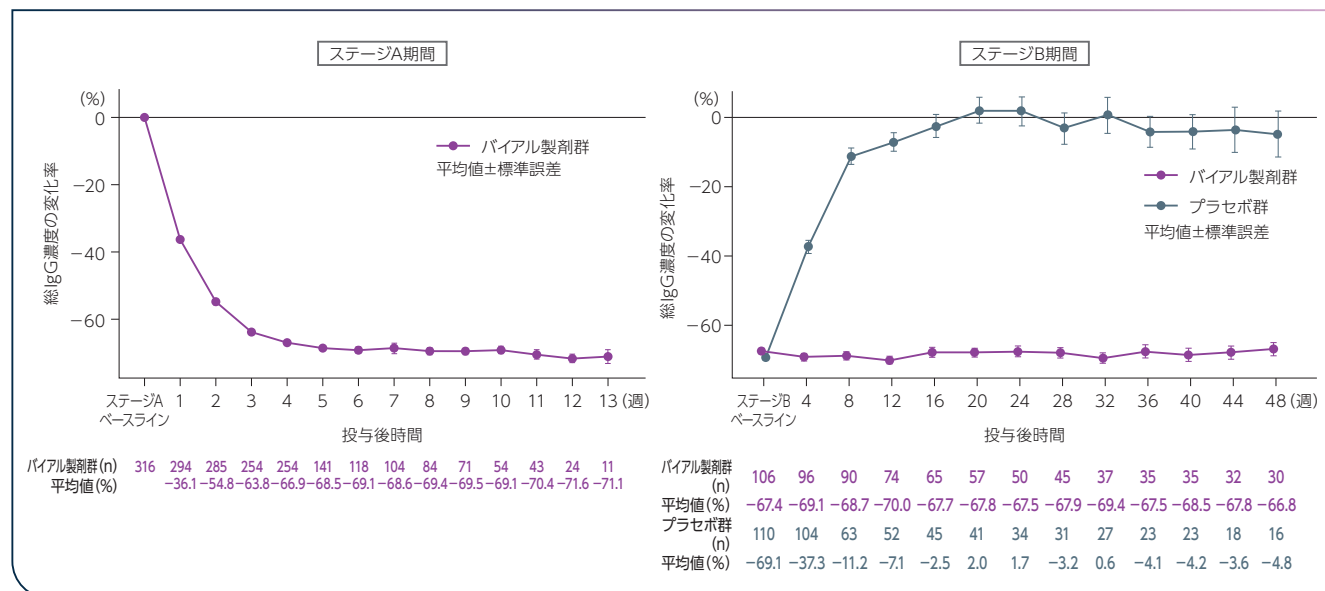
※2 ARGX-113-1802ステージBでプラセボを投与された期間が2週間を超え、ARGX-113-1902でバイアル製剤を投与された患者

ARGX-113-1902: 2023年6月15日データカットオフ時点のデータ

■ 臨床試験における総IgG濃度の推移^{20,21)}

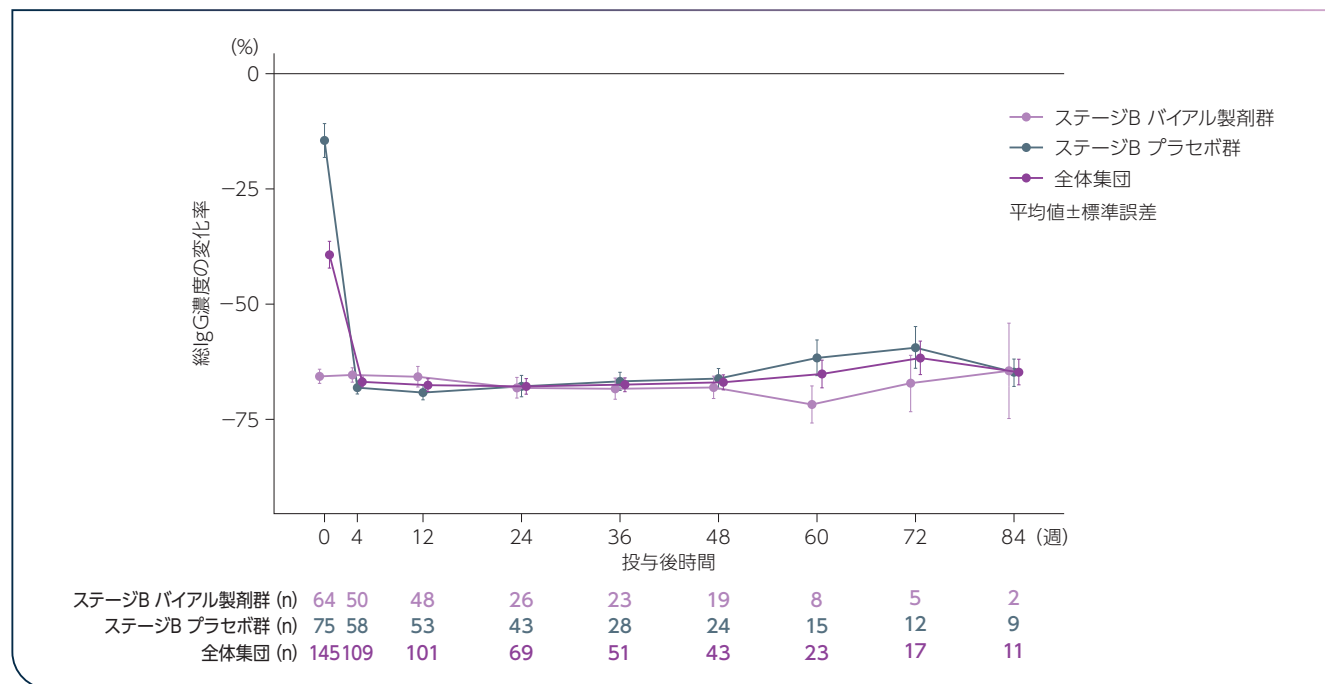
国際共同第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）のステージAにおいて、バイアル製剤[エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位]を週1回投与したとき、並びにステージBにおいて、バイアル製剤又はプラセボを週1回投与したときの総IgG濃度の推移は、以下のとおりでした。

■ ARGX-113-1802における総IgG濃度のステージAベースラインからの変化率の推移²⁰⁾



また、国際共同第Ⅱ相継続投与試験（ARGX-113-1902）において、バイアル製剤を週1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。

■ ARGX-113-1902における総IgG濃度のARGX-1802ステージAベースラインからの変化率の推移²¹⁾



■ 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¹⁸⁾

最低IgG濃度のカテゴリー 最低IgG濃度	P25以下 1.22-2.38g/L (N=80)	P25超-P50以下 2.381-3.24g/L (N=81)	P50超-P75以下 3.241-4.50g/L (N=79)	P75超 4.501-19.55g/L (N=79)
感染症および寄生虫症	40 (50.0)	34 (42.0)	38 (48.1)	19 (24.1)
虫垂炎	0	0	1 (1.3)	0
無症候性COVID-19	0	0	1 (1.3)	0
気管支炎	1 (1.3)	2 (2.5)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	0	0	2 (2.5)	0
慢性副鼻腔炎	1 (1.3)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0	1 (1.2)	0	0
結膜炎	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)
コロナウイルス感染	0	0	1 (1.3)	0
コロナウイルス性肺炎	0	1 (1.2)	0	0
COVID-19	15 (18.8)	12 (14.8)	18 (22.8)	11 (13.9)
COVID-19肺炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
膀胱炎	0	1 (1.2)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (1.3)	0
胃腸炎	0	3 (3.7)	1 (1.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.2)	0	0
消化管感染	0	0	1 (1.3)	0
帯状疱疹	2 (2.5)	0	0	0
麦粒腫	0	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	1 (1.3)	4 (4.9)	0	1 (1.3)
喉頭炎	0	0	0	1 (1.3)
潜伏結核	0	0	1 (1.3)	0
限局性感染	1 (1.3)	0	0	0
リンパ管炎	0	0	1 (1.3)	0
上咽頭炎	4 (5.0)	8 (9.9)	3 (3.8)	2 (2.5)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.3)	0
骨髄炎	0	0	1 (1.3)	0
中耳炎	0	0	1 (1.3)	0
急性中耳炎	1 (1.3)	0	0	0
寄生虫性胃腸炎	1 (1.3)	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (1.3)	0
咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)
毛巣炎	0	0	1 (1.3)	0
肺炎	2 (2.5)	1 (1.2)	0	1 (1.3)
ウイルス性肺炎	0	1 (1.2)	0	0
気道感染	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.3)
副鼻腔炎	1 (1.3)	2 (2.5)	0	0
皮膚感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.3)	0
COVID-19の疑い	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
白癬感染	0	0	0	1 (1.3)
扁桃炎	1 (1.3)	0	0	0
歯膿瘍	1 (1.3)	0	0	0
歯感染	1 (1.3)	3 (3.7)	0	0
上気道感染	9 (11.3)	8 (9.9)	8 (10.1)	5 (6.3)
尿路感染	4 (5.0)	5 (6.2)	3 (3.8)	2 (2.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
外陰部腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.3)
創傷感染	1 (1.3)	0	0	0

MedDRA version 25.1

発現例数 (%)

ARGX-113-1802及び/又はARGX-113-1902でバイアル製剤を1回以上又は1回分の一部が投与された患者

ARGX-113-1902: 2023年6月15日データカットオフ時点のデータ

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

バイアル製剤の臨床試験では、アナフィラキシー反応、Grade 3以上、重篤、死亡に至ったinjection reactionは報告されませんでした。

・ ARGX-113-1802及びARGX-113-1902(2023年6月15日データカットオフ)の安全性統合データセット¹⁸⁾

バイアル製剤が投与された全患者329例中85例(25.8%)にinjection reactionが認められました。

・ ARGX-113-1802及びARGX-113-1902(2023年6月15日データカットオフ)の日本人集団¹⁹⁾

ARGX-113-1802のステージA(非盲検)の日本人患者24例中2例(8.3%)にinjection reactionが認められました。

ARGX-113-1802のステージB(ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照)の日本人患者18例において、プラセボ群8例中1例(12.5%)にinjection reactionが認められました。

ARGX-113-1902の日本人患者16例中1例(6.3%)にinjection reactionが認められました。

エフガルチギモ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-113-1802及びARGX-113-1902(2023年6月15日データカットオフ)の安全性統合データセット¹⁸⁾

バイアル製剤が投与された全患者329例中77例(25.5%)に注射部位反応の有害事象が認められました。主な注射部位反応の有害事象は注射部位紅斑が41例(12.5%)、注射部位疼痛が17例(5.2%)でした。投与中止に至った注射部位反応の有害事象はバイアル製剤継続投与群1例(注射部位発疹)に報告されました。Grade 3以上、重篤、死亡に至った注射部位反応の有害事象は認められませんでした。

・ ARGX-113-1802及びARGX-113-1902(2023年6月15日データカットオフ)の日本人集団¹⁹⁾

ARGX-113-1802のステージA(非盲検)の日本人患者24例中、注射部位そう痒感が3例(12.5%)、注射部位紅斑、注射部位発疹が各2例(8.3%)、注射部位疼痛、注射部位反応が各1例(4.2%)認められました。

ARGX-113-1802のステージB(ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照)の日本人患者18例において、バイアル製剤群10例中、注射部位出血が1例(10.0%)認められました。

ARGX-113-1902の日本人患者16例中、注射部位疼痛、注射部位反応が各1例(6.3%)認められました。

Grade 3以上、重篤、投与中止、死亡に至った注射部位反応の有害事象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Ⅱ相試験（ARGX-113-1802）^{18,22-24}

18) 社内資料：有害事象の解析（2024年12月承認、CTD 2.7.4.2.1）[EFG90112]
22) 社内資料：第Ⅱ相試験（ARGX-113-1802試験）（2024年12月承認、CTD 2.7.6.1）[EFG90116]
23) 社内資料：1802試験（2024年12月承認、CTD 2.7.3.2.1）[EFG90110]
24) 社内資料：審査報告書（2024年12月承認）

試験概要

目的 成人CIDP患者に対する本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する

試験デザイン 第Ⅱ相、多段階、多施設共同（日本を含む22か国の146施設）
ステージA：非盲検
ステージB：ランダム化、治療中止、二重盲検、プラセボ対照

対象 ステージA：probable又はdefinite CIDPと診断された進行性又は再発性のCIDP患者322例（日本人24例）
ステージB：ステージAで臨床的改善のエビデンス（ECI）が確認された患者221例（日本人18例）

主な選択基準 ・18歳以上で、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society（EFNS/PNS）の診断基準（2010）に基づいてprobable又はdefinite CIDPと診断され、進行性又は再発性であった患者
・スクリーニング時点で、CIDP Disease Activity Status（CDAS）スコアが2点以上であった患者
・導入期間の初回来院時又はステージAのベースラインで、INCATスコアが2点以上であった患者
・以下のいずれかの治療状況を満たしている場合
ースクリーニング前6か月以内に、ステロイドパルス療法、プレドニゾン/prednisone^{注1)} 10mg/日換算量以下の経口副腎皮質ステロイド薬、又は免疫グロブリン療法（IVIg又はSCIg^{注2)}の治療を受けており、導入期間の初回来院時にこの治療法を中止する意思がある
ー未治療（過去にCIDPの治療歴がないか、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン療法（IVIg又はSCIg^{注2)}による治療をスクリーニング前6か月以上受けていない）

試験方法 導入期間：前治療を受けていた患者は治療を中断し、臨床的に意味のある悪化のエビデンスを示す必要があった。また、疾患活動性が認められる未治療の患者は、導入期間を経ずにステージAに参加可能とした。
ステージA：対象患者に本剤^{注3)}を週1回皮下投与した（12週間以内^{※1)}。
ステージB：対象患者を本剤^{注3)}群又はプラセボ^{※2)}群に1:1の比で無作為割付し、週1回皮下投与した（48週間以内^{※3)}。

評価項目 ステージA

【主要評価項目】

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

【副次評価項目】

・ステージA期間中に初めて臨床的改善のエビデンス（ECI）が確認されるまでの期間
・ステージAベースラインからの調整INCATスコアの変化量
・ステージAベースラインからのI-RODSスコアの変化量
・ステージAベースラインからの平均握力の変化量
・ステージAベースラインからのMRC合計スコアの変化量
・有害事象及び重篤な有害事象

ステージB

【主要評価項目】

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

【副次評価項目】

・ステージBベースラインからの調整INCATスコアの変化量
・ステージBベースラインからのI-RODSスコアの変化量
・ステージBベースラインからの平均握力の変化量
・ステージBベースラインからのMRC合計スコアの変化量
・有害事象及び重篤な有害事象

注1) prednisoneは本邦未承認である。

注2) 一部の副腎皮質ステロイド薬、IVIg及びSCIgはCIDPに対して本邦未承認である。

注3) ARGX-113-1802では2つの製剤が用いられ、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1,006.5mg及び12,200単位又は1,008mg及び11,200単位のいずれかが投与された。

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

※1 ステージAでは、連続する2回の来院時にECIが確認されるまで、本剤の週1回投与を4～12週間行った。12週目で初回のECIが確認され、1週間後に再度ECIを確認する場合に1週間の延長を可能とした。

※2 ステージBプラセボ群では、ボルヒアルロニダーゼのみを週1回皮下投与した。

※3 88件目の臨床的悪化（再発）のイベントが発現した時点で試験を終了した。

解析方法 ステージA

【主要評価項目】

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

【副次評価項目】

副次評価項目は記述統計量により要約した。

ステージB

【主要評価項目】

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

【副次評価項目】

副次評価項目は記述統計量により要約した。

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

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

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

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

MRC : Medical Research Council

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

患者背景

■ ステージAベースラインにおける患者背景

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

■ ステージBベースラインにおける患者背景

		本剤群		プラセボ群	
		全体集団 (N=111)	日本人集団 (N=10)	全体集団 (N=110)	日本人集団 (N=8)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	54.5 (13.2)	55.5 (10.6)	51.3 (14.5)	59.4 (11.5)
性別、例数(%)	男性	73 (65.8)	5 (50.0)	69 (62.7)	3
	女性	38 (34.2)	5 (50.0)	41 (37.3)	5
診断からの期間(年)	平均値(標準偏差)	3.7 (4.4)	4.2 (4.9)	3.8 (4.7)	7.2 (10.2)
CIDPの病型、例数(%)	典型的CIDP	97 (87.4)	10 (100)	95 (86.4)	7
	非典型的CIDP	14 (12.6)	0	15 (13.6)	1
	非対称型	6 (5.4)	0	7 (6.4)	0
	遠位優位型	7 (6.3)	0	7 (6.4)	1
	純粋運動型	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
CIDPの疾患経過、例数(%)	再発性	49 (44.1)	7 (70.0)	53 (48.2)	5
	進行性	62 (55.9)	3 (30.0)	57 (51.8)	3
CIDPの疾患活動性(CDAS)、 例数(%)	2-4	37 (33.3)	2 (20.0)	34 (30.9)	2
	5	74 (66.7)	8 (80.0)	76 (69.1)	6
CIDPの前治療歴、例数(%)	免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg)	49 (44.1)	8 (80.0)	47 (42.7)	3
	副腎皮質ステロイド薬	26 (23.4)	2 (20.0)	24 (21.8)	3
	未治療	36 (32.4)	0	39 (35.5)	2
CIDPの直近6ヵ月以内の前治療歴 (層別因子)、例数(%)	免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg)	48 (43.2)	8 (80.0)	48 (43.6)	3
	副腎皮質ステロイド薬	24 (21.6)	2 (20.0)	23 (20.9)	3
	未治療	39 (35.1)	0	39 (35.5)	2
ステージA期間中の調整INCAT スコア(層別因子)、例数(%)	ステージA期間中の調整INCAT スコアが1点以上減少	75 (67.6)	6 (60.0)	75 (68.2)	5
	ステージA期間中の調整INCAT スコアの減少なし	36 (32.4)	4 (40.0)	35 (31.8)	3
ステージBベースラインにおける INCATスコア(点)	平均値(標準偏差)	3.1 (1.5)	3.0 (2.4)	3.3 (1.6)	3.8 (1.8)
ステージBベースラインにおける I-RODSスコア(点)	平均値(標準偏差)	53.6 (17.9)	60.3 (22.3)	51.2 (15.4)	50.6 (12.0)
ステージBベースラインにおける 利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	54.9 (23.6)	55.4 (23.2)	58.0 (25.1)	58.3 (27.4)
ステージBベースラインにおける 非利き手の平均握力(kPa)	平均値(標準偏差)	55.4 (28.3)	53.2 (23.2)	56.7 (24.8)	61.0 (21.5)

プラセボ群の日本人例数10例未満のため(%)は記載していない。

CDAS : CIDP Disease Activity Status

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

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

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

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

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

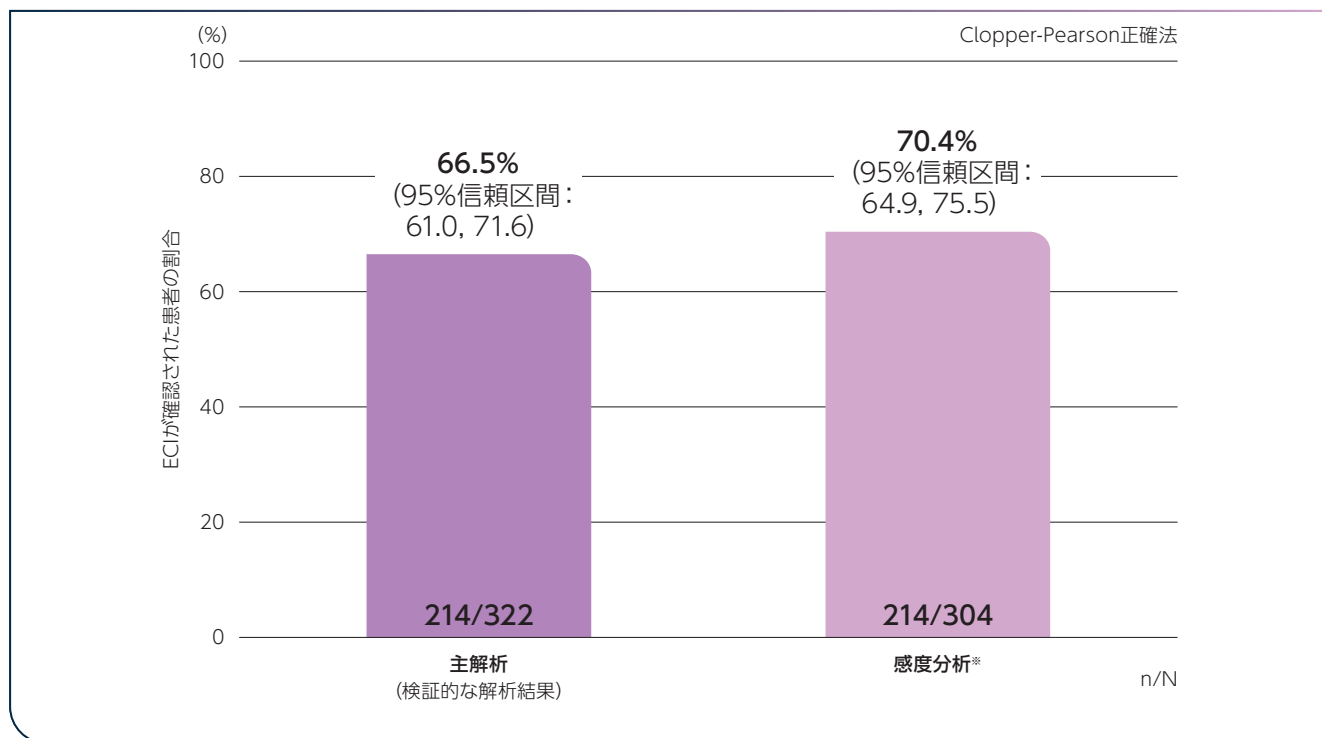
有効性

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

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

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

■ ステージA期間中にECIが確認された患者の割合



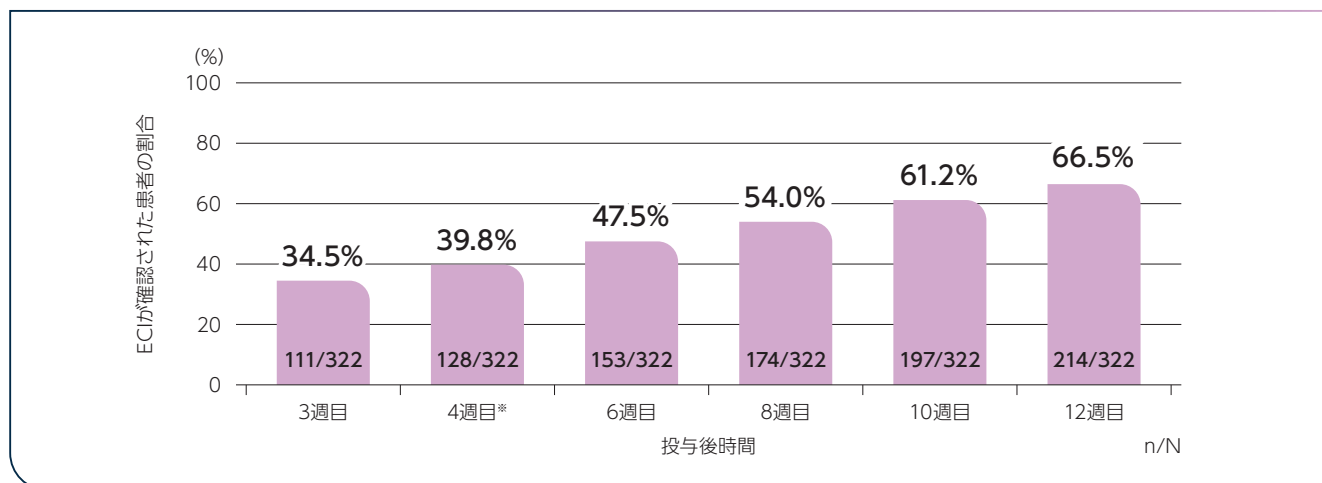
ステージA安全性解析対象集団

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

ステージA：副次評価項目 ステージA期間中に初めてECIが確認されるまでの期間

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

■ ステージA期間中にECIが確認された患者の割合の推移



ステージA安全性解析対象集団

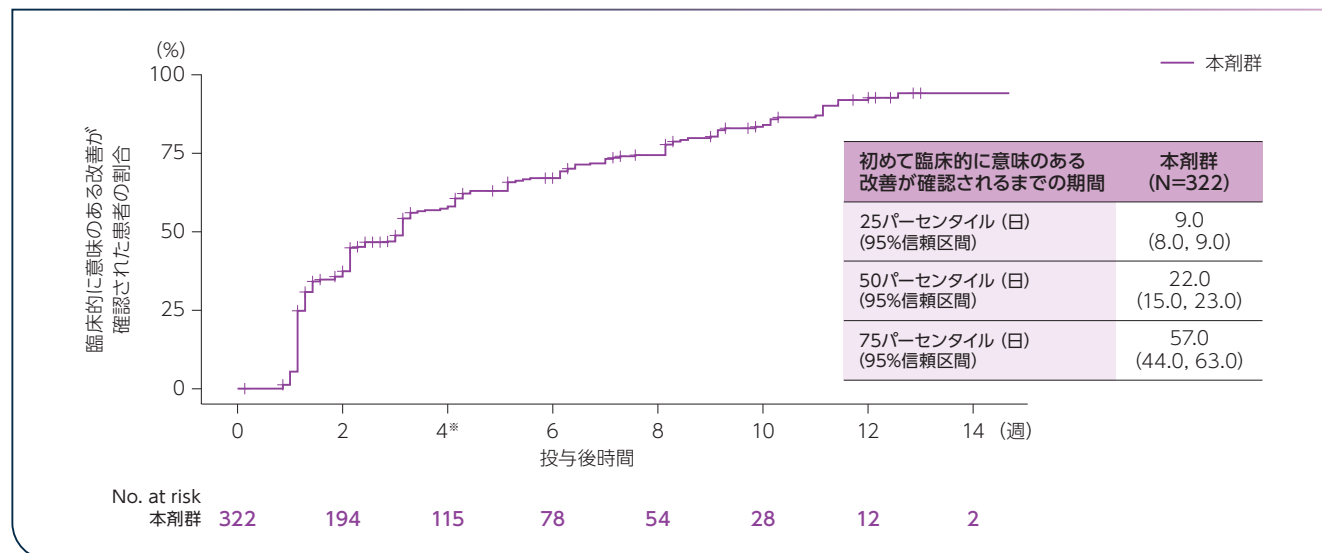
* 投与4週目からステージAからステージBに移行する患者が認められた。

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

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

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

■ ステージA期間中に初めて臨床的に意味のある改善が確認されるまでの期間



ステージA安全性解析対象集団

※ 投与4週目からステージAからステージBに移行する患者が認められた。

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

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

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

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

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

mITT集団

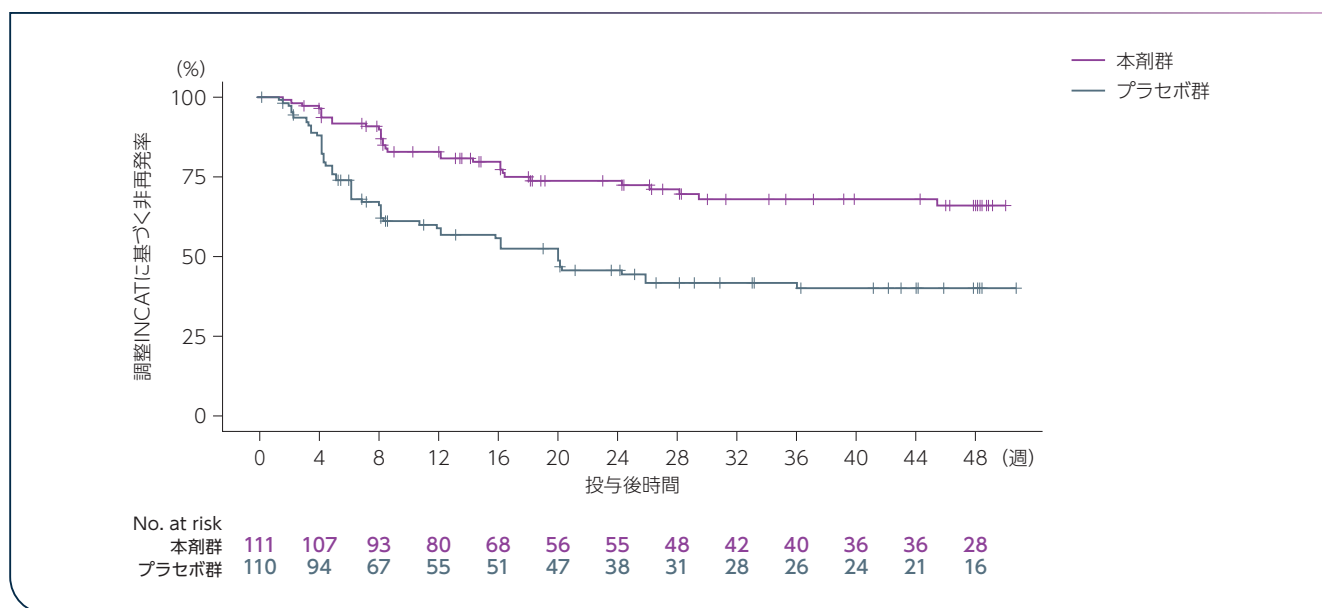
投与群を固定効果としたCox比例ハザードモデル

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

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

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

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



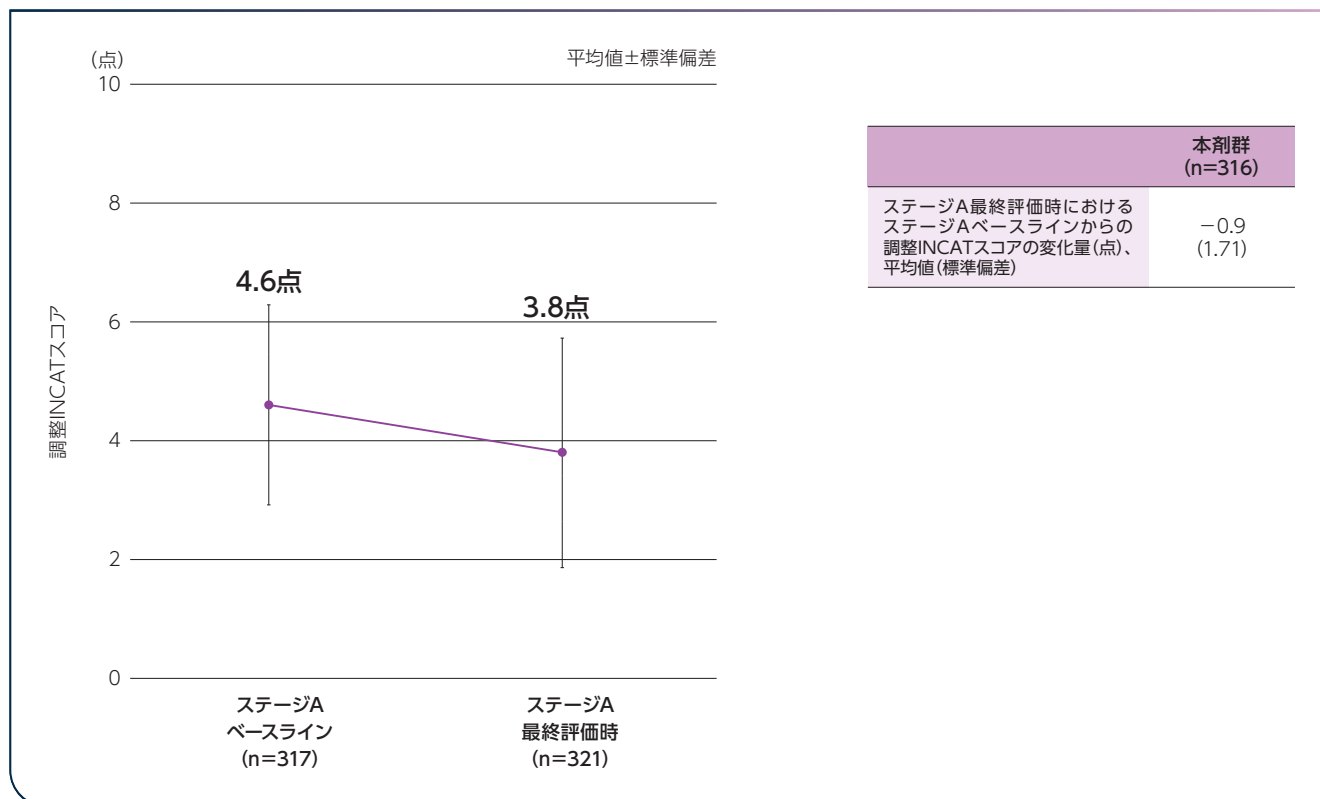
mITT集団

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

ステージA：副次評価項目 ステージAベースラインからの調整INCATスコアの変化量

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

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



ステージA安全性解析対象集団

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

上肢の障害

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

下肢の障害

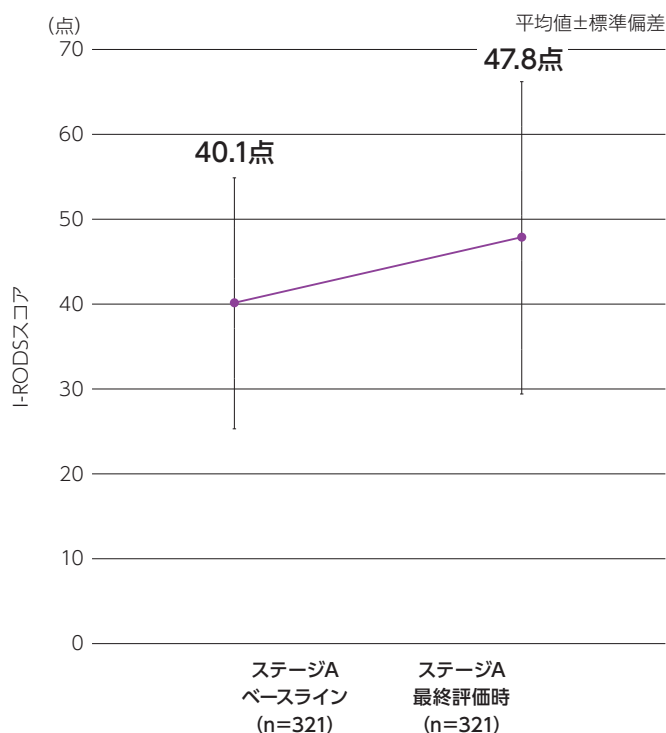
0：歩行障害はない、1：歩行障害がある。しかし戸外で独歩可能、2：戸外の歩行に日常的に片側のサポート（杖、松葉杖、1本の腕）を必要とする、3：戸外の歩行に日常的に両側のサポート（2本杖、2本の松葉杖、歩行補助器、2本の腕の支持）を必要とする、4：戸外の移動には日常的に車椅子が必要。しかし、助けがあれば立位や数歩の歩行が可能、5：移動は車椅子に限定され、助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

INCAT：Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

ステージA：副次評価項目 ステージAベースラインからのI-RODSスコアの変化量

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

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



本剤群 (n=320)	
ステージA最終評価時におけるステージAベースラインからのI-RODSスコアの変化量(点)、平均値(標準偏差)	7.7 (15.48)

ステージA安全性解析対象集団

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

評価項目（24項目）

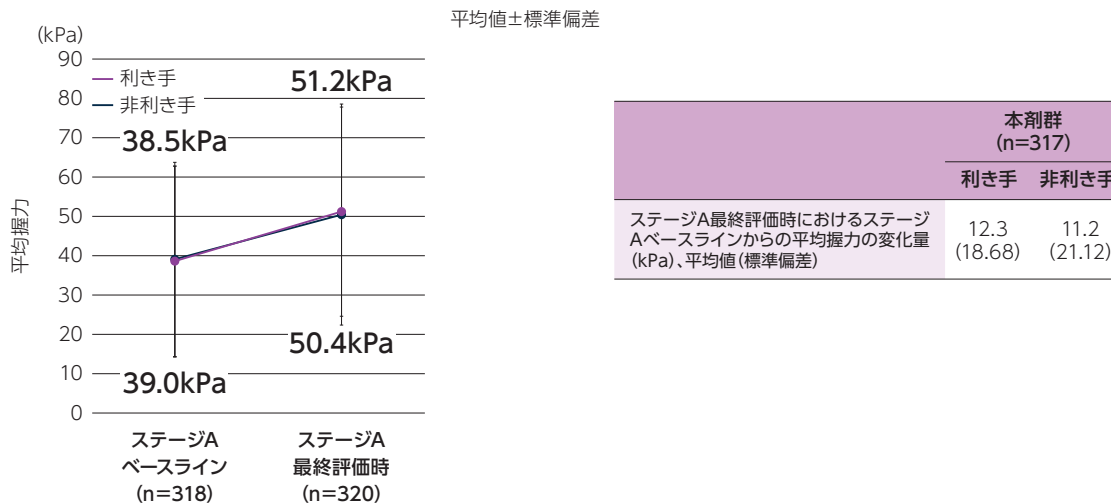
新聞/本を読む、食べる、自分の歯を磨く、上半身を洗う、トイレに座る、サンドイッチを作る、上半身の着衣、下半身を洗う、椅子を移動させる、錠のなかの鍵を回す、かかりつけ医へ通院、シャワーを浴びる、皿を洗う、ショッピングする、物をつかむ（ボールなど）、体をかがめて物をつかむ、階段一段を歩く、公共交通機関で移動する、歩いて障害物を避ける、1km未満の屋外歩行、「重たい物を運び」かつ「降ろせる」、ダンス、数時間の起立、走る

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

ステージA：副次評価項目 ステージAベースラインからの平均握力の変化量

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

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



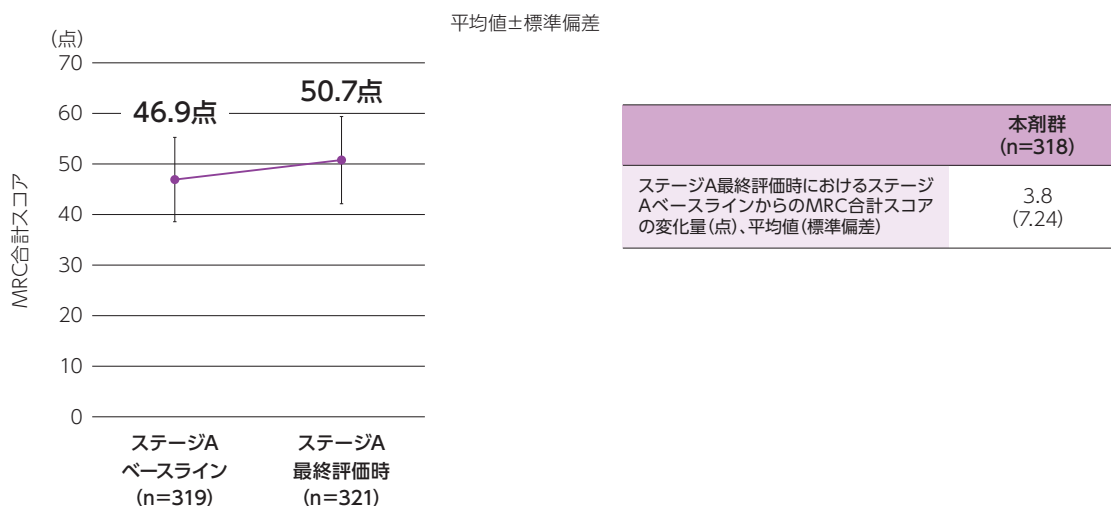
ステージA安全性解析対象集団

握力は、8～14kPa以上の上昇があった場合、有意な改善とされる。

ステージA：副次評価項目 ステージAベースラインからのMRC合計スコアの変化量

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

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



ステージA安全性解析対象集団

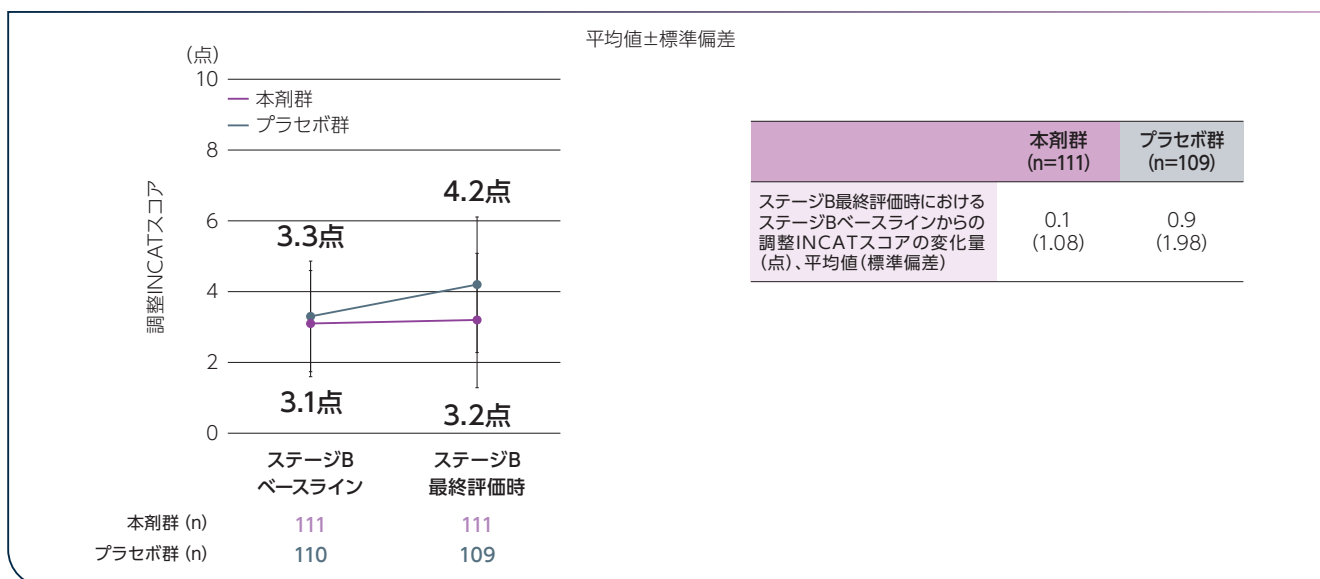
MRC合計スコアは、肩関節外転、肘関節屈曲、手関節背屈、股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈に関して、両側で筋力テストを行い、0～5点の6段階で評価する。合計点で評価する。正常は60点である。2～4点以上の改善があれば、臨床的に有意な改善としてよい。

MRC：Medical Research Council

ステージB：副次評価項目 ステージBベースラインからの調整INCATスコアの変化量

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

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



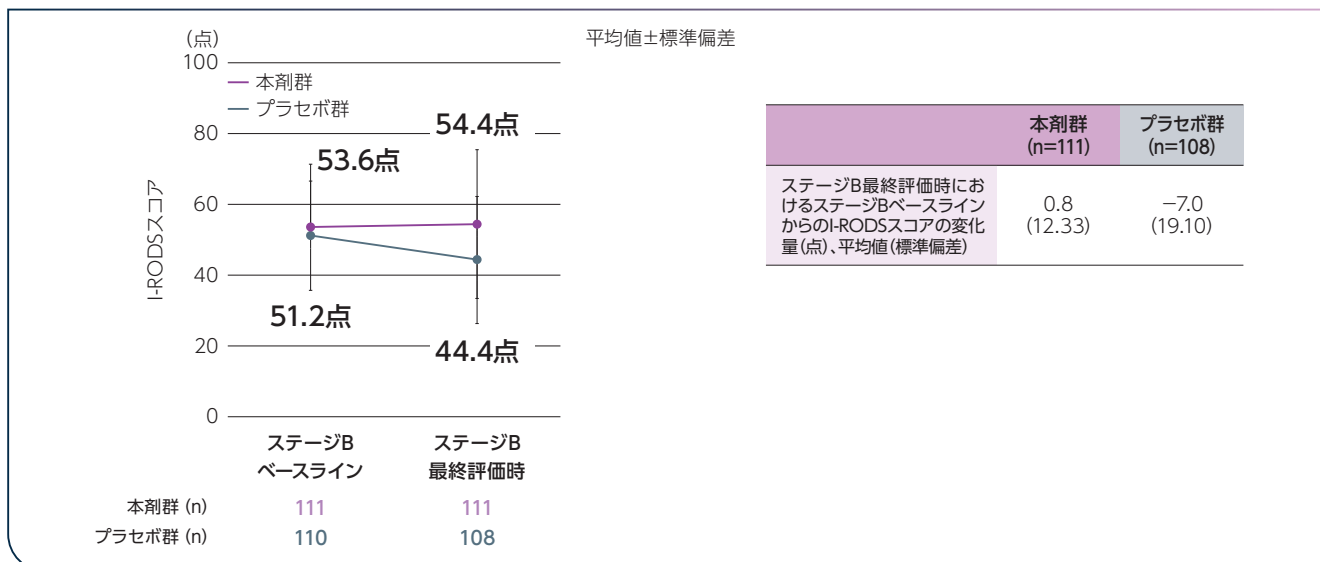
mITT集団

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

ステージB：副次評価項目 ステージBベースラインからのI-RODSスコアの変化量

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

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



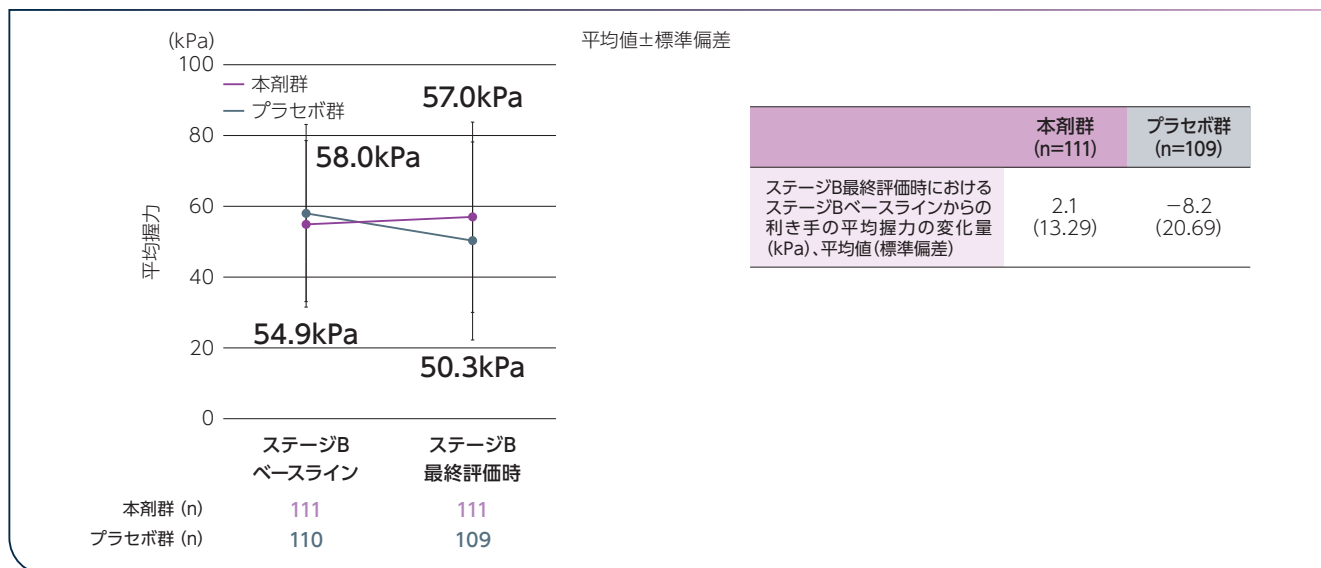
mITT集団

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

ステージB：副次評価項目 ステージBベースラインからの平均握力の変化量

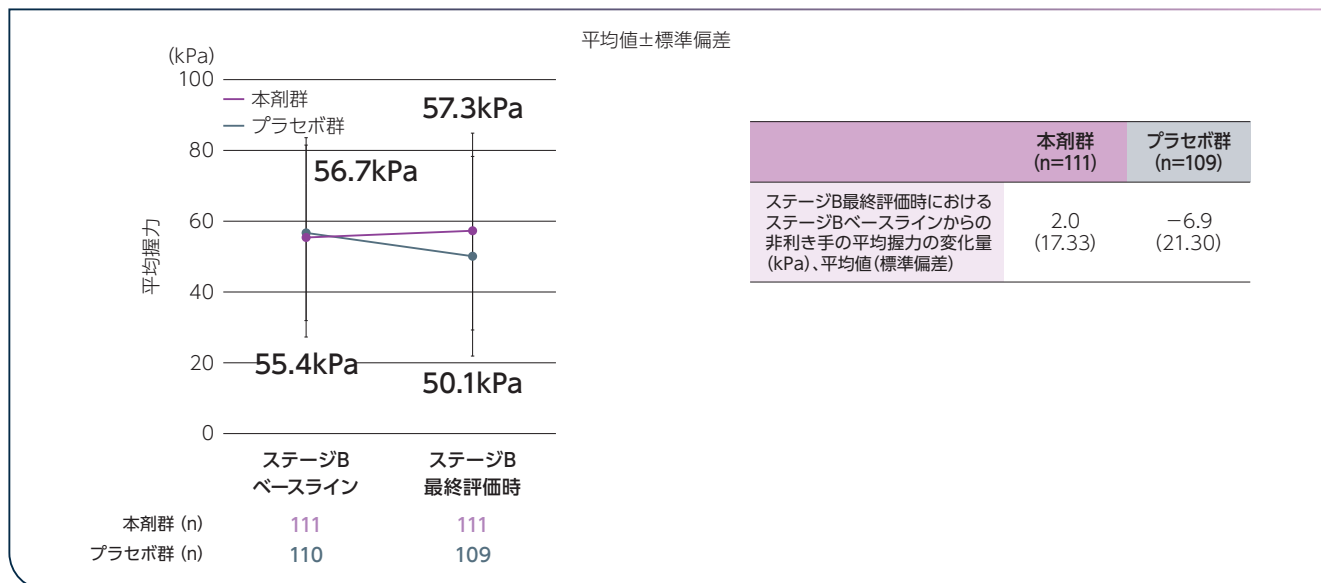
ステージB最終評価時におけるステージBベースラインからの平均握力の平均変化量（標準偏差）は、本剤群の利き手で2.1kPa（13.29）、非利き手で2.0kPa（17.33）、プラセボ群の利き手で-8.2kPa（20.69）、非利き手で-6.9kPa（21.30）でした。

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



mITT集団

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

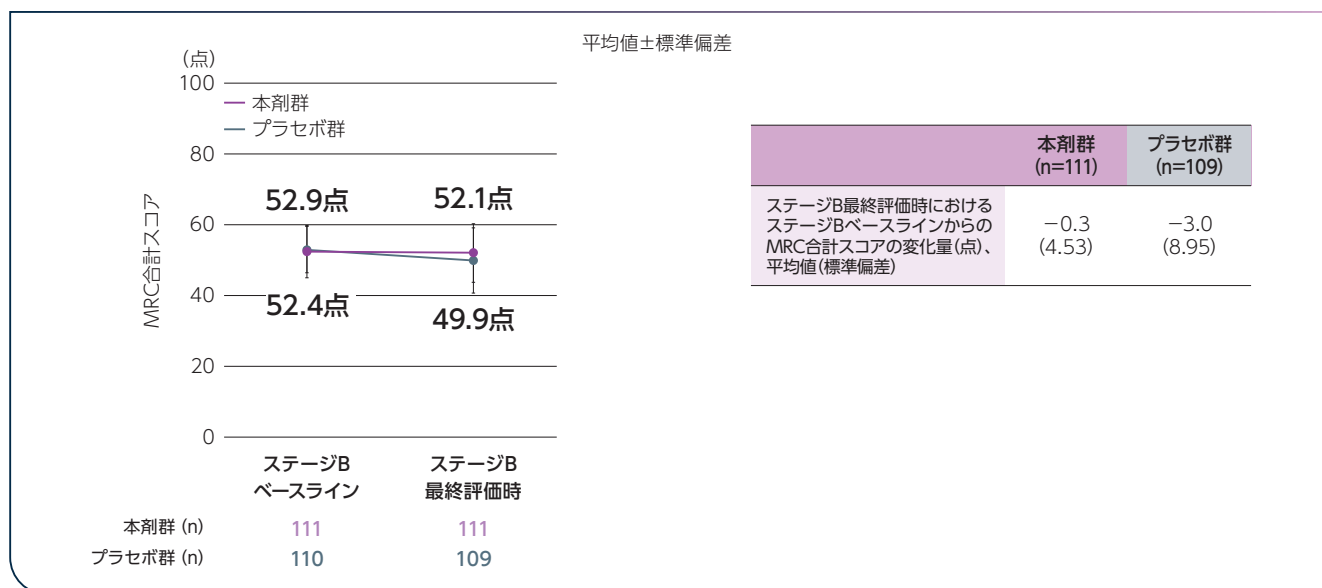


mITT集団

ステージB：副次評価項目 ステージBベースラインからのMRC合計スコアの変化量

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

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



mITT集団

MRC : Medical Research Council

事後解析

CIDPIは免疫介在性脱髄性末梢神経障害であるが、それぞれの病型において特異的な免疫学的機序を有し、治療反応性も異なると考えられていることから、病型別データを掲載する。

ステージA ステージAにおける典型的CIDP又は非典型的CIDP別の調整INCATスコアの変化量（事後解析） ＜部分集団解析＞

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

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

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

※1 n=263

※2 n=262

ステージA安全性解析対象集団

ステージB ステージBにおける典型的CIDP又は非典型的CIDP別の調整INCATスコアの変化量（事後解析） ＜部分集団解析＞

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

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

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

※ n=94

mITT集団

安全性

ステージA

- 有害事象は322例中204例 (63.4%) に認められました。主な有害事象は、注射部位紅斑が33例 (10.2%)、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが17例 (5.3%)、頭痛が16例 (5.0%)、注射部位疼痛が15例 (4.7%)、注射部位発疹、上気道感染、発疹が各11例 (3.4%) でした。
- 重篤な有害事象は21例 (6.5%) に認められ、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが14例、COVID-19、心停止・COVID-19の疑い、COVID-19肺炎、尿路結石、四肢不全麻痺、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、皮膚有棘細胞癌が各1例でした。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが2例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、皮膚有棘細胞癌が各1例でした。
- 投与中止に至った有害事象は22例 (慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが15例、COVID-19、心停止、そう痒症、COVID-19肺炎、四肢不全麻痺、筋力低下、注射部位発疹が各1例) に認められました。
- 死亡例はステージA期間中に2例 (心停止、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが各1例) に認められました。いずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されました。
- 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44例 (13.7%) に認められ、2例以上の有害事象は上気道感染が11例 (3.4%)、COVID-19が7例 (2.2%)、上咽頭炎、尿路感染が各5例 (1.6%)、胃腸炎が3例 (0.9%)、インフルエンザ、COVID-19の疑い、歯感染が各2例 (0.6%) でした。
- 副作用は101例 (31.4%) に認められました。2例以上の副作用は、注射部位紅斑が32例 (9.9%)、注射部位疼痛が14例 (4.3%)、注射部位発疹が11例 (3.4%)、頭痛が9例 (2.8%)、注射部位腫脹が6例 (1.9%)、注射部位そう痒感、注射部位反応が各5例 (1.6%)、関節痛、筋肉痛、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、発疹が各4例 (1.2%)、下痢、悪心、上気道感染、血中トリグリセリド増加が各3例 (0.9%)、疲労、注射部位内出血、尿路感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低比重リポ蛋白増加、四肢痛、口腔咽頭痛、そう痒症が各2例 (0.6%) でした。

ステージB

- 有害事象は本剤群111例中71例 (64.0%)、プラセボ群110例中62例 (56.4%) に認められました。主な有害事象は、本剤群ではCOVID-19が19例 (17.1%)、注射部位内出血、注射部位紅斑が各6例 (5.4%)、上咽頭炎が5例 (4.5%)、関節痛、頭痛が各4例 (3.6%) であり、プラセボ群ではCOVID-19が14例 (12.7%)、上気道感染が11例 (10.0%)、関節痛が5例 (4.5%)、発熱、肺炎、四肢痛が各4例 (3.6%) でした。
- 重篤な有害事象は本剤群で6例 (5.4%)、プラセボ群で6例 (5.5%) に認められ、本剤群では前立腺癌、移行上皮癌・尿道狭窄・膀胱ポリープ、胆石症、足骨折、脳振盪、COVID-19肺炎が各1例、プラセボ群では片耳難聴、虫垂炎、脂肪腫、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、肺炎・脱水、膜性糸球体腎炎が各1例でした。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、本剤群では認められず、プラセボ群では片耳難聴、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、肺炎、膜性糸球体腎炎が各1例でした。
- 投与中止に至った有害事象は本剤群で3例 (前立腺癌、移行上皮癌、COVID-19肺炎が各1例)、プラセボ群で1例 (肺炎が1例) に認められました。
- 死亡例はステージB期間中に本剤群では認められず、プラセボ群で1例 (肺炎) に認められました。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されました。
- 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、本剤群で35例 (31.5%)、プラセボ群で37例 (33.6%) に認められ、2例以上の有害事象は、本剤群ではCOVID-19が19例 (17.1%)、上咽頭炎が5例 (4.5%)、上気道感染、尿路感染が各2例 (1.8%)、プラセボ群ではCOVID-19が14例 (12.7%)、上気道感染が11例 (10.0%)、肺炎が4例 (3.6%)、上咽頭炎が3例 (2.7%)、尿路感染が2例 (1.8%) でした。
- 副作用は本剤群で27例 (24.3%)、プラセボ群で22例 (20.0%) に認められました。2例以上の副作用は、本剤群では注射部位紅斑が6例 (5.4%)、注射部位内出血が3例 (2.7%)、注射部位疼痛、上気道感染、頭痛、発疹が各2例 (1.8%)、プラセボ群では肺炎、上気道感染、血中尿酸増加、筋痙縮、四肢痛が各2例 (1.8%) でした。

(2) 国際共同第Ⅱ相継続投与試験 (ARGX-113-1902) ^{18,24-26)}

18) 社内資料：有害事象の解析 (2024年12月承認、CTD 2.7.4.2.1) [EFG90112]

24) 社内資料：審査報告書 (2024年12月承認)

25) 社内資料：第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1902試験) (2024年12月承認、CTD 2.7.6.2) [EFG90117]

26) 社内資料：1902試験 (中間解析1) (2024年12月承認、CTD 2.7.3.2.2) [EFG90111]

試験概要

本試験は実施中である。試験の概要、安全性及び有効性の結果は2023年6月15日 (中間解析1) 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2023年4月14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 成人CIDP患者に対する本剤の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する

試験デザイン 第Ⅱ相、ARGX-113-1802の継続投与、長期、単群、非盲検、多施設共同 (日本を含む22か国の125施設)

対象 ARGX-113-1802に参加し、継続投与試験に移行したCIDP患者228例^{*1} (日本人16例)
(ARGX-118-1802終了時のフェーズ又は投与群 導入期間/ステージA群^{*2}: 29例、ステージB本剤群: 99例、ステージBプラセボ群: 100例)

主な選択基準 ARGX-113-1802に参加し、治験薬投与を中止しなかった成人CIDP患者は、本試験に移行可能とした

試験方法 本剤^{注)}を週1回皮下投与した。
任意参加のサブスタディでは、本試験で週1回投与を24週間以上完了し、12週以上臨床状態が安定している患者には、本剤を2週に1回の頻度で投与することができ、また、2週に1回の頻度で24週間以上臨床状態が安定している場合は3週に1回の頻度で投与することができることとした。
本剤は、治療期間 (最長48週の治療サイクルと定義) ごとに投与され、患者は自国での販売承認から2年後、又は本剤がCIDP患者向けに市販される、投与継続プログラムを通じて入手可能となるかのいずれかが最初に実現するまで、本試験での新たな治療期間を開始することができ、本剤の投与を継続することが許容された。

評価項目【主要評価項目】

・有害事象及び重篤な有害事象

解析方法 主要評価項目は記述統計量により要約した。

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

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

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

※2 導入期間又はステージA実施中にARGX-113-1802が終了し、ARGX-113-1902に移行した群

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

患者背景

■ 患者背景及びベースラインの疾患特性

		ARGX-113-1802の終了時のフェーズ又は投与群			全体集団 (N=228)
		導入期間/ ステージA群 (N=29)	ステージB 本剤群 (N=99)	ステージB プラセボ群 (N=100)	
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	55.8 (15.4)	54.3 (12.9)	51.3 (14.8)	53.2 (14.1)
性別、例数(%)	男性	18 (62.1)	61 (61.6)	63 (63.0)	142 (62.3)
	女性	11 (37.9)	38 (38.4)	37 (37.0)	86 (37.7)
診断からの期間(年)	平均値(標準偏差)	7.70 (9.8)	4.51 (4.5)	4.42 (4.6)	4.88 (5.6)
CIDPの診断、例数(%)	典型的CIDP	26 (89.7)	87 (87.9)	86 (86.0)	199 (87.3)
	非典型的CIDP	3 (10.3)	12 (12.1)	14 (14.0)	29 (12.7)
	非対称型	1 (3.4)	5 (5.1)	7 (7.0)	13 (5.7)
	遠位優位型	1 (3.4)	6 (6.1)	6 (6.0)	13 (5.7)
	純粋運動型	1 (3.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.3)
CIDPの疾患経過、例数(%)	再発性	13 (44.8)	45 (45.5)	48 (48.0)	106 (46.5)
	進行性	16 (55.2)	54 (54.5)	52 (52.0)	122 (53.5)
CIDPの疾患活動性(CDAS)、 例数(%)	2B-4	16 (55.2)	34 (34.3)	27 (27.0)	77 (33.8)
	5	13 (44.8)	65 (65.7)	73 (73.0)	151 (66.2)
CIDPの前治療歴、例数(%)	免疫グロブリン療法 (IVIg又はSCIg)	14 (48.3)	46 (46.5)	44 (44.0)	104 (45.6)
	副腎皮質ステロイド薬	6 (20.7)	23 (23.2)	22 (22.0)	51 (22.4)
	未治療	9 (31.0)	30 (30.3)	34 (34.0)	73 (32.0)
ステージAベースラインに おけるINCATスコア(点)	平均値(標準偏差)	4.2 (2.0) n=28	4.4 (1.6) n=98	4.6 (1.6) n=100	4.5 (1.6) n=226
ステージAベースラインに おけるI-RODSスコア(点)	平均値(標準偏差)	47.7 (20.3) n=29	41.1 (15.3) n=99	39.5 (13.4) n=99	41.2 (15.4) n=227
ステージAベースラインに おける利き手の平均握力 (kPa)	平均値(標準偏差)	39.3 (26.3) n=28	37.3 (23.1) n=99	40.7 (23.5) n=100	39.0 (23.6) n=227
ステージAベースラインに おける非利き手の平均握力 (kPa)	平均値(標準偏差)	39.9 (26.7) n=28	37.9 (24.6) n=99	40.5 (23.7) n=100	39.3 (24.4) n=227
日本人患者、例数(%)		1 (3.4)	8 (8.1)	7 (7.0)	16 (7.0)

CDAS : CIDP Disease Activity Status

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

INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

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

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

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

安全性(2023年6月15日データカットオフ時点)

- 有害事象は全体集団で228例中131例(57.5%)に認められました。主な有害事象は、COVID-19が31例(13.6%)、上気道感染が14例(6.1%)、転倒が10例(4.4%)、頭痛が8例(3.5%)、注射部位紅斑、上咽頭炎、尿路感染が各7例(3.1%)でした。
- 重篤な有害事象は全体集団で21例(9.2%)に認められ、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが5例、転倒・挫傷、急性腎障害・尿路感染、肺炎、COVID-19・気管狭窄・創傷感染、COVID-19・無力症・転倒、事故・胸骨骨折・肋骨骨折・外傷性血腫、脳神経障害・痙攣発作、肝機能異常、鼠径ヘルニア、橈骨骨折、COVID-19・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・心筋症、下肢骨折、心房細動、リンパ節炎、不安定狭心症、良性前立腺肥大症が各1例でした。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、尿路感染、リンパ節炎が各1例でした。
- 投与中止に至った有害事象は全体集団で9例(慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが4例、COVID-19、無力症・眼運動障害、脳神経障害、肝機能異常、リンパ節炎が各1例)に認められました。
- 死亡例はARGX-113-1802ステージBのプラセボ群から移行した1例(慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー)に認められました。本事象は、治験担当医師により本剤との因果関係が否定できないと判断されました。
- 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、全体集団で73例(32.0%)に認められ、2例以上の有害事象はCOVID-19が31例(13.6%)、上気道感染が14例(6.1%)、上咽頭炎、尿路感染が各7例(3.1%)、インフルエンザ、気道感染が各4例(1.8%)、副鼻腔炎、歯感染が各2例(0.9%)でした。
- 副作用は、全体集団で54例(23.7%)に認められました。2例以上の副作用は、上気道感染が8例(3.5%)、注射部位紅斑が7例(3.1%)、注射部位内出血、注射部位そう痒感が各5例(2.2%)、COVID-19、頭痛が各4例(1.8%)、注射部位血腫、尿路感染、発疹が各3例(1.3%)、注射部位反応、注射部位腫脹、気道感染、血中クレアチニン減少、腎クレアチニン・クリアランス増加が各2例(0.9%)でした。

(3)日本人・外国人別の有害事象一覧

■ 国際共同第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1802) のステージA

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)^{18,22,27)}

	日本人集団 (N=24)	外国人集団 (N=298)	全体集団 (N=322)
すべての有害事象	15 (62.5)	189 (63.4)	204 (63.4)
重篤な有害事象	0	21 (7.0)	21 (6.5)
グレード3以上の有害事象	1 (4.2)	24 (8.1)	25 (7.8)
特に注目すべき有害事象 ^{a)}	0	44 (14.8)	44 (13.7)
注射に伴う反応 (IRR) ^{b)}	2 (8.3)	62 (20.8)	64 (19.9)
注射部位反応 (局所性ISR) ^{c)}	6 (25.0)	56 (18.8)	62 (19.3)
死亡	0	2 (0.7)	2 (0.6)
投与中止に至った有害事象	0	22 (7.4)	22 (6.8)
日本人集団で認められた有害事象 (基本語)			
便秘	1 (4.2)	3 (1.0)	4 (1.2)
歯不快感	1 (4.2)	0	1 (0.3)
嘔吐	1 (4.2)	0	1 (0.3)
注射部位紅斑	2 (8.3)	31 (10.4)	33 (10.2)
注射部位疼痛	1 (4.2)	14 (4.7)	15 (4.7)
注射部位そう痒感	3 (12.5)	2 (0.7)	5 (1.6)
注射部位発疹	2 (8.3)	9 (3.0)	11 (3.4)
注射部位反応	1 (4.2)	4 (1.3)	5 (1.6)
肝機能異常	1 (4.2)	3 (1.0)	4 (1.2)
骨挫傷	1 (4.2)	0	1 (0.3)
挫傷	1 (4.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
肝酵素異常	1 (4.2)	0	1 (0.3)
関節炎	1 (4.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
背部痛	1 (4.2)	6 (2.0)	7 (2.2)
筋肉痛	1 (4.2)	5 (1.7)	6 (1.9)
頭痛	2 (8.3)	14 (4.7)	16 (5.0)
失神寸前の状態	1 (4.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
不眠症	1 (4.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
皮膚炎	1 (4.2)	0	1 (0.3)
湿疹	1 (4.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
汗疹	1 (4.2)	0	1 (0.3)

MedDRA version 25.1

発現例数 (%)

IRR: injection-related reactions, ISR: Injection site reactions

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」として定義した。

b) 注射に伴う反応 (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な場合は2日以内に発生した事象と定義した。

c) 注射部位反応 (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。

■ 国際共同第Ⅱ相試験 (ARGX-113-1802) のステージB

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)^{18,22,27)}

	本剤群		プラセボ群	
	日本人集団 (N=10)	外国人集団 (N=101)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=102)
すべての有害事象	3 (30.0)	68 (67.3)	4 (50.0)	58 (56.9)
重篤な有害事象	0	6 (5.9)	1 (12.5)	5 (4.9)
グレード3以上の有害事象	0	7 (6.9)	1 (12.5)	6 (5.9)
特に注目すべき有害事象 ^{a)}	2 (20.0)	33 (32.7)	3 (37.5)	34 (33.3)
注射に伴う反応 (IRR) ^{b)}	0	11 (10.9)	1 (12.5)	5 (4.9)
注射部位反応 (局所性ISR) ^{c)}	1 (10.0)	15 (14.9)	0	7 (6.9)
死亡	0	0	0	1 (1.0)
投与中止に至った有害事象	0	3 (3.0)	0	1 (1.0)
日本人集団で認められた有害事象 (基本語)				
消化不良	1 (10.0)	0	0	0
注射部位出血	1 (10.0)	0	0	0
COVID-19	1 (10.0)	18 (17.8)	2 (25.0)	12 (11.8)
中耳炎	1 (10.0)	0	0	0
咽頭炎	0	1 (1.0)	1 (12.5)	0
肺炎	0	1 (1.0)	1 (12.5)	3 (2.9)
白癬感染	0	0	1 (12.5)	0
足骨折	1 (10.0)	1 (1.0)	0	0
体重増加	1 (10.0)	0	0	1 (1.0)
脱水	0	0	1 (12.5)	0
関節痛	1 (10.0)	3 (3.0)	0	5 (4.9)
関節炎	0	0	1 (12.5)	0
本態性振戦	0	0	1 (12.5)	0
咳嗽	1 (10.0)	1 (1.0)	0	0
発疹	0	2 (2.0)	1 (12.5)	0

MedDRA version 25.1

発現例数 (%)

IRR : injection-related reactions, ISR : Injection site reactions

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」として定義した。

b) 注射に伴う反応 (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な場合は2日以内に発生した事象と定義した。

c) 注射部位反応 (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。

国際共同第II相継続投与試験 (ARGX-113-1902)

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)^{18,25,27)}

	ARGX-113-1802の終了時のフェーズ又は投与群					
	導入期間/ステージA群 (N=29)		ステージB本剤群 (N=99)		ステージBプラセボ群 (N=100)	
	日本人集団 (N=1)	外国人集団 (N=28)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=91)	日本人集団 (N=7)	外国人集団 (N=93)
すべての有害事象	1 (100)	13 (46.4)	3 (37.5)	45 (49.5)	4 (57.1)	65 (69.9)
重篤な有害事象	0	2 (7.1)	0	8 (8.8)	0	11 (11.8)
グレード3以上の有害事象	0	3 (10.7)	0	7 (7.7)	0	15 (16.1)
特に注目すべき有害事象 ^{a)}	1 (100)	4 (14.3)	2 (25.0)	26 (28.6)	3 (42.9)	37 (39.8)
注射に伴う反応 (IRR) ^{b)}	1 (100)	1 (3.6)	0	8 (8.8)	0	10 (10.8)
注射部位反応 (局所性ISR) ^{c)}	1 (100)	2 (7.1)	0	4 (4.4)	1 (14.3)	14 (15.1)
死亡	0	0	0	0	0	1 (1.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (1.1)	0	8 (8.6)
日本人集団で認められた有害事象 (基本語)						
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (2.2)
注射部位疼痛	1 (100)	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
COVID-19	0	2 (7.1)	1 (12.5)	12 (13.2)	0	16 (17.2)
膀胱炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	3 (3.3)	2 (28.6)	2 (2.2)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
扁桃炎	1 (100)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (100)	1 (3.6)	0	4 (4.4)	1 (14.3)	7 (7.5)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (14.3)	3 (3.2)
関節痛	0	0	0	2 (2.2)	1 (14.3)	3 (3.2)
背部痛	0	0	0	1 (1.1)	1 (14.3)	2 (2.2)
頭痛	1 (100)	1 (3.6)	0	3 (3.3)	0	3 (3.2)
不眠症	0	0	0	1 (1.1)	1 (14.3)	1 (1.1)

発現例数 (%)

MedDRA version 25.1

ARGX-113-1902 : 2023年6月15日データカットオフ時点のデータ

IRR : injection-related reactions、ISR : Injection site reactions

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」として定義した。

b) 注射に伴う反応 (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な場合は2日以内に発生した事象と定義した。

c) 注射部位反応 (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Ⅱ相試験 (ARGX-113-1802) のステージA

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⁾

	本剤群 (N=322)
因果関係が否定できない有害事象	101 (31.4)
心臓障害	1 (0.3)
狭心症	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.3)
胃腸障害	5 (1.6)
下痢	3 (0.9)
悪心	3 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (18.6)
疲労	2 (0.6)
注射部位内出血	2 (0.6)
注射部位不快感	1 (0.3)
注射部位湿疹	1 (0.3)
注射部位紅斑	32 (9.9)
注射部位血腫	1 (0.3)
注射部位疼痛	14 (4.3)
注射部位知覚異常	1 (0.3)
注射部位そう痒感	5 (1.6)
注射部位発疹	11 (3.4)
注射部位反応	5 (1.6)
注射部位腫脹	6 (1.9)
倦怠感	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	8 (2.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)
上咽頭炎	1 (0.3)
上気道感染	3 (0.9)
尿路感染	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)
臨床検査	12 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
アルブミン・グロブリン比増加	1 (0.3)
アポリポ蛋白B減少	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中アルブミン増加	1 (0.3)
血中コレステロール減少	1 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	3 (0.9)
尿中血陽性	1 (0.3)
二酸化炭素減少	1 (0.3)
遊離脂肪酸増加	1 (0.3)
グロブリン増加	1 (0.3)
肝酵素異常	1 (0.3)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)
リンパ球数増加	1 (0.3)
平均血小板容積減少	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)
非高比重リポ蛋白コレステロール増加	1 (0.3)
尿pH低下	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)

	本剤群 (N=322)
代謝および栄養障害	2 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3.4)
関節痛	4 (1.2)
関節炎	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)
筋肉痛	4 (1.2)
四肢痛	2 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)
神経系障害	17 (5.3)
灼熱感	1 (0.3)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	4 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.3)
頭痛	9 (2.8)
感覚鈍麻	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)
味覚障害	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)
短時間睡眠	1 (0.3)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
血尿	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.6)
咳嗽	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (0.6)
喘鳴	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (2.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
そう痒症	2 (0.6)
発疹	4 (1.2)
皮膚灼熱感	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)

MedDRA version 25.1

発現例数 (%)

■ 国際共同第II相試験 (ARGX-113-1802) のステージB

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⁾

	本剤群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)
因果関係が否定できない有害事象	27 (24.3)	22 (20.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.8)
貧血	0	1 (0.9)
好塩基球増加症	0	1 (0.9)
心臓障害	0	2 (1.8)
不整脈	0	1 (0.9)
動悸	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	0	1 (0.9)
片耳難聴	0	1 (0.9)
眼障害	1 (0.9)	2 (1.8)
眼瞼炎	1 (0.9)	1 (0.9)
眼そう痒症	0	1 (0.9)
胃腸障害	3 (2.7)	2 (1.8)
腹部膨満	1 (0.9)	0
便秘	0	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)	0
悪心	1 (0.9)	1 (0.9)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (11.7)	5 (4.5)
悪寒	0	1 (0.9)
注射部位内出血	3 (2.7)	1 (0.9)
注射部位皮膚炎	1 (0.9)	0
注射部位紅斑	6 (5.4)	0
注射部位刺激感	1 (0.9)	0
注射部位疼痛	2 (1.8)	1 (0.9)
注射部位そう痒感	1 (0.9)	0
注射部位発疹	0	1 (0.9)
注射部位反応	1 (0.9)	1 (0.9)
注射部位痂皮	0	1 (0.9)
発熱	0	1 (0.9)
腫脹	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	6 (5.4)	7 (6.4)
蜂巣炎	1 (0.9)	0
結膜炎	0	1 (0.9)
COVID-19	1 (0.9)	1 (0.9)
带状疱疹	1 (0.9)	0
上咽頭炎	1 (0.9)	0
肺炎	0	2 (1.8)
皮膚感染	0	1 (0.9)
上気道感染	2 (1.8)	2 (1.8)
尿路感染	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)
関節損傷	0	1 (0.9)
臨床検査	1 (0.9)	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
アポリipoprotein A-I減少	0	1 (0.9)
血中クレアチニン減少	1 (0.9)	1 (0.9)
血中尿酸増加	0	2 (1.8)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.9)
血小板数増加	0	1 (0.9)
尿蛋白	0	1 (0.9)
尿潜血	0	1 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (0.9)
体重減少	0	1 (0.9)

	本剤群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)
代謝および栄養障害	0	2 (1.8)
食欲減退	0	1 (0.9)
糖尿病	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	6 (5.5)
関節炎	0	1 (0.9)
側腹部痛	0	1 (0.9)
四肢不快感	1 (0.9)	0
筋痙攣	0	2 (1.8)
筋力低下	0	1 (0.9)
筋骨格硬直	0	1 (0.9)
四肢痛	0	2 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.9)	0
脂肪腫	1 (0.9)	0
神経系障害	3 (2.7)	2 (1.8)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	2 (1.8)	0
錯覚	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)
膜性糸球体腎炎	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8)	2 (1.8)
呼吸困難	0	1 (0.9)
鼻閉	1 (0.9)	0
口腔咽頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻漏	0	1 (0.9)
副鼻腔痛	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.4)	3 (2.7)
湿疹	1 (0.9)	0
紅斑	0	1 (0.9)
多汗症	0	1 (0.9)
寝汗	0	1 (0.9)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0
そう痒症	1 (0.9)	0
乾癬	0	1 (0.9)
発疹	2 (1.8)	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.9)	0

MedDRA version 25.1

発現例数 (%)

■ 国際共同第Ⅱ相継続投与試験 (ARGX-113-1902)

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)²⁵⁾

	ARGX-113-1802の終了時のフェーズ又は投与群		
	導入期間/ステージA群 (N=29)	ステージB本剤群 (N=99)	ステージBプラセボ群 (N=100)
因果関係が否定できない有害事象	5 (17.2)	17 (17.2)	32 (32.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.0)
リンパ節炎	0	0	1 (1.0)
リンパ節症	0	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)
腹部膨満	0	0	1 (1.0)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	5 (5.1)	15 (15.0)
投与部位紅斑	0	0	1 (1.0)
疲労	0	0	1 (1.0)
注射部位内出血	1 (3.4)	2 (2.0)	2 (2.0)
注射部位紅斑	0	2 (2.0)	5 (5.0)
注射部位血腫	1 (3.4)	0	2 (2.0)
注射部位疼痛	1 (3.4)	0	0
注射部位そう痒感	0	1 (1.0)	4 (4.0)
注射部位発疹	0	0	1 (1.0)
注射部位反応	0	0	2 (2.0)
注射部位腫脹	0	0	2 (2.0)
治療反応性の消失	0	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	0	7 (7.1)	11 (11.0)
気管支炎	0	1 (1.0)	0
蜂巣炎	0	0	1 (1.0)
COVID-19	0	3 (3.0)	1 (1.0)
リンパ管炎	0	0	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.0)
爪囲炎	0	0	1 (1.0)
気道感染	0	1 (1.0)	1 (1.0)
菌感染	0	0	1 (1.0)
上気道感染	0	3 (3.0)	5 (5.0)
尿路感染	0	1 (1.0)	2 (2.0)
臨床検査	0	1 (1.0)	6 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0
アポリポ蛋白B減少	0	0	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.0)
血中コレステロール増加	0	1 (1.0)	0
血中クレアチニン減少	0	0	2 (2.0)
尿中血陽性	0	0	1 (1.0)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (1.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	2 (2.0)
心電図QT延長	0	0	1 (1.0)
血小板数減少	0	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0)
高尿酸血症	0	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)	0	5 (5.0)
滑液包炎	0	0	1 (1.0)
側腹部痛	0	0	1 (1.0)
筋肉痛	0	0	1 (1.0)
四肢痛	0	0	1 (1.0)
関節周囲炎	1 (3.4)	0	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.0)

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)²⁵⁾ (続き)

	ARGX-113-1802の終了時のフェーズ又は投与群		
	導入期間/ステージA群 (N=29)	ステージB本剤群 (N=99)	ステージBプラセボ群 (N=100)
神経系障害	1 (3.4)	1 (1.0)	3 (3.0)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	1 (1.0)
頭痛	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (2.0)
緊張性頭痛	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.0)
鼻漏	0	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)	3 (3.0)	2 (2.0)
多汗症	0	0	1 (1.0)
そう痒症	0	1 (1.0)	0
発疹	1 (3.4)	1 (1.0)	1 (1.0)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.0)	0
皮膚剥脱	0	1 (1.0)	0
皮膚色素過剰	0	1 (1.0)	0
慢性蕁麻疹	0	1 (1.0)	0
外科および内科処置	0	0	1 (1.0)
治療手技	0	0	1 (1.0)

MedDRA version 25.1

ARGX-113-1902: 2023年6月15日データカットオフ時点のデータ

発現例数 (%)

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-113-1802のステージAの日本人患者24例中15例に有害事象が認められました。1例にGrade 3の有害事象（肝機能異常）が報告されました。

ARGX-113-1802のステージBの日本人患者18例において、本剤群10例中3例、プラセボ群8例中4例に有害事象が認められました。プラセボ群1例に重篤で、Grade 3かつ治験薬の休薬に至った有害事象（咽頭炎・肺炎・脱水）が報告されました。治験薬の休薬に至った有害事象は本剤群1例（COVID-19）、プラセボ群3例（COVID-19、COVID-19、肺炎・脱水）に報告されました。

ARGX-113-1902の日本人患者16例中8例に有害事象が認められました。重篤な有害事象、Grade 3以上の有害事象は報告されませんでした。治験薬の休薬に至った有害事象は2例（上気道感染、上咽頭炎）に報告されました。

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、事前に接種の必要のあるワクチンはありません。

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.8「相互作用—併用注意（併用に注意すること）」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。

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濃度（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²⁸⁾。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。

Q 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。

ARGX-113-1802におけるエフガルチギモドに対するADAは、ステージAで317例中20例（6.3%）、ステージBの本剤群で111例中2例（1.8%）に検出されました。エフガルチギモドに対する中和抗体は、ステージAで317例中1例（0.3%）に検出され、ステージBの本剤群では検出されませんでした。ARGX-113-1902におけるエフガルチギモドに対するADA及び中和抗体は、全体集団で117例中3例（2.6%）及び0例（0%）でした。

ARGX-113-1802においてボルヒアルロニダーゼに対するADAは、ステージAで316例中45例（14.2%）、ステージBの本剤群で111例中52例（46.8%）に検出されました。ボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体は、ステージA、ステージBの本剤群ともに検出されませんでした*。

* ステージBの本剤群におけるボルヒアルロニダーゼの中和抗体の発現割合は当初の報告では111例中5例（4.5%）でした。この中和抗体反応の特異性を確認する追加の確認アッセイを事後に行った結果、ステージBの期間中のボルヒアルロニダーゼに対する中和抗体の発現割合は0%であったことが最終結果として報告されました。

11. 参考文献

管理番号

- 1) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386. PMID: 30040076
- 2) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288. PMID: 16186811
- 3) Bunschoten C, et al.: Lancet Neurol. 2019; 18(8): 784-794. PMID: 31076244
- 4) Mathey EK, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(9): 973-985. PMID: 25677463
- 5) Koike H, et al.: Neurol Ther. 2020; 9(2): 213-227. PMID: 32410146
- 6) Querol LA, et al.: Neurotherapeutics. 2022; 19(3): 864-873. PMID: 35378684
- 7) 『慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2024』監修：日本神経学会、
編集：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会 南江堂 2024.
- 8) Van den Bergh PYK, et al.: Eur J Neurol. 2021; 28(11): 3556-3583. PMID: 34327760
- 9) Ward ES, et al.: Int Immunol. 2003; 15(2): 187-195. PMID: 12578848
- 10) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol. 2007; 7(9): 715-725. PMID: 17703228
- 11) Ghetie V, et al.: Eur J Immunol. 1996; 26(3): 690-696. PMID: 8605939
- 12) Junghans RP, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(11): 5512-5516. PMID: 8643606
- 13) Pyzik M, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 1540. PMID: 31354709
- 14) Frost GL: Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(4): 427-440. PMID: 17683255
- 15) 社内資料：薬物動態(ARGX-113-1802試験)(2024年12月承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1) EFG90105
- 16) 社内資料：薬物動態(ARGX-113-1907試験)(2024年1月承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2) EFG90047
- 17) 社内資料：ARGX-113-2312試験(2025年9月承認) EFG90125
- 18) 社内資料：有害事象の解析(2024年12月承認、CTD 2.7.4.2.1) EFG90112
- 19) 社内資料：日本人集団(2024年12月承認、CTD 2.7.4.5.9) EFG90114
- 20) 社内資料：薬力学(ARGX-113-1802)(2024年12月承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1) EFG90107
- 21) 社内資料：CIDP患者での薬力学的作用-1902試験(2024年12月承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2) EFG90118
- 22) 社内資料：第Ⅱ相試験(ARGX-113-1802試験)(2024年12月承認、CTD 2.7.6.1) EFG90116
- 23) 社内資料：1802試験(2024年12月承認、CTD 2.7.3.2.1) EFG90110
- 24) 社内資料：審査報告書(2024年12月承認) —
- 25) 社内資料：第Ⅱ相試験(ARGX-113-1902試験)(2024年12月承認、CTD 2.7.6.2) EFG90117
- 26) 社内資料：1902試験(中間解析1)(2024年12月承認、CTD 2.7.3.2.2) EFG90111
- 27) 社内資料：日本人／外国人別解析結果(2024年12月承認、CTD 2.7.4.8.5) EFG90115
- 28) 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、2.7.4.3.2.1、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-P0009
(2025年10月作成)