販売名

ウィフガート点滴静注 **400mg**

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 **2** 部（モジュール **2**）

2.2　緒言

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

略語及び用語の定義.....3
2.2.　緒言.....4
2.2.1.　参考文献.....6

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき TEAE
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
MSE	minimal symptom expression	－
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	生活の質
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬による治療下で発現した有害事象

2.2.　緒言

重症筋無力症（MG）は、希少な慢性の神経筋疾患である（Gilhus, 2016b、Carr, 2010、Grob, 2008）。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免疫グロブリン G（IgG）が介在することが知られている（Behin, 2018、Rødgaard, 1987、Hoch, 2001、Shen, 2013）。MG 患者では、神経筋伝達が低下し、衰弱及び生命を脅かす可能性のある筋力低下が認められる（Grob, 2008、Gilhus, 2019、Jacob, 2018b）。患者の大多数は初期症状として眼症状が現れるが、患者の 80%以上が発症から 2 年以内に全身型 MG（gMG）に進行する（Grob, 2008）。全身の筋力低下は、運動、発語、嚥下及び視力の障害に加え、呼吸機能障害及び極度の疲労の原因となる（Grob, 2008、Lee, 2018）。患者の最大 20%が、人工呼吸器を必要とする呼吸不全を伴う、生命を脅かす可能性のある MG クリーゼを発現する（Grob, 2008、Wendell, 2011）。

IgG 自己抗体の標的となる神経筋接合部の構成要素は、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）などである。IgG 自己抗体は、AChR の機能的遮断（Drachman, 1982）、AChR の細胞内移行及び分解の促進（Drachman, 1982、Cole, 2010、Drachman, 1978）及び補体系の活性化（Engel, 1987）など、病因となる作用を有する。これらの作用により、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が起こり、その結果、神経筋伝達障害が発現する（Cole, 2010、Drachman, 1978、Engel, 1987、Gilhus, 2016a）。抗 AChR 自己抗体を構成する IgG サブタイプは IgG1 及び IgG3 である（Rødgaard, 1987）。抗 MuSK 自己抗体は IgG4 であり、補体経路を活性化しない（McConville, 2004）。

患者の約 90%は、血清中に IgG 自己抗体が検出される。最もよく見られる IgG 自己抗体は、抗 AChR 抗体である。残りの 10%の患者では、測定系の限界により自己抗体が検出できない（実施したアッセイの検出下限未満又は実施したアッセイで検出可能なエピトープが存在しない）又は未知の標的に結合する自己抗体を有する可能性がある（Gilhus, 2016b、Leite, 2008）。自己抗体が検出されない患者では、反復刺激試験又は単線維筋電図を含む神経生理学的検査、及び抗コリンエステラーゼ薬投与後の症状改善により診断する（Gilhus, 2019）。

2018 年の全国疫学調査によると、日本国内の MG 患者数は 29,210 人、MG 有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と推定されている（難病情報センター, 2020）。平成 30 年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数では MG 患者数は 23,260 人であった（難病情報センター, 2019）。さらに、MG は障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されるが、眼筋のみに筋力低下が見られる眼筋型 MG が全体の約 20%と報告されており（Murai, 2014、Suzuki, 2014）、国内の gMG の患者数は MG 全体の 80%程度、18,000～24,000 人程度と推定される。

現在の治療環境では、gMG 患者の多くは、治療を受けていながらもその症状は大きく軽減することはなく、長期間にわたって持続する。そして、その症状は gMG 患者の quality of life（QOL）に悪影響を及ぼす。現行の gMG 治療は、重篤な副作用のリスクが大きく、また患者にとって利便性が低い。

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（開発コード：ARGX-113）（以下、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 IgG1 の Fc フラグメントの改変体であり、FcRn による IgG のリサイクルを阻害することにより、病因となる IgG 自己抗体を含む IgG を選択的に減少させる。また、エフガルチギモドは、すべての IgG サブタイプを減少させることから、幅広い gMG 患者集団に対して合理的かつ画期的な治療手段となると考える。

gMG 患者に対して、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回、1 時間かけて静脈内投与する治療サイクルにより投与したとき、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある症状及び QOL の改善が認められ、有効性が証明された。エフガルチギモドによる効果の発現は早く、その効果は長期間持続し、また、再治療サイクルを繰り返すことで、その都度同様の効果が得られた。Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）及び Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアを指標としたエフガルチギモドの治療効果は大きく、MG-ADL 総スコアが 0 点又は 1 点［minimal symptom expression（MSE）］となった被験者も相当な割合で認められた。その臨床効果は、適切な治療法が不足している抗 AChR 抗体陰性被験者でも認められた。エフガルチギモドによる治療は、臨床効果に基づいて再治療サイクルの開始を決定することが可能であり、このように個々の患者の症状に基づいて決定される治療方法は、臨床効果が長期間にわたって認められた患者にとって利便性が高い。また、国際共同第 III 相試験及び継続投与試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）の結果から、エフガルチギモド投与による日本人 gMG 患者の臨床的改善が示唆された。

概して、エフガルチギモドによる治療の忍容性は高く、安全性プロファイルは gMG 患者に許容可能と考えられる。二重盲検プラセボ対照試験では、安全性データについて、エフガルチギモド群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。エフガルチギモド投与により、高度の治験薬による治療下で発現した有害事象（TEAE）又は重篤な TEAE の発現割合の上昇は認められず、現在までに報告された死亡に関しては、エフガルチギモドとの明らかな関連性は確認できなかった。また、エフガルチギモドの投与中止に至った TEAE の発現件数は少なかった。特に注目すべき TEAE（AESI）（MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の TEAE と定義）はそのほとんどが軽度であり、エフガルチギモドを休薬することなく回復した。また、日本人被験者と外国人被験者の全般的な安全性プロファイルに臨床的に問題となる差異は認められなかった。

以上の成績を踏まえ、エフガルチギモドを以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）で製造販売承認申請することとした。

効能・効果（案）

全身型重症筋無力症

用法・用量（案）

成人には、エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、症状に応じて、次の治療サイクルを行う。

2.2.1.　参考文献

Behin A, Le Panse R. New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis. J Neuromuscul Dis. 2018;5(3):265-277.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.

Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervásio OL, Reddel SW, Phillips WD. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. J Physiol. 2010;588(17):3217-3229.

Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. N Engl J Med. 1978;298(20):1116-1122.

Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1982;307(13):769-775.

Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:326-332.

Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-268. [2016a]

Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581. [2016b]

Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.

Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149.

Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7(3):365-368.

Jacob S. Myasthenia gravis—a review of current therapeutic options. Eur Neurol Rev. 2018;13(2):86-92. [2018b]

Lee I, Kaminski HJ, Xin H, Cutter G. Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry. Muscle Nerve. 2018;58:90-98.

Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis. Brain. 2008;131(7):1940-1952.

McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol. 2004;55(4):580-584.

Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5(1):84-91.

Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. Clin Exp Immunol. 1987;67(1):82-88.

Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. J Clin Invest. 2013;123(12):5190-5202.

Suzuki S, Murai H, Imai T, et.al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol. 2014;14:142.

Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.

難病情報センター.平成 30 年度末現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別衛生行政報告例. 2019. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf. Accessed March 17, 2021.

難病情報センター. 重症筋無力症（指定難病 11）. 2020. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/120. Accessed March 17, 2021.