

## 審議結果報告書

令和 5 年 12 月 11 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒフデュラ配合皮下注  
[一 般 名] 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）  
[申 請 者 名] アルジェニクスジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 1 月 31 日

### [審 議 結 果]

令和 5 年 12 月 8 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は残余期間（令和 14 年 1 月 19 日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和5年11月28日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ヒフデュラ配合皮下注
- [一般名] 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）
- [申請者] アルジェニクスジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和5年1月31日
- [剤形・含量] 1バイアル中（5.6 mL）にエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）11,200 単位を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
- [本質] <エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）>

エフガルチギモド アルファは、遺伝子組換えヒト IgG1 Fc ドメイン類縁体であり、ヒト IgG1 の 221～447 番目 (Eu 番号) のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド アルファの 32、34、36、213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr、Thr、Glu、Lys 及び Phe に置換されている。エフガルチギモド アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド アルファは、227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 54,000）である。Efgartigimod Alfa is a recombinant human IgG1 Fc domain analog corresponding to amino acid residues at positions 221–447 (Eu numbering) of human IgG1, and the amino acid residues of Efgartigimod Alfa at positions 32, 34, 36, 213 and 214 are substituted by Tyr, Thr, Glu, Lys and Phe, respectively. Efgartigimod Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Efgartigimod Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 54,000) composed of 2 subunits consisting of 227 amino acid residues each.

<ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）>

ボルヒアルロニダーゼ アルファは遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類延滞であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36–482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000–65,000) consisting of 447 amino acid residues.

[構造]

<エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) >

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:



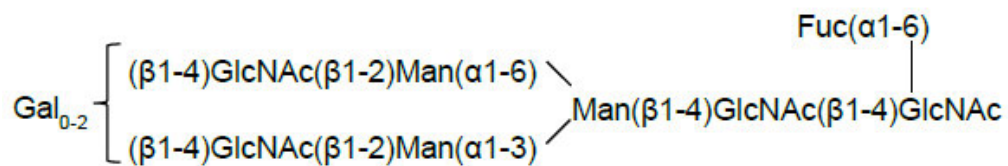
糖鎖結合: N77

部分的プロセッシング: K227

サブユニット内ジスルフィド結合: 実線

サブユニット間ジスルフィド結合: C6–C6、C9–C9

主な糖鎖の推定構造



Gal: ガラクトース、GlcNAc: N-アセチルグルコサミン、Man: マンノース、Fuc: フコース

分子式: C<sub>2310</sub>H<sub>3554</sub>N<sub>602</sub>O<sub>692</sub>S<sub>14</sub> (タンパク質部分、2量体)、C<sub>1155</sub>H<sub>1779</sub>N<sub>301</sub>O<sub>346</sub>S<sub>7</sub> (単量体)

分子量: 51,279.46 (タンパク質部分、2量体)、25,641.75 (単量体)

<ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) >

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

```

L NFRAPPVIP  NVPFLWAWNA  PSEFCLGKFD  EPLDMSLFSF  IGSPRINATG
Q GVTIFYVDR  LGYYPYIDSI  TGVTVNGGIP  QKISLQDHL  D  KAKKDITFYM
P VDNLGMAVI  DWEWRPTWA  RNWKPKDVYK  NRSIELVQQQ  NVQLSLTEAT
E KAKQEFEKA  GKDFLVETIK  LGKLLRPNHL  WGYLFPDCY  NHYKPKPGYN
G SCFNVEIKR  NDDLSQLWNE  STALYPSIYL  NTQQSPVAAT  LYVRNRVREA
I RVSKIPDAK  SPLPVFAYTR  IVFTDQVLKF  LSQDELVYTF  GETVALGASG
I VIWGTLSIM  RSMKSCLLLD  NYMETILNPY  IINVTLAAKM  CSQVLCQEQG
V CIRKNWNSS  DYHLNPDNF  AIQLEKGGKF  TVRGKPTLED  LEQFSEKFYC
S CYSTLSCKE  KADVKTDAV  DVCIADGVCI  DAFLKPPMET  EEPQIFY

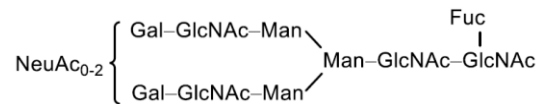
```

糖鎖結合 : N47、N131、N200、N219、N333、N358、T440

部分的プロセッシング : Q444~Y447、I445~Y447、F446~Y447 又は Y447

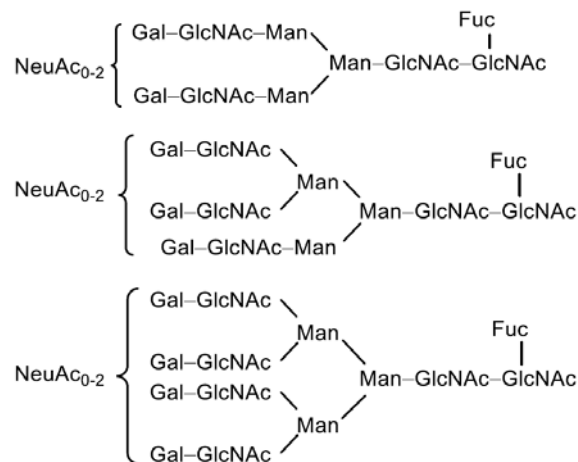
主な糖鎖構造の推定構造 :

N47、N219 :



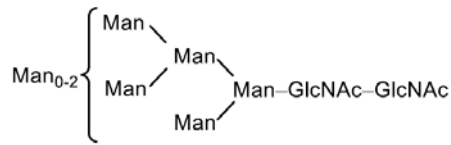
NeuAc : N-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、  
Man : マンノース、Fuc : フコース

N131 :



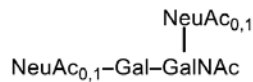
NeuAc : N-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、  
Man : マンノース、Fuc : フコース

N200、N333、N358 :



GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース

T440 :



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GalNAc : *N*-アセチルガラクトサミン

分子式 :  $\text{C}_{2327}\text{H}_{3553}\text{N}_{589}\text{O}_{667}\text{S}_{20}$  (タンパク質部分)

分子量 : 60,000~65,000

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人には本剤 1 回 5.6 mL（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,008 mg 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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

令和5年10月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ヒフデュラ配合皮下注
- [一般名] 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)
- [申請者] アルジェニクスジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和5年1月31日
- [剤形・含量] 1バイアル中 (5.6 mL) にエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 11,200 単位を含有する水性注射剤
- [申請時の効能・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)

## [申請時の用法・用量]

通常、成人には本剤1回 5.6 mL (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として 1,000 mg 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 (2,000 単位/mL) ) 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。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	45
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	46

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

重症筋無力症（MG）は、神経筋接合部のシナプス後膜上にある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）等に対する自己抗体により、神経から筋へのシグナル伝達が阻害されることによって生じる（Lancet Neurol 2015; 14: 1023-36、Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30 等）、骨格筋（眼筋、球筋、四肢筋、呼吸筋等）の筋力低下を特徴とする自己免疫疾患であり、本邦では指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 11）。MG は障害が生じている筋群により眼筋型及び全身型に大別されるが、MG の初発症状として眼筋症状（眼瞼下垂、複視）が高頻度で認められ、MG 患者の 80%以上の患者が発症 2 年以内に眼筋型から全身型に進展する（Muscle Nerve 2008; 37: 141-9）。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り、MG 患者において 15～20%の患者では気管内挿管及び人工呼吸器管理が必要な MG クリーゼを発現する（Muscle Nerve 2008; 37: 141-9、Neurohospitalist 2011; 1: 16-22）。

本剤は、ベルギー argenx BV 社により創製されたエフガルチギモドと米国 Halozyme Therapeutics 社により創製された rHuPH20 を含有する皮下投与製剤である。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 Fc フラグメントであり、本邦では 2022 年 1 月に静脈内投与製剤であるウィフガート点滴静注 400mg が「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）」の効能・効果で承認されている。rHuPH20 は、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解するヒトヒアルロニダーゼであり、皮下組織における薬液の浸透性を増加させることにより（J Control Release 2006; 114: 230-41）一定量のエフガルチギモドの皮下投与が可能となることを期待され、本剤に rHuPH20 が配合された。

以上を踏まえ、本剤の gMG に係る開発が行われ、今般、申請者により、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。海外では、本剤は、米国で 2023 年 6 月に承認されており、欧州では 2022 年 11 月に承認申請され、2023 年 10 月現在審査中である。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 エフガルチギモド

本剤の製造に使用するエフガルチギモドは、既承認のエフガルチギモド静注製剤に用いられる原薬と、処方、製造方法、規格及び試験方法の一部並びに貯法が異なる。

本剤の製造に使用するエフガルチギモドの開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（既承認のエフガルチギモド静注製剤に用いられる原薬の製法を既承認製法、それ以降の製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験では製法 A、第Ⅲ相試験には製法 B 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 既承認製法から製法 A：[REDACTED]、[REDACTED] 及び処方の変更
- 製法 A から製法 B：[REDACTED]、処方の変更及び [REDACTED]
- 製法 B から申請製法：[REDACTED]

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

既承認のエフガルチギモド静注製剤に用いられる原薬の規格及び試験方法から、純度試験（XXXXXXXXXX）の削除、並びに含量、性状（色調及び濁度）、pH、純度試験（宿主細胞由来 DNA 及びXXXXXXXXXX）、エンドトキシン、電荷バリエーション及び力価の規格値の変更が行われている。

貯法については、既承認のエフガルチギモド静注製剤の製造に用いられる原薬と保管温度及び有効期間が異なり、申請製法で製造した原薬の長期保存試験に基づき、ポリプロピレン製スクリー・キャップ及び高密度ポリエチレン製ボトルを用いて、XXXX°C（XXXX°C以下）で保存するとき、XXカ月とされた。

## 2.1.2 rHuPH20

rHuPH20 は、XXXXXXXXXXにより MF（MF 登録番号 XXXXXXXXXX）に登録されている。

### 2.1.2.1 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

### 2.1.2.2 製造方法

別添のとおりである。

### 2.1.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

rHuPH20 の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOP の細胞について純度試験が実施されている（別添参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、エンドトキシン、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び *in vivo* 外来性ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示されている（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス	マウス微小 ウイルス
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ウイルス不活化	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> クロマトグラフィー	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> ろ過	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
総ウイルスクリアランス指数	≥18.05	≥8.92	≥11.08	≥7.68

### 2.1.2.4 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。



## 2.1.2.5 特性

### 2.1.2.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷プロファイル、サイズバリエーション（高分子量体）、不純物A*、類縁物質A*、不純物B*
糖鎖構造	単糖、シアル酸、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖結合部位、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖プロファイル
生物活性	ヒアルロニダーゼ活性 皮内拡散促進作用 ( <i>in vivo</i> )

生物活性に関する検討の結果は、以下のとおりであった。

- ヒアルロン酸ナトリウムを基質とした酵素活性試験により、ヒアルロニダーゼ活性が確認された。
- 雌ヌードマウスに rHuPH20 を 0.4 w/v% トリパンブルー色素とともに単回皮内投与し、色素の拡散面積を測定することにより皮内拡散促進作用が評価された。その結果、濃度及び時間依存的な皮内拡散促進作用が確認された。

### 2.1.2.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.2.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、<sup>類縁物質A\*</sup> ( ) ( ) が目的物質関連物質とされた。不純物A\*、不純物B\* ( ) ( )、<sup>類縁物質A\*</sup> ( ) 及び高分子量体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、<sup>類縁物質A\*</sup> ( ) はこれまでの製造実績においていずれも定量限界未満であることが確認されている。なお、不純物A\*、不純物B\* ( ) ( ) 及び高分子量体は rHuPH20 の規格及び試験方法により管理されている。

### 2.1.2.5.3 製造工程由来不純物

不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\*、不純物I\*、不純物J\*、HCP、宿主細胞由来 DNA、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ及びウイルスが製造工程由来不純物とされた。マイコプラズマ及びウイルスは工程内管理試験により、バイオバーデン及びエンドトキシンは規格及び試験方法により管理される。不純物C\*、不純物D\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\*、不純物I\* 及び不純物J\* は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.2.6 管理

rHuPH20 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、糖鎖プロファイル、IEF 及び<sup>類縁物質A\*</sup> ( )）、pH、純度試験（RP-HPLC 及び SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（<sup>類縁物質A\*</sup> ( )）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.1.2.7 安定性

rHuPH20 の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

\*新薬承認情報提供時に置き換え



なお、第 I 相試験には変更前製法、第 III 相試験には申請製法により製造された製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

## 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（色調及び澄明性）、確認試験（icIEF、エフガルチギモド力価（競合 ELISA）及び rHuPH20 [REDACTED]）、浸透圧、pH、電荷バリエーション（icIEF）、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）及び GP-HPLC）、ポリソルベート 20、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（エフガルチギモド力価（競合 ELISA）及び rHuPH20 [REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、ポリソルベート 20 は承認申請後の審査過程において設定された（2.R.1 参照）。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 <sup>a)</sup>	5±3℃	18 カ月 <sup>c)</sup>	ETFE ラミネートプロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	3 <sup>a)</sup>	25±2℃/60±5%RH	12 カ月	
苛酷試験	3 <sup>b)</sup>	40±2℃/25±5%RH	1 カ月	
光安定性	1 <sup>a)</sup>	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

a) 申請製法の原薬を用いて、申請製法で製造された製剤、b) 製法 B で製造されたエフガルチギモド及び申請製法で製造された rHuPH20 を用いて、申請製法で製造された製剤、c) [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[REDACTED] の増加傾向及び [REDACTED] の増加傾向が認められた。

加速試験では、[REDACTED] の増加傾向、[REDACTED] の低下傾向、[REDACTED] の増加及び [REDACTED] の減少傾向、[REDACTED] の増加傾向並びに [REDACTED] の低下傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が顕著になった。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、一次容器として ETFE ラミネートプロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

## 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験、並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された。

### • CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

エフガルチギモドの CQA：性状（色調及び濁度）、pH、[REDACTED] 含量、タンパク質含量、エフガルチギモド力価、確認試験（icIEF、エフガルチギモド力価）、純度、凝集体、低分子量体、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、バイオバーデン、エンドトキシン、システイン残基（遊離システ

イン、ジスルフィド結合)、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び [REDACTED]  
rHuPH20 の CQA : 別添のとおり  
製剤の CQA : 性状 (色調及び濁度)、pH、浸透圧、 [REDACTED] 含量、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、タンパク質含量、エフガルチギモド力価、rHuPH20 [REDACTED]、確認試験 (icIEF、エフガルチギモド力価及び rHuPH20 [REDACTED])、純度、凝集体、低分子量体、バイオーバーデン、無菌、エンドトキシン及び容器完全性、システイン残基 (遊離システイン、ジスルフィド結合)

- 工程の特性解析  
リスクアセスメント及び製造工程設計検討に基づき、CQA に影響を及ぼす重要工程パラメータの特定、及び工程パラメータの許容管理範囲が検討された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

### 2.R.1 不溶性微粒子数及びポリソルベート 20 含量の管理について

機構は、本剤の長期保存試験において、経時的な不溶性微粒子数の増加傾向が認められていること (2.2.5 参照) を踏まえ、不溶性微粒子の発生及びその管理について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえ、不溶性微粒子数を管理する上で、有効期間中のポリソルベート 20 の含量を管理することは重要であることから、ポリソルベート 20 含量を製剤の規格及び試験方法で管理する旨、説明した。

- [REDACTED]、中赤外反射分光法及び液体クロマトグラフィー/ガスクロマトグラフィー質量分析法による分析の結果、認められた [REDACTED] は [REDACTED] 由来であった。複数の文献報告 (Int J Pharm 2018; 552: 422-36、Pharm Res 2018; 35, 148 等) も踏まえると、 [REDACTED] 由来タンパク質である [REDACTED] が [REDACTED] を [REDACTED] することで生じる [REDACTED] が [REDACTED] 形成の原因と考える。開発過程で実施された 1 ロットの長期保存試験において、 [REDACTED] カ月時点で [REDACTED] 以上の [REDACTED] 許容基準 ([REDACTED] 以下) を満たさなかったが、開発過程で原薬の製造方法を最適化しており、当該製剤ロットで用いられた原薬と比較して申請製法で製造した原薬では [REDACTED] 活性が低いことを確認している。
- 複数の製剤ロットの長期保存試験結果から、製剤中の [REDACTED] 含量と [REDACTED] の挙動に関連があった。また、本剤の [REDACTED] 含量を高くするほど [REDACTED] の形成を遅延させることが確認された。

機構は、相談者の説明及び本剤の安定性に関する特性を踏まえると、不溶性微粒子数の管理を目的として、ポリソルベート 20 含量を製剤の規格及び試験方法で管理することは適切であると判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

エフガルチギモドの非臨床薬理に関する資料は、既にエフガルチギモド静注製剤の承認審査時に評価済みであるが、本申請では効力を裏付ける試験成績等が提出された。また、rHuPH20 の非臨床薬理に関する

る資料として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 エフガルチギモドのサル内因性 IgG に対する作用 (参考 CTD 4.2.2.2-1)

カニクイザルにエフガルチギモド 20 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率を検討した結果、血清中総 IgG 濃度はベースラインと比較していずれも投与 5～7 日後に最も低下し、その最大変化率は静脈内投与で-42.6%、皮下投与で-52.0%であった。

#### 3.1.2 rHuPH20 の拡散促進作用 (参考 CTD 4.2.1.1-1)

ヌードマウスに 0.4%トリパンプルー色素液とともに、rHuPH20 4 単位を皮内投与し、色素の拡散面積を指標として投与 48 時間後までの拡散吸収促進作用を検討した結果、投与 0.5、1.0 及び 6.0 時間後において、溶媒対照群<sup>1)</sup>と比較して、rHuPH20 群で統計学的に有意な拡散促進作用が認められた。

### 3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験 (5.2 参照) において、rHuPH20 投与による一般状態、心電図、血圧及び呼吸数に対する影響を検討した結果、rHuPH20 投与による影響は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本剤の効力を裏付ける試験について

申請者は、本剤の効力について、以下のように説明した。

- 抗 AChR 抗体陽性 MG モデルラット及び抗 MuSK 抗体陽性 MG モデルマウスにエフガルチギモド又は溶媒を腹腔内投与したところ、エフガルチギモド投与群では病原性 IgG 抗体を含む総 IgG 濃度の顕著な減少が認められ、溶媒群と比較して握力の減少等の臨床様症状の改善が認められた (ウィフガート点滴静注 400 mg 承認申請時 CTD 4.2.1.1-7 及び 4.2.1.1-8)。
- マウスに rHuPH20 を皮内投与したとき、溶媒対照群と比較して色素拡散面積の増大が認められ、rHuPH20 の拡散促進作用は局所において投与 6 時間後まで認められた (3.1.2 参照)。また、rHuPH20 投与下で皮下組織における薬剤の浸透性が増加したとの報告もある (J Control Release 2006; 114: 230-41)。rHuPH20 を含むエフガルチギモドを皮下投与したときの効力を裏付ける試験は検討されていないものの、カニクイザルに、エフガルチギモド 20 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与 (rHuPH20 非混合) したときの血清中総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は、それぞれ -42.6% 及び -52.0% であり、いずれも投与 5～7 日後に最も低下した (3.1.1 参照)。

以上より、MG 疾患モデル動物にエフガルチギモドを腹腔内投与したときに IgG 濃度の減少と握力の減少等の臨床様症状の改善が認められており、サルにエフガルチギモドを皮下投与したときの総 IgG 濃度の減少の程度は静脈内投与したときと大きく異なることに加え、rHuPH20 による皮下組織における薬液拡散作用が確認できたことから、rHuPH20 及びエフガルチギモドを含有する本剤の皮下投与は、エフガルチギモドの静脈内投与と同様に gMG に対する治療効果が期待できると考える。

1) 10 mmol/L リン酸ナトリウム、145 mmol/L 塩化ナトリウム、2.7 mmol/L 塩化カルシウム、2.7 mmol/L EDTA 及び 1 mg/mL ヒト血清アルブミン

機構は、以下のように考える。本剤に配合された rHuPH20 については、提出された資料から、皮下組織における薬液拡散作用が示されており、本剤への配合目的である皮下組織での薬液の浸透の向上に資することが期待できると判断する。加えて、エフガルチギモドは、gMG に係る効能・効果で静脈内投与の用法で承認されており、エフガルチギモドの投与経路によらず、gMG の発症要因となる自己抗体を含む総 IgG 濃度の減少が認められていることも踏まえると、エフガルチギモドと rHuPH20 を含有する本剤を皮下投与したときにも gMG に対する効力が期待できると判断する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

エフガルチギモド及び rHuPH20 の非臨床薬物動態試験成績として、サルにおけるエフガルチギモド単独で皮下又は静脈内投与したときの吸収に関する試験成績、マウス又はサルにおける rHuPH20 単独で皮下又は静脈内投与したときの吸収、分布及び排泄に関する試験成績、並びにエフガルチギモドと rHuPH20 を混合して皮下投与したときの吸収に関する試験成績が提出された。なお、エフガルチギモドの排泄については、ウィフガート点滴静注 400 mg の承認審査時に評価済みであり、エフガルチギモドの分布及び代謝並びに rHuPH20 の代謝については、エフガルチギモド及び rHuPH20 がタンパク製剤であり低分子のペプチドやアミノ酸に分解されるバイオテクノロジー応用製品に該当するため、これらの試験成績は提出されていない。

血清中エフガルチギモド濃度は ELISA 法（定量下限：20.0 又は 125 ng/mL）を用いて測定された。

rHuPH20 の薬物動態は、ヒアルロニダーゼ活性値を指標として検討され、血漿中ヒアルロニダーゼ活性は発色法（定量下限：0.00625 単位/mL）又は比濁法（定量下限：10 単位/mL）を用いて測定された。血清中抗エフガルチギモド抗体及び血漿中抗 rHuPH20 抗体はいずれも ELISA 法、rHuPH20 に対する中和抗体は比濁法を用いて測定された。以下に、主な試験成績を記載する。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

##### 4.1.1.1 エフガルチギモド

雄性サルにエフガルチギモド 20 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった（参考 CTD 4.2.2.2-1）。エフガルチギモドを 20 mg/kg 皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 50% であった。

表 5 雄性サルにエフガルチギモドを単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sup>a)</sup> (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> <sup>a)</sup> (mL/kg)
静脈内	20	3	554±37.6	10327±1693	0.08 [0.08, 0.08]	44.7±1.96	1.93±0.284	138±8.79
皮下	20	3	53.2±18.7	5868±1652	48 [24, 48]	46.2±5.88	3.53±0.991	918±914

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

a) 皮下投与の薬物動態パラメータ：CL/F、V<sub>z</sub>/F

##### 4.1.1.2 rHuPH20

雌性サルに rHuPH20 0.3、3、15 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与、又は rHuPH20 1、3、10 及び 30 mg/kg を単回皮下投与したときの rHuPH20 の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった（参考 CTD 4.2.2.2-3）。rHuPH20 を 30 mg/kg 皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 1.49% であった。

表6 雌性サルに rHuPH20 を単回静脈内又は皮下投与したときの rHuPH20 の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (単位/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (単位・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)	CL <sup>b)</sup> (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> <sup>b)</sup> (mL/kg)
静脈内	0.3	3	1242.5±180.1	177.9±49.5	—	4.96±0.697	207.7±65.6	23.4±2.4
	3	3	13393.3±1160.1	7201.3±1139.4	—	14.1±4.39	49.1±7.3	19.4±5.6
	15	3	60700.0±6300.6	93194.9±15961.0	—	64.4±5.86	19.0±3.0	29.3±3.8
	30	3	129750.0±22551.3	290481.3±59342.6	—	91.4±5.88	12.3±2.5	26.5±4.9
皮下	1	3	11.0±10.4	—	1、4 <sup>c)</sup>	—	—	—
	3	3	26.4±5.8	462.6、660.5 <sup>c)</sup>	1[1, 8]	7.68、23.7 <sup>c)</sup>	752.2、526.9 <sup>c)</sup>	8337.6、18004.4 <sup>c)</sup>
	10	3	140.5±118.7	1584.8±276.5	4[1, 8]	11.8±9.95	748.8±145.0	11826.8±9179.3
	30	3	480.2±252.9	6101.8±1980.6	4[4, 4]	10.3±2.84	615.1±210.4	9613.7±5866.4

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、—：算出せず

a) 静脈内投与の単位：min、b) 皮下投与の薬物動態パラメータ：CL/F、V<sub>z</sub>/F、c) 2例（個別値）

## 4.1.2 反復投与

### 4.1.2.1 エフガルチギモド

雌雄サルにエフガルチギモドを単独又は rHuPH20 と混合し、週1回12週間反復皮下投与したときの血清中エフガルチギモド濃度の薬物動態パラメータは表7のとおりであった（CTD 4.2.3.2-1）。

抗エフガルチギモド抗体はエフガルチギモド 100 mg/kg 単独投与群の雄 5/5 例及び雌 4/5 例、エフガルチギモド 30 mg/kg と rHuPH20 2,000 単位/mL の混合投与群の雄 5/5 例及び雌 5/5 例、エフガルチギモド 100 mg/kg と rHuPH20 2,000 単位/mL の混合投与群の雄 4/5 例及び雌 4/5 例で検出された。

表7 雌雄サルにエフガルチギモドを単独又は rHuPH20 と混合し、週1回12週間反復皮下投与したときの血清中エフガルチギモド濃度の薬物動態パラメータ

用量		評価時点	性別	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (µg・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
エフガルチギモド (mg/kg)	rHuPH20 (単位/mL)							
100	0	1日目	雄	5	258.76±44.70	20037.91±3504.66	48 [24, 48]	43.72±17.32
			雌	5	234.32±94.65	18441.52±5105.48	48 [24, 48]	36.47±6.09
		85日目	雄	2	293.4、460.6	25647.28、26165.98	8、8	139.99、124.39
			雌	2	501.9、254.6	25301.18、16868.91	8、24	44.01、45.21
30	2000	1日目	雄	5	214.70±33.86	8946.38±1805.54	8 [8, 8]	30.97±3.06
			雌	5	201.38±25.97	8686.70±1073.35	8 [8, 8]	32.53±2.58
		85日目	雄	2	146.3、921.0	4566.04、26334.99	24、24	18.58、15.70
			雌	2	74.4、342.0	2456.01、12171.79	8、24	29.36、47.46
100	2000	1日目	雄	5	435.12±107.24	23640.40±3437.30	8 [8, 24]	28.29±6.49
			雌	5	460.66±157.83	22906.25±3381.50	8 [8, 24]	28.99±7.23
		85日目	雄	2	466.6、702.8	38907.26、32883.48	24、8	52.60、187.31
			雌	2	371.0、433.5	20763.29、25658.44	8、8	29.70、41.94

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、85日目の雌雄各2例は個別値

### 4.1.2.2 rHuPH20

雌雄サルに rHuPH20 0.02、0.2 又は 2 mg/kg を週1回39週間反復皮下投与したときの血漿中ヒアルロニダーゼ活性値を測定した結果、0.02 及び 0.2 mg/kg 群における血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は、いずれの測定時点においても定量下限未満であった。rHuPH20 2 mg/kg を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表8のとおりであった（CTD 4.2.3.2-4）。

抗 rHuPH20 抗体は、すべての用量群の全例で検出された。rHuPH20 に対する中和抗体は 0.02 mg/kg 群の雄 3/6 例及び雌 1/6 例、0.2 mg/kg 群の雄 3/6 例及び雌 1/6 例、並びに 2 mg/kg 群の雄 6/6 例及び雌 6/6 例で検出された。

表8 雌雄サルに rHuPH20 2 mg/kg を反復皮下投与したときの rHuPH20 の薬物動態パラメータ

評価時点	性別	例数	C <sub>max</sub> (単位/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (単位・h/mL)	t <sub>max</sub> (h)
1 日目	雄	6	12.5±5.21	20.5±22.8	2 [2, 2]
	雌	6	20.8±9.54	47.8±34.2	2 [0.25, 2]
85 日目	雄	6	28.8±48.4	177±274	6 [4, 6] <sup>a)</sup>
	雌	6	64.7±61.1	395±433	4 [2, 4]
183 日目	雄	6	12.0±22.4	89.6±176	4 [4, 6] <sup>b)</sup>
	雌	6	64.2±110	467±795	4 [4, 4] <sup>a)</sup>
267 日目	雄	6	—	—	—
	雌	6	10.0±11.2	56.2±68.3	4 [4, 6] <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、—：血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は定量下限未満  
a) 4 例、b) 3 例

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (rHuPH20)

雌性マウス (5 例/時点) に rHuPH20 2,000 単位/mL を単回皮下投与し、血漿中及び皮膚中のヒアルロニダーゼ活性値を測定した結果、皮膚中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 1~15 分後に最高値に達し、投与 240 分後には定量下限未満となり、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 24 時間後までに得られた 40 検体中 39 検体で定量下限未満となった (参考 CTD 4.2.2.3-4)。

雌雄マウス (雌雄各 1 例/時点) に rHuPH20 の <sup>125</sup>I 標識体 1.73 µg を単回皮下投与したとき (放射能濃度は投与 24 時間後まで測定)、大部分の組織において放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値に達し、甲状腺/副甲状腺、投与部位付近の皮膚、投与部位付近の筋肉、左鼠径リンパ節の放射能濃度の AUC<sub>0-t</sub> (雄及び雌：71,569 及び 243,430 ng Eq.・h/g、14,010 及び 14,511 ng Eq.・h/g、3,436 及び 7,338 ng Eq.・h/g、865 及び 2,368 ng Eq.・h/g) は、血漿中放射能濃度の AUC<sub>0-t</sub> (雄及び雌：547 及び 932 ng Eq.・h/g) と比較して特に高値を示した (参考 CTD 4.2.2.3-3)。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿及び糞中排泄 (rHuPH20)

雌雄マウス (雌雄各 1 例/時点) に rHuPH20 の <sup>125</sup>I 標識体 1.73 µg を単回皮下投与したとき、投与 24 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中の排泄率は、雄で 99.8 及び 6.7%、雌で 90.5 及び 12.3%であった (参考 CTD 4.2.2.3-3)。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、エフガルチギモド及び rHuPH20 の生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床薬物動態特性について確認されていると判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、エフガルチギモド若しくは rHuPH20 を単独で皮下投与又はエフガルチギモドと rHuPH20 を混合して皮下投与したときの反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。また、エフガルチギモドの免疫毒性試験、rHuPH20 の生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験、抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響試験等) の成績が提出された。

なお、エフガルチギモドの静脈内投与における長期反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、ウィフガート点滴静注 400 mg の承認審査時に評価済みである。また、rHuPH20 の平均比活性は 110,000 単位/mg である。



以下に主な試験成績を記載する。

### 5.1 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性試験は実施されていない。エフガルチギモドと rHuPH20 を混合投与するカニクイザルを用いた 12 週間反復皮下投与毒性試験において、急性毒性及び死亡は認められず、エフガルチギモドの皮下投与時の概略の致死量は 100 mg/kg 超であった。

また、カニクイザルを用いた非臨床薬物動態試験の結果に基づき、rHuPH20の急性毒性が評価され、皮下投与時及び静脈内投与時の概略の致死量は30 mg/kg (3,300,000単位/kg) 超であった (表9)。

表 9 rHuPH20 の単回投与試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌 カニクイザル	皮下	1、3、10、30	特記所見なし	>30	4.2.2.2-3
	静脈内	0.3、3、15、30			

### 5.2 反復投与毒性試験

エフガルチギモドを単独又はエフガルチギモドと rHuPH20 を混合投与するカニクイザルを用いた 12 週間反復皮下投与毒性試験が実施された (表 10)。

エフガルチギモドを単独皮下又はエフガルチギモドと rHuPH20 を混合皮下投与したときに、投与局所において、投与部位反応 (好中球、好酸球及びリンパ球浸潤等) 及び出血が認められたが、申請者は、軽度かつ一過性の変化であり毒性学的意義は低いと判断している。また、投与部位の腫脹及び浮腫が認められたが、申請者は、当該所見は投与液の容量に起因した所見であり、エフガルチギモドと rHuPH20 を混合投与したときでは、エフガルチギモドを単独投与したときと比較して所見が軽度であったことから、rHuPH20 の皮下組織からの吸収及び拡散促進作用に起因して程度が軽減したと判断している。さらに全身のリンパ系組織におけるリンパ球増加、腫大等が認められたが、申請者は、異種タンパクに対する免疫応答又は背景病変である不顕性感染症に起因する所見であり、エフガルチギモド又は rHuPH20 の投与には関連しないと判断している。

エフガルチギモド皮下投与時の所見について、エフガルチギモド静脈内投与時と比較して新たな懸念は認められず、投与局所への影響は忍容可能であった。また、エフガルチギモドと rHuPH20 の混合投与は、エフガルチギモド又は rHuPH20 の単独皮下投与と比較して投与部位及び全身の毒性が増強する傾向は認められなかった。

エフガルチギモドの無毒性量は、rHuPH20 との混合投与の有無に関わらず 100 mg/kg/週とされ、無毒性量におけるエフガルチギモド単独投与時の曝露量<sup>2)</sup> ( $C_{max}$  : 378  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{tau}$  : 22,558  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) 及び rHuPH20 との混合投与時の曝露量 ( $C_{max}$  : 494  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{tau}$  : 28,106  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) は、ヒト臨床用量 (エフガルチギモド 1,008 mg/kg) 投与時の曝露量 ( $C_{max}$  : 50.1  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{tau}$  : 5,841  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) と比較して、 $C_{max}$  は約 8 倍及び約 10 倍、AUC は約 4 倍及び約 5 倍であった。

2) 雌雄の平均値

表 10 エフガルチギモド/rHuPH20 の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg) <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	12 週 (1 回/週) + 休薬 12 週間	エフガルチギモド /rHuPH20  0/0.01、30/0.01、 100/0.01、100/0	死亡：なし  0/0.01：投与部位皮下の出血（雌雄）、肺気腫（雌雄） <sup>c)</sup> 、リンパ節のリンパ球増加（頸部、腸間膜）（雌雄）、脾臓のリンパ球増加（雌雄）  ≥30/0.01：投与部位皮下の出血（雌雄）、左肺の胸壁・横隔膜への癒着（雌） <sup>d)</sup> 、脾臓の腫大（雄）、リンパ節腫大（腋窩、気管支、頸部、鼠経、下顎、腸骨）（雄）、リンパ節の灰色化（気管支、腸間膜）（雄）、投与部位皮下・真皮の血管周囲へのリンパ球浸潤（雌雄）、リンパ節のリンパ球増加（腋窩、頸部、鼠経、腸間膜、気管支、顎下）（雌雄）、脾臓のリンパ球増加（雌雄）  100/0.01：投与部位腫脹（雌）、投与部位の肥厚（雌雄）、脾臓の腫大（雌）、右肺の胸壁への癒着・胸膜線維化（雄） <sup>d)</sup> 、投与部位皮下への好中球浸潤（雌雄）、投与部位皮下の好酸性無細胞性たんぱく性物質の沈着（雌雄） <sup>e)</sup>  100/0：投与部位腫脹・浮腫（雌雄） <sup>f)</sup> 、投与部位血腫（雌）、投与部位皮下の出血・硬結（雌）、投与部位・投与部位皮下の肥厚（雌雄）、左肺の胸壁への癒着・胸膜線維化（雄） <sup>d)</sup> 、リンパ節腫大（腸骨）（雄）、投与部位皮下・真皮の血管周囲へのリンパ球浸潤（雌雄）、投与部位皮下への好中球浸潤（雌）、投与部位皮下の好酸性無細胞性たんぱく性物質の沈着（雌雄） <sup>e)</sup> 、投与部位皮下への好酸球浸潤（雌雄）、リンパ節のリンパ球増加（頸部、腸骨、腸間膜）（雌雄）、脾臓のリンパ球増加（雌雄）  回復性：あり（リンパ系組織におけるリンパ球増加を除く）	エフガルチギモド 100 <sup>g)</sup>	4.2.3.2-1

- a) 溶媒：20 mmol/L ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩一水和物、10 mmol/L L-メチオニン、100 mmol/L 塩化ナトリウム、60 mmol/L スクロース、0.03% ポリソルベート 20 (pH6.0)
- b) rHuPH20 0.01 mg/kg は、1,120 単位/kg に相当する。
- c) 肺気腫（雌雄各 1 例）は 0/0.01 群のみで認められたこと、rHuPH20 の全身曝露は想定されないこと（5.R.1、6.2 参照）、並びに rHuPH20 単独投与の毒性試験では肺気腫が認められなかったこと（表 11）から、申請者により偶発的変化又は背景病変である不顕性感染症に関連した所見である可能性があると判断された。
- d) すべての用量で認められたこと等から、申請者により背景病変である不顕性感染症に関連した所見である可能性があり、エフガルチギモド又は rHuPH20 の皮下投与と関連しないと判断された。
- e) 申請者により被験物質の遺残物と判断された。
- f) 浮腫は Draize スコアにより評価された。
- g) 当該試験では rHuPH20 の無毒性量は評価されていない。

rHuPH20 のカニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験が実施された（表 11）。

rHuPH20 投与により、投与部位皮下の血管周囲へのリンパ形質細胞浸潤のみが認められたが毒性とは判断されず、無毒性量は 2 mg/kg/週（220,000 単位/kg/週）であった。rHuPH20 の安全域<sup>3)</sup>は、動物に対する投与量を体表面積換算に基づきヒト等価用量に換算した値（0.65 mg/kg（70,968 単位/kg））を用いて算出され、当該試験の無毒性量における安全域はヒト（体重 70 kg）に本剤（rHuPH20 として 11,200 単位を含有）を投与した場合と比較して 444 倍であった。

3) rHuPH20 の安全域は、ヒトに本剤として rHuPH20 11,200 単位を皮下投与したときの曝露量は定量下限未満であると考えられ（5.R.1、6.2 参照）、臨床試験において血中の rHuPH20 濃度は測定されていないことから、動物に対する投与量を体表面積換算に基づきヒト等価用量に換算した値を用いて算出された。

表 11 rHuPH20 の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	39 週間 (1 回/週) + 休薬 4 週間	0 <sup>b)</sup> 、0.02、0.2、2	≥0.2：投与部位皮下の血管周囲への リンパ形質細胞浸潤  回復性：あり	2	4.2.3.2-4

a) rHuPH20 0.02、0.2 及び 2 mg/kg は、2,200、22,000 及び 220,000 単位/kg に相当する。

b) 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム、注射用水 (pH 6.0)

### 5.3 遺伝毒性試験

rHuPH20 は天然アミノ酸から構成されるタンパク製剤であり、DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

rHuPH20 は天然アミノ酸から構成されるタンパク製剤であり、がん原性試験は実施されていない。

rHuPH20 の最長 39 週間の反復皮下投与毒性試験において、発がんを示唆する所見は認められていないこと (5.2 参照)、rHuPH20 の毒性試験成績及び皮下投与での臨床使用経験において、内因性ホルモンのかく乱及び免疫抑制に関連する影響は認められていないこと、並びに、ヒトに本剤を投与したときに rHuPH20 の全身曝露が想定されないこと (5.R.1、6.2 参照) から、rHuPH20 を皮下投与したときのがん原性リスクは低いと申請者は説明している。

### 5.5 生殖発生毒性試験

rHuPH20 のマウスを用いた胚・胎児発生試験における親動物に対する無毒性量 18 mg/kg/日 (1,980,000 単位/kg/日) 及び胚・胎児発生に対する無毒性量 3 mg/kg/日 (330,000 単位/kg/日) をヒト等価用量に換算した値は 1.46 mg/kg/日 (160,976 単位/kg/日) 及び 0.24 mg/kg/日 (26,829 単位/kg/日) であり、ヒト (体重 70 kg) に本剤 (rHuPH20 として 11,200 単位を含有) を投与した場合と比較して、安全域はそれぞれ 1,006 倍及び 168 倍であった。なお、rHuPH20 の非げっ歯類を用いた胚・胎児発生に関する試験については、マウスにおいて母動物毒性が認められた用量で胚・胎児発生への影響が認められていること (表 12) に加え、ヒアルロン酸は心臓形成等の胚発生に必要な役割を有しており (Circ Res 1994; 74: 244-52)、rHuPH20 のヒアルロン酸の分解作用により胚・胎児発生への影響は否定できないことから、実施されていない。

rHuPH20 のマウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、親動物及び F1 出生児に対する無毒性量の 9 mg/kg/日 (990,000 単位/kg/日) をヒト等価用量に換算した値は 0.73 mg/kg/日 (80,488 単位/kg/日) であり、ヒト (体重 70kg) に本剤 (rHuPH20 として 11,200 単位を含有) を投与した場合と比較して安全域は 503 倍であった。

なお、rHuPH20 の受胎能に関しては、カニクイザルの反復投与試験における生殖関連パラメータから評価され、申請者により特段の影響はないものと判断された。

表 12 rHuPH20 の生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌マウス (CD-1)	皮下	妊娠 6 日～15 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、3、9、18	親動物： 死亡 <sup>b)</sup> ：9 (2/25 例)、18 (1/25 例) 胎児： ≥9：体重の低値、後期吸収胚の高値	親動物 (一般毒性、生殖能)：18 胚・胎児：3	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス (CD-1)	皮下	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、3、6、9	親動物： 死亡・瀕死屠殺 <sup>b)</sup> ：6 (1/25 例)、9 (2/25 例) F1 出生児： 死亡 <sup>b)</sup> ：0 (1/25 例)	親動物：9 F1 出生児：9	4.2.3.5.3-1

a) 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム、注射用水 (pH6.5)

b) いずれも rHuPH20 投与に関連しないと判断された。

## 5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性試験として、ニュージーランド白色種 (NZW) ウサギを用いてエフガルチギモドと rHuPH20 を混合して皮下又は筋肉内投与する試験が実施され、いずれの投与経路においても、本剤投与による局所刺激性は認められなかった (表 13)。

カニクイザルを用いた 12 週間反復皮下投与毒性試験において、エフガルチギモド若しくは rHuPH20 を単独で皮下投与又はエフガルチギモドと rHuPH20 を混合して皮下投与したときに投与部位反応が認められた。また、rHuPH20 を単独皮下投与したときの局所刺激性は、rHuPH20 のカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験及び生殖発生毒性試験においても評価され、軽微な所見として投与部位皮下の血管周囲へのリンパ形質細胞浸潤が認められた (5.2 及び 5.5 参照)。認められた所見はいずれも軽度であり、申請者により忍容可能と判断された。

表 13 局所刺激性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (エフガルチギモド/rHuPH20)	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	皮下	0 mg/mL <sup>a)</sup> / 2000 単位/mL、 180 mg/mL / 2000 単位/mL 1 mL 投与	雌 NZW ウサギにエフガルチギモドと rHuPH20 を混合して皮下又は筋肉内に単回投与し、Draize スコア評価及び病理組織学的検査を実施	なし	4.2.3.6-1
	筋肉内	0 mg/mL <sup>a)</sup> / 2000 単位/mL、 180 mg/mL / 2000 単位/mL 0.25 mL 投与			

a) 20 mmol/L ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩一水和物、10 mmol/L L-メチオニン、100 mmol/L 塩化ナトリウム、60 mmol/L スクロース、0.03% ポリソルベート 20 (pH 6.0)

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 免疫毒性試験

エフガルチギモドの免疫毒性を評価するために、カニクイザルを用いた 11 週間反復静脈内投与による T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) 試験 (9 週間回復性試験) が実施され、T 細胞依存性抗体産生能、IFN-γ 量測定、総 IgG 量の測定により免疫毒性の評価が実施された (表 14)。エフガルチギモドの薬理作用に起因した一過性で回復性のある IgG 産生低下のみが認められたが、その他の免疫機能への影響は認められなかった。

表 14 免疫毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	雌雄カニクイザルにエフガルチギモド 100 mg/mL <sup>a)</sup> を 0.55 mL/kg で静脈内に週 1 回 12 回投与した。KLH 20 mg を、エフガルチギモド投与開始 28 日目、56 日目、回復期間 29 日目に投与し、抗 KLH 抗体 (IgM 及び IgG) 産生、IFN- $\gamma$ 量及び IgG 抗体量を測定した。	薬理作用に起因した一過性の IgG 抗体産生の低下が認められたが、T 細胞機能に対する影響は認められなかった。IgM 産生に対する影響は認められなかった。	4.2.3.2-2

a) 溶媒：20 mmol/L ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩一水和物、10 mmol/L L-メチオニン、100 mmol/L 塩化ナトリウム、60 mmol/L スクロース、0.04% ポリソルベート 80 (pH6.0)

### 5.7.2 幼若動物を用いた試験

rHuPH20 の幼若マウスを用いた 8 カ月間反復皮下投与試験が実施され、rHuPH20 の忍容性、並びに生殖発生及び慢性毒性に与える抗 rHuPH20 抗体の影響が検討された (表 15)。rHuPH20 の皮下投与及び抗 rHuPH20 抗体産生により、幼若マウスの成長、発達、生殖能に対する影響は認められなかった。

表 15 幼若動物を用いた試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 幼若マウス (CD-1)	皮下	生殖発生毒性評価： 生後 7 日～129 日 <sup>a)</sup>  慢性毒性評価：生後 7 日～241 日 <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、1	生殖発生毒性評価： 死亡・瀕死屠殺 <sup>c)</sup> ：0 (雌 2/22 例)、1 (雌 2/22 例) 1：早期分娩 <sup>c)</sup>  慢性毒性評価： 死亡・瀕死屠殺 <sup>c)</sup> ：0 (雌 3/25 例)、1 (雄 2/25 例) 1：投与部位皮下の混合性細胞浸潤	1 <sup>d)</sup>	4.2.3.5.4-2

a) 生後 7 日～30 日までは、1 日 1 回投与し、その後は週 1 回投与した。

b) 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム、注射用水 (pH6.5)

c) 申請者により、rHuPH20 投与に関連しない所見と判断された。

d) 試験報告書においては、無毒性量は判断されていないものの、1 mg/kg 群で認められた所見は忍容可能で有害な所見ではないことから、申請者は無毒性量を 1 mg/kg と判断した。

### 5.7.3 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

ヒトの正常組織に対するヒト抗 PH20 抗体又はヒト抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験が実施され、PH20 を発現する精巣に対する結合が認められた (表 16)。

表 16 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織を用いたヒト抗 PH20 抗体又はヒト抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験	血漿検体から精製したヒト抗 PH20 抗体又はヒト抗 rHuPH20 抗体をビオチン標識し、ヒト正常組織 (精巣、心臓、結腸) への結合性を確認	精巣内の精祖細胞に結合	4.2.3.7.7-8

### 5.7.4 抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響に関する検討

PH20 は雄性生殖器系に発現していることから、ウサギを用いて rHuPH20 投与によって生じた抗 rHuPH20 抗体が生殖機能に及ぼす影響が評価され、抗 rHuPH20 抗体による影響は確認されなかった (表 17)。

表 17 抗 rHuPH20 抗体の生殖機能に及ぼす影響に関する検討

試験の種類	試験系	用量 (mg/kg/回)	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ受胎能及び生殖能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄ウサギ (NZW)	0 <sup>a)</sup> , 0.76	雄ウサギに rHuPH20 を週 1 回、6 回投与（交配後、剖検までに 1 回追加投与）した後、未処置の雌ウサギと交配し、生殖パラメータへの影響を確認	特になし	4.2.3.7.7-4
雌ウサギ受胎能胚・胎児発生及び出生後の発達に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄ウサギ (NZW)	0 <sup>a)</sup> , 0.76	雌ウサギに rHuPH20 を週 1 回、6 回投与（交配後、妊娠 15 日に 1 回追加投与）した後、未処置の雄ウサギと交配し、母動物の生殖能、胚・胎児発生、F1 児の発達までの影響を確認	特になし	4.2.3.7.7-5

a) 10 nmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム、注射用水 (pH6.5)

## 5.R 機構における審査の概略

申請者は、rHuPH20 の投与局所及び全身曝露に関する安全性について、実施された試験結果及び評価、並びに本剤皮下投与時に rHuPH20 の全身曝露は想定されないこと（6.1 参照）、ヒト等価用量に換算した投与量での安全域から、本剤の臨床使用時に rHuPH20 の毒性が問題となる可能性は低いと考えると説明した。

また、申請者は、エフガルチギモドと rHuPH20 を同時に皮下投与したときの安全性について、以下のように説明した。

エフガルチギモドと rHuPH20 を同時に皮下投与した場合に、投与局所において本剤の臨床使用時に安全性上の懸念となる所見は認められていない（5.6 参照）。また、エフガルチギモドと rHuPH20 を同時に皮下投与した場合の全身毒性について、個々の有効成分で認められた毒性所見の増強又は新たな毒性所見は認められないこと、並びに rHuPH20 の全身曝露は想定されず（6.1 参照）、エフガルチギモドと rHuPH20 が全身で相互作用を示す可能性は低いことから、有効成分としてエフガルチギモドのみを含むウィフガート点滴静注 400 mg を超える全身毒性が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

実施された毒性試験成績及び申請者の説明から、rHuPH20 について、本剤投与時に全身曝露は想定されないことも考慮すると、本剤の臨床使用において懸念となるような毒性所見は示されていない。また、実施された毒性試験成績からは、エフガルチギモドと rHuPH20 を同時に皮下投与した場合に投与局所の毒性の観点からは特段の懸念は認められず、全身毒性の観点からはウィフガート点滴静注 400 mg と比較して新たな毒性の懸念は示されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。血清中エフガルチギモド濃度は ELISA 法（定量下限: 300 ng/mL）又はサンドイッチ免疫学的測定法（定量下限: 200 ng/mL）を用いて測定された。血清中の抗エフガルチギモド抗体及びエフガルチギモドに対する中和抗体は ELISA 法及び電気化学発光免疫測定、血漿中の抗 rHuPH20 抗体及び rHuPH20 に対する中和抗体は電気化学発光免疫測定及び ELISA 法を用いて測定された。なお、申請者は、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）と用時混合して rHuPH20 30,000 単位を皮下投与したときの血清中 rHuPH20 濃度はすべての測定時点において定量下限未満であったこと（J Clin Pharmacol 2019; 59: 702-16）から、本剤として rHuPH20 11,200 単位を皮下投与したときの血中の rHuPH20 濃度を測定することは困難であると考え、本剤の臨床試験では rHuPH20 の薬物動態は評価していない。

臨床試験において、海外第 I 相試験（1901 試験）ではエフガルチギモドと rHuPH20 を用時混合して皮下投与とし、海外第 I 相試験（1907 試験）及び国際共同第 III 相試験（2001 試験及び 2002 試験）ではエフガルチギモドと rHuPH20 を配合した皮下投与製剤が用いられ、国際共同第 III 相試験（2001 試験及び 2002 試験）で用いられた製剤は市販予定製剤と同一である<sup>4)</sup>。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 健康成人における検討

#### 6.2.1.1 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1901 試験<2019 年 7 月～10 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数：32 例）を対象に、エフガルチギモド 750 mg、1250 mg、1750 mg 又は 10 mg/kg をそれぞれ 2,000 単位/mL の rHuPH20（投与量としてそれぞれ 9,091 単位、15,152 単位、21,212 単位、又は 121 単位/kg）と混合して単回皮下投与したときの血清中エフガルチギモド濃度の薬物動態パラメータは表 18、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移及び総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は表 19 のとおりであった。

表 18 エフガルチギモドを rHuPH20 と混合して単回皮下投与したときの血清中エフガルチギモド濃度の薬物動態パラメータ

用量 <sup>a)</sup>	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
750 mg	8	31.1±10.7	3859±1085	35.99 [11.99, 95.99]	74.9±10.6	0.204±0.0576	21.9±6.58
1250 mg	8	51.4±10.7	7330±1676	36.01 [23.99, 71.99]	73.0±10.3	0.177±0.0399	18.5±4.21
1750 mg	8	78.4±10.2	11124±1326	84.00 [36.00, 143.99]	63.8±2.77	0.158±0.0189	14.6±1.97
10 mg/kg	8	25.6±12.9	3575±1199	59.99 [35.99, 95.99]	77.6±6.83	0.242±0.0951	27.3±11.4

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

a) エフガルチギモドの用量

表 19 エフガルチギモドを rHuPH20 と混合して単回皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率

用量 <sup>a)</sup>	評価例数	ベースラインの総 IgG 濃度 (µg/mL)	ベースラインからの変化率 (%)							ベースラインからの最大変化率 (%)
			4 日目	7 日目	15 日目	22 日目	29 日目	43 日目	57 日目	
750 mg	8	8135±2008	-9.4±9.5	-25.4±7.5	-35.6±9.0	-27.5±14.8	-19.3±22.3	-10.1±19.9	-1.8±17.7	-38.5±10.4
1250 mg	8	8879±859	-15.1±15.3	-27.6±19.5	-44.7±10.7	-35.9±12.3	-26.3±10.2	-16.7±12.5	-6.3±13.3	-45.3±10.8
1750 mg	8	9158±3043	-19.0±14.9	-40.8±10.4	-51.4±5.9	-42.3±9.5	-35.9±11.8	-19.7±8.8	-9.3±11.6	-55.3±7.77
10 mg/kg	8	9538±3218	-9.1±23.7	-22.9±14.5	-39.5±7.0	-30.8±7.1	-23.5±12.6	-10.7±12.6	-6.3±20.1	-39.9±7.20

平均値±標準偏差

a) エフガルチギモドの用量

エフガルチギモドを rHuPH20 と混合して単回皮下投与した後に血清中抗エフガルチギモド抗体が陽性と判断された被験者は、750 mg 群で 2/8 例、1,250 mg 群で 1/9 例、1,750 mg 群で 3/8 例、10 mg/kg 群で 2/8 例であった。

#### 6.2.1.2 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2: 1907 試験<2020 年 8 月～2021 年 2 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数：53 例）を対象に、本剤（エフガルチギモド 1,006.5 mg、rHuPH20 12,200 単位<sup>4)</sup>）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与したときの血清中エフガルチギモド濃度の薬物動態パラメータは表 20、総 IgG 濃度のベ-

4) 海外第 I 相試験（1901 試験）ではエフガルチギモド濃度及び rHuPH20 濃度がそれぞれ ■ mg/mL 及び ■ 単位/mL のバイアル製剤を用いて ■～■ mL の範囲で、海外第 I 相試験（1907 試験）ではエフガルチギモド濃度及び rHuPH20 濃度がそれぞれ ■ mg/mL 及び ■ 単位/mL の配合皮下注製剤を用いて ■ mL、国際共同第 III 相試験（2001 試験及び 2002 試験）ではエフガルチギモド濃度及び rHuPH20 濃度がそれぞれ 180 mg/mL 及び 2,000 単位/mL の配合皮下注製剤を用いて 5.6 mL がそれぞれ投与された。

スラインからの変化率の推移及び総 IgG 濃度のベースラインからの最大変化率は表 21 のとおりであった。

表 20 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を 1 週間間隔で 4 回投与したときの最終投与時（投与 4 回目）の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-168h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sup>a)</sup> (L/h)	V <sub>z</sub> (L) <sup>a)</sup>
エフガルチギモド 静注製剤群	226±66.1 (26)	6918±1388 (26)	8723±2148 (26)	1.01 [1.00, 4.00] (26)	112±134 (26)	0.115±0.0250 (26)	18.6±25.6 (26)
本剤群	50.1±21.2 (25)	5841±1506 (25)	8148±2187 (24)	48 [8.00, 96.02] (25)	80.7±14.3 (24)	0.182±0.0434 (25)	20.9±5.67 (24)

平均値±標準偏差（評価例数）、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]（評価例数）

a) 皮下投与の薬物動態パラメータ：CL/F、V<sub>z</sub>/F

表 21 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を 1 週間間隔で 4 回投与したときの総 IgG 濃度のベースラインからの変化率

	ベースライン の総 IgG 濃度 (µg/mL)	ベースラインからの変化率 (%)								ベースラインから の最大変化率(%)
		8 日目 <sup>a)</sup>	15 日目 <sup>b)</sup>	22 日目 <sup>c)</sup>	29 日目	36 日目	50 日目	64 日目	78 日目	
エフガルチギモド 静注製剤群	8898±498 (27)	-38.0±1.3 (27)	-57.6±1.4 (27)	-65.9±1.1 (27)	-66.7±1.3 (26)	-53.4±2.6 (26)	-27.3±2.9 (24)	-8.6±2.4 (25)	-1.1±3.0 (25)	-70.7±0.9 (26)
本剤群	8152±330 (26)	-35.0±1.7 (26)	-56.9±1.3 (26)	-65.7±1.3 (26)	-67.5±1.1 (25)	-59.9±1.7 (23)	-34.8±2.2 (25)	-13.9±2.5 (24)	-6.9±2.6 (25)	-69.9±1.1 (25)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与 2 回目、b) 投与 3 回目、c) 投与 4 回目

本剤及びエフガルチギモド静注製剤を投与した後に血清中抗エフガルチギモド抗体が陽性と判断された被験者は 11/27 例及び 5/27 例であり、本剤投与後に血漿中抗 rHuPH20 抗体が陽性と判断された被験者は 2/27 例であった。

## 6.2.2 gMG 患者における検討

### 6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 2001 試験<2021 年 2 月～2021 年 12 月>）

日本人及び外国人 gMG 患者（薬物動態評価例数：110 例）を対象に、本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位<sup>4)</sup>）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与したときの血清中エフガルチギモド濃度は表 22 のとおりであった。

表 22 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を 1 週間間隔で 4 回投与したときの血清中エフガルチギモド濃度

	8 日目 <sup>a),d)</sup>	15 日目 <sup>b),d)</sup>	22 日目 <sup>a),d)</sup>	29 日目 <sup>d)</sup>	36 日目	43 日目	50 日目	57 日目
エフガルチギモド 静注製剤群	16.4±33.0 (48)	14.0±6.92 (49)	15.2±8.06 (49)	14.9±6.43 (51)	4.47±4.17 (50)	2.18±5.99 (48)	0.61±0.63 (51)	0.20±0.28 (50)
本剤群	18.3±8.06 (43)	21.4±8.36 (43)	22.5±9.61 (41)	22.0±8.12 (49)	5.61±3.26 (50)	1.72±1.06 (43)	0.61±0.37 (48)	0.22±0.20 (45)

単位：µg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与 2 回目、b) 投与 3 回目、c) 投与 4 回目、d) 本剤又はエフガルチギモド静注製剤投与から 168 時間後のトラフ濃度

また、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 23、各 IgG サブタイプ濃度のベースラインからの変化率は表 24 のとおりであった。さらに、抗 AChR 抗体陽性患者における抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率は表 25 のとおりであった。



表 23 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を1週間間隔で4回投与したときの総IgG濃度のベースラインからの変化率

	ベースラインの総IgG濃度(μg/mL)	ベースラインからの変化率 (%)								ベースラインからの最大変化率 (%)
		8日目 <sup>a)</sup>	15日目 <sup>b)</sup>	22日目 <sup>c)</sup>	29日目	36日目	50日目	57日目	71日目	
エフガルチギモド静注製剤群	8995±472 (55)	-39.6±1.5 (55)	-55.1±1.9 (55)	-59.0±2.0 (55)	-62.3±1.2 (52)	-49.9±2.2 (52)	-25.3±2.8 (52)	-14.6±3.1 (52)	-3.1±3.8 (54)	-63.6±1.6 (55)
本剤群	8747±495 (55)	-40.1±1.5 (52)	-56.9±1.6 (53)	-62.2±1.4 (52)	-64.7±2.0 (53)	-57.4±1.7 (53)	-31.2±4.7 (52)	-8.9±8.7 (50)	7.8±7.8 (54)	-67.0±1.8 (55)

平均値±標準誤差 (評価例数)

a) 投与2回目、b) 投与3回目、c) 投与4回目

表 24 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を1週間間隔で4回投与したときの各IgGサブタイプ濃度のベースラインからの変化率

IgGサブタイプ	エフガルチギモド静注製剤群				本剤群				
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	
ベースライン(μg/mL)	4056±285 (44)	1346±78 (44)	573±45 (44)	231±34 (44)	3576±338 (49)	1262±94 (49)	513±47 (49)	280±48 (49)	
ベースラインからの変化率 (%)	8日目 <sup>a)</sup>	-39.7±4.9 (43)	-27.9±6.0 (43)	-48.2±3.2 (43)	-34.7±2.8 (43)	-26.4±13.0 (41)	-16.8±8.8 (41)	-47.5±4.1 (41)	-30.7±3.5 (41)
	15日目 <sup>b)</sup>	-56.7±3.19 (40)	-47.3±2.8 (40)	-59.0±4.0 (40)	-44.4±5.1 (40)	-9.9±45.5 (43)	-51.3±2.7 (43)	-65.1±1.8 (43)	-49.3±2.5 (43)
	22日目 <sup>c)</sup>	-61.3±3.72 (39)	-57.7±3.2 (39)	-64.1±2.3 (39)	-53.5±2.5 (39)	-27.6±33.1 (43)	-56.9±3.4 (43)	-66.6±2.3 (43)	-51.0±2.7 (43)
	29日目	-64.1±3.62 (35)	-59.4±3.8 (35)	-65.8±2.4 (35)	-54.6±3.1 (35)	-24.4±32.4 (43)	-56.0±6.6 (43)	-61.7±5.3 (43)	-45.0±6.4 (43)
	36日目	-36.9±16.2 (37)	-48.5±4.7 (37)	-47.5±4.9 (37)	-30.3±6.7 (37)	-21.1±26.5 (46)	-46.8±7.8 (46)	-43.0±8.6 (46)	-34.1±9.4 (46)
	50日目	-22.5±7.1 (36)	-28.6±7.3 (36)	-21.2±4.7 (36)	-7.8±6.8 (36)	43.9±42.1 (40)	-16.9±11.4 (40)	12.7±15.8 (40)	14.3±18.7 (40)
	57日目	-12.1±9.1 (38)	-24.5±6.4 (38)	-14.2±5.4 (38)	-1.4±7.3 (38)	83.9±59.5 (37)	-9.8±12.9 (37)	27.5±21.9 (37)	25.1±21.2 (37)
	71日目	14.1±16.0 (41)	-15.1±5.1 (41)	3.4±5.6 (41)	10.3±8.3 (41)	53.2±23.4 (44)	26.6±17.1 (44)	60.5±22.1 (44)	55.3±20.4 (44)
	最大変化率	-67.1±3.3 (44)	-64.3±2.1 (44)	-68.1±2.2 (44)	-57.9±2.4 (44)	-45.9±18.1 (49)	-62.2±5.2 (49)	-67.6±4.4 (49)	-57.5±4.3 (49)

平均値±標準誤差 (評価例数)

a) 投与2回目、b) 投与3回目、c) 投与4回目

表 25 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を1週間間隔で4回投与したときの抗AChR抗体のベースラインからの変化率

	ベースラインの抗AChR抗体(nmol/L)	ベースラインからの変化率 (%)								ベースラインからの最大変化率 (%)
		8日目 <sup>a)</sup>	15日目 <sup>b)</sup>	22日目 <sup>c)</sup>	29日目	36日目	50日目	57日目	71日目	
エフガルチギモド静注製剤群	74.8±34.2 (46)	-43.7±1.6 (45)	-55.1±1.5 (45)	-59.2±1.7 (45)	-59.6±1.7 (42)	-47.2±3.0 (43)	-15.8±5.6 (43)	-7.1±6.0 (43)	10.3±7.9 (44)	-60.8±1.7 (45)
本剤群	48.2±15.9 (45)	-42.5±1.5 (43)	-57.4±1.4 (43)	-61.8±1.6 (42)	-62.2±1.8 (44)	-55.3±1.5 (43)	-26.7±4.8 (42)	-14.5±7.8 (40)	13.5±23.2 (44)	-63.8±1.4 (45)

平均値±標準誤差 (評価例数)

a) 投与2回目、b) 投与3回目、c) 投与4回目

本剤及びエフガルチギモド静注製剤を投与した後に血清中抗エフガルチギモド抗体が陽性と判断された被験者は19/55例及び11/55例であり、このうち中和抗体はそれぞれ2例に認められた。本剤投与後に血漿中抗rHuPH20抗体が陽性と判断された被験者は3/55例であり、中和抗体は認められなかった。

### 6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: 2002 試験<2021年4月~継続中>)

国際共同第Ⅲ相試験 (2001 試験又は1705 試験<sup>5)</sup>) に参加した日本人及び外国人gMG患者 (薬物動態評価例数: 164例 (2022年1月データカットオフ)) を対象に、本剤 (エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位<sup>4)</sup>) を1週間間隔で4回皮下投与とし、これを1サイクルとして3サイクルまで投与したときの各治療サイクルにおける本剤投与後の血清中エフガルチギモド濃度は表26のとおりであった。

5) 日本人及び外国人gMG患者 (投与例数: 145例) を対象に、エフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg を1週間隔で4回皮下投与とし、これを1サイクルとして、最長3年間まで長期投与したときの安全性を検討するために実施された非盲検非対照試験 (参考CTD 5.3.5.2-2)。

表 26 各治療サイクルにおいて本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときの血清中エフガルチギモド濃度

サイクル1			サイクル2			サイクル3
3日目 <sup>a)</sup>	24日目 <sup>b)</sup>	29日目 <sup>c)</sup>	3日目 <sup>a)</sup>	24日目 <sup>b)</sup>	29日目 <sup>c)</sup>	29日目 <sup>c)</sup>
29.2±13.3 (7)	48.6±16.5 (9)	21.5±8.17 (116)	32.9±16.6 (10)	45.3±16.2 (9)	20.3±7.57 (86)	21.9±10.7 (52)

単位：μg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

a)1回目投与から48時間後、b)4回目投与から48時間後、c)4回目投与から168時間後

また、各治療サイクルにおいて本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときの総IgG濃度のベースラインからの変化率は表27、抗AChR抗体陽性患者における抗AChR抗体のベースラインから変化率は表28のとおりであった（2022年1月データカットオフ）。

表 27 各治療サイクルにおいて本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときの総IgG濃度のベースラインからの変化率

	各サイクルのベースラインの総IgG濃度(μg/mL)	ベースラインからの変化率 <sup>a)</sup> (%)		
		29日目 <sup>b)</sup>	50日目	71日目
サイクル1	8351±256 (157)	-63.5±0.87 (136)	-23.2±1.67 (113)	-2.4±3.96 (29)
サイクル2	6507±258 (136)	-52.8±1.89 (95)	4.9±3.79 (75)	2.7±4.53 (16)
		-62.2±1.06 (94)	-17.4±2.96 (75)	-9.3±4.63 (16)
サイクル3	6186±314 (95)	-49.9±2.88 (57)	0.3±4.59 (31)	-9.5±12.4 (3)
		-58.1±2.38 (57)	-18.5±3.73 (31)	-14.1±8.52 (3)

平均値±標準誤差（評価例数）

a)上段：各サイクルのベースラインからの変化率、下段：サイクル1のベースラインからの変化率（サイクル2及び3）、b)4回目投与から168時間後

表 28 各治療サイクルにおいて本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときの抗AChR抗体のベースラインからの変化率

	各サイクルのベースラインの抗AChR抗体(nmol/L)	ベースラインからの変化率 <sup>a)</sup> (%)		
		29日目 <sup>b)</sup>	50日目	71日目
サイクル1	58.4±9.50 (127)	-58.3±2.65 (104)	-15.2±2.38 (86)	6.4±4.19 (23)
サイクル2	53.6±10.3 (108)	-53.0±2.44 (73)	3.8±6.08 (55)	23.3±18.65 (13)
		-57.5±2.59 (74)	-12.7±4.81 (57)	25.9±26.73 (13)
サイクル3	44.1±8.20 (76)	-56.6±1.81 (42)	-11.8±4.86 (18)	8.4±10.13 (3)
		-60.3±2.90 (43)	-20.1±6.21 (18)	-23.3±12.52 (3)

平均値±標準誤差（評価例数）

a)上段：各サイクルのベースラインからの変化率、下段：サイクル1のベースラインからの変化率（サイクル2及び3）、b)4回目投与から168時間後

2002試験において、本剤投与後に血清中抗エフガルチギモド抗体が陽性と判断された被験者は30/179例であり、中和抗体が陽性と判断された2/179例であった。本剤投与後に血漿中抗rHuPH20抗体が陽性と判断された被験者は41/179例であり、中和抗体が陽性と判断された被験者は1/179例であった（2022年12月データカットオフ）。

### 6.2.3 母集団薬物動態／薬力学解析（参考CTD 5.3.3.5-5）

健康成人を対象とした海外第I相試験（1901試験、1907試験）及びgMG患者を対象とした国際共同第III相試験（2001試験、2002試験）から得られたデータを用いて、エフガルチギモドの薬物動態データに基づき構築した母集団薬物動態モデル<sup>6)</sup>が更新され、最終モデルは2つの末梢コンパートメントを仮定した線形3-コンパートメントモデルで記述された。共変量探索を行った結果<sup>7)</sup>、CL、V1及びV2/V3に対して体重、CLに対してeGFRが、V1に対して性別が共変量として組み込まれた。

6) 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験（1501試験、1702試験）、外国人gMG患者を対象とした海外第II相試験（1602試験）、日本人及び外国人gMG患者を対象とした国際共同第III相試験（1704試験）、国際共同長期継続投与試験（1705試験）から得られた血清中エフガルチギモド濃度データを用いて構築された母集団薬物動態モデル（ウィフガート点滴静注400mg承認申請時CTD 5.3.3.5-1、CTD 5.3.3.5-2）

7) 共変量として、年齢、性別、体重、体格指数（BMI）、人種、民族、eGFR、アルブミン、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、血清中抗エフガルチギモド抗体の有無、gMGに対する併用薬、被験者（健康成人、gMG患者）、抗AChR抗体の有無、分析法（ELISA法、サンドイッチ免疫学的測定法）が検討された。

本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときのシミュレーションにおいて、 $AUC_{0-168h}$ は、体重が中央値の78.3 kgの患者と比較して、体重50.4 kg (5パーセンタイル値)の患者では22.5%増加、体重112 kg (95パーセンタイル値)の患者では15.4%減少すると推定された<sup>8)</sup>。また、同様のシミュレーションにおいて、 $AUC_{0-168h}$ は、eGFRが中央値の100.32 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の患者と比較して、eGFRが72.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (5パーセンタイル値)の患者では16.8%増加、eGFRが129 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (95パーセンタイル値)の患者では11.3%減少すると推定された<sup>9)</sup>。

当該母集団薬物動態モデルを用いて、母集団薬物動態/薬力学モデルが構築された。本剤によるIgG分解速度の促進は間接反応モデルを用いて記述され、総IgG濃度に対するEC<sub>50</sub>は39.2 µg/mLと推定された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態及び薬力学の民族差について

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤投与時のエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学について明らかな民族差は認められていないと考える旨を説明した。

薬物動態について、国際共同第Ⅲ相試験(2001試験)において本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときの日本人集団及び外国人集団における血清中エフガルチギモド濃度は、表29のとおりであり、日本人と外国人で明らかな差は認められなかった。

表 29 日本人及び外国人に本剤を1週間間隔で4回投与したときの血清中エフガルチギモド濃度

	8日目 <sup>a),d)</sup>	15日目 <sup>b),d)</sup>	22日目 <sup>c),d)</sup>	29日目 <sup>d)</sup>
日本人	19.6±8.47 (3) 21.8 [10.2, 26.7]	15.7±5.99 (3) 17.7 [9.02, 20.5]	34.6±10.7 (3) 30.3 [26.8, 46.8]	22.9±9.18 (4) 23.8 [10.9, 33.1]
外国人	18.2±8.13 (40) 17.2 [6.89, 43.9]	21.9±8.41 (40) 19.4 [11.3, 39.6]	21.6±8.99 (38) 19.3 [8.87, 51.4]	21.9±8.13 (45) 19.6 [11.1, 46.5]

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差(例数)、下段：中央値[範囲]

a) 投与2回目、b) 投与3回目、c) 投与4回目、d) 本剤投与から168時間後のトラフ濃度

薬力学について、2001試験において本剤を1週間間隔で4回皮下投与したときの日本人集団及び外国人集団における総IgG濃度及び各IgGサブタイプ濃度のベースラインから4週目(本剤最終投与から1週間後)までの変化率は表30のとおりであった。IgG1濃度のベースラインからの変化率(平均値±標準誤差)は、日本人集団と比較して外国人集団で小さかったが、外国人集団の1例のIgG1のベースライン値が極めて低いこと(83.6 µg/mL、2001試験における中央値は3,750 µg/mL)が原因と考えられ、当該症例を除いた場合の外国人集団の値は-55.9±8.12%であり、日本人集団と同程度であった。以上より、総IgG濃度及び各IgGサブタイプ濃度のベースラインからの変化率に国内外で明らかな差は認められなかった。また、本剤投与時の抗AChR抗体のベースラインから4週目までの変化率(平均値±標準誤差)は、日本人集団で-55.1±7.39%(3例)、外国人集団で-62.7±1.81%(41例)であり、各集団間で明らかな差は認められなかった。

8) eGFRは、中央値である100.32 mL/min/1.73m<sup>2</sup>に固定された。

9) 体重は、中央値である78.3 kgに固定された。

表 30 日本人又は外国人に本剤を 1 週間間隔で 4 回投与したときの総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプ濃度別のベースラインから 4 週目（本剤最終投与から 1 週間後）までの変化率（%）

総 IgG		日本人	外国人
		-61.6±7.38 (4)	-64.9±2.04 (49)
IgG サブタイプ	IgG1	-56.2±14.6 (4)	-21.2±35.6 (39)
	IgG2	-62.7±10.5 (4)	-55.3±7.23 (39)
	IgG3	-54.9±13.4 (4)	-62.4±5.75 (39)
	IgG4	-34.5±18.8 (4)	-46.1±6.86 (39)

平均値±標準誤差（評価例数）

機構は、提出された試験成績を踏まえると、本剤を投与したときのエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学に明らかな民族差は認められていないと判断する。

### 6.R.2 臨床薬理学的観点における用法・用量の適切性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠、及び本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から、以下のように説明した。

本剤のエフガルチギモドの用量について、エフガルチギモドを 750～1,750 mg の範囲で単回皮下投与した第 I 相試験（1901 試験）のデータを用いて、既承認であるエフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg 投与時と同程度に総 IgG 濃度を減少させることが期待される用量を母集団薬物動態/薬力学モデルを用いたシミュレーションにより検討した結果、1,000 mg と推定された。また、本剤（エフガルチギモド 1,006.5 mg、rHuPH20 12,200 単位<sup>4)</sup>）をエフガルチギモド静注製剤と同じ 1 週間間隔で 4 回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学をエフガルチギモド静注製剤（10 mg/kg）と比較検討した第 I 相試験（1907 試験）において、本剤投与時ではエフガルチギモド静注製剤投与時と比較して、4 回目投与後のエフガルチギモドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-168h</sub> はそれぞれ約 80% 及び 15% 低く（表 20）、トラフ濃度は最大 50% 高かったが、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）までの変化率及び最大変化率は両製剤で同程度であることが確認された（表 21）。

以上を踏まえ、2001 試験は、gMG 患者を対象に本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位<sup>4)</sup>）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与する用法・用量を設定して実施した。その結果、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の推移（表 23 及び表 25 参照）は、両製剤間で大きな違いは認められず、各 IgG サブタイプ濃度のベースラインからの変化率の推移（表 24 参照）についても、IgG1 のベースライン値が低かった症例を除いた結果を踏まえると、明らかな違いは認められないと考える。

また、2001 試験の主要評価項目とされた総 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、本剤群のエフガルチギモド静注製剤群に対する非劣性が示された（表 39 参照）。

以上より、申請用法・用量は、臨床薬理学的観点から適切と考える。

機構は、以下のように考える。

1907 試験において、エフガルチギモド静注製剤の承認用量投与時と同程度に総 IgG 濃度を減少できる量として本剤の用量が設定された結果、本剤とエフガルチギモド静注製剤投与時におけるエフガルチギモドの薬物動態プロファイルは異なるものの、薬力学的指標である総 IgG 濃度の減少は同程度であったことを確認した。また、2001 試験において、本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与したときの各 IgG サブタイプ濃度のベースラインからの変化率の推移について、エフガルチギモド静注製剤と比較して、本剤投与終了後の各 IgG サブタイプ濃度の減少持続期間が

短い傾向が示唆されているものの、本剤投与中の各 IgG サブタイプ濃度の推移は概ね同様であったこと、並びに総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の推移は両製剤間で大きな違いは認められていないことを踏まえると、本剤の申請用法・用量の設定について、臨床薬理学的観点からは妥当であると判断する。

### 6.R.3 免疫原性について

申請者は、本剤の免疫原性について、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）の結果から、免疫原性がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響について検討した結果、本剤投与後のエフガルチギモド抗体陽性例及び陰性例での血清中エフガルチギモド濃度は表 31、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 32 のとおりであり、本剤群及びエフガルチギモド静注製剤群のいずれにおいても、抗エフガルチギモド抗体及びエフガルチギモド中和抗体の有無別で、エフガルチギモドの薬物動態及び総 IgG 減少率に大きな違いは認められなかった。

表 31 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を投与したときの  
抗エフガルチギモド抗体陽性/陰性別でのエフガルチギモドのトラフ濃度（2001 試験）

	陰性例		陽性例						中和抗体陽性	
			治験薬投与に伴わない陽性例 <sup>a)</sup>		治験薬投与に伴う陽性例		治験薬投与に伴い抗体価が上昇した陽性例 <sup>b)</sup>			
	静注製剤 (40 例)	本剤群 (30 例)	静注製剤 (4 例)	本剤群 (6 例)	静注製剤 (10 例)	本剤群 (18 例)	静注製剤 (1 例)	本剤群 (1 例)	静注製剤 (2 例)	本剤群 (2 例)
初回投与	18.0±39.4	19.8±8.6	12.4±4.9	18.7±3.9	13.6±10.4	15.9±7.6	9.1	—	7.45、9.39	10.2、19.0
投与 2 回目	33	24	4	4	10	15	1	0	2	2
投与 3 回目	13.3±5.6	22.9±9.2	13.5±3.5	21.4±7.7	16.5±11.8	19.2±7.5	17.4	23.9	9.59、11.5	9.02、23.2
投与 4 回目	35	22	4	4	9	16	1	1	2	2
初回投与	14.8±7.4	23.9±11.3	14.5±4.7	18.0±3.0	16.9±11.6	21.3±7.2	16.2	19.3	8.11、8.73	—
投与 2 回目	34	24	4	3	10	13	1	1	2	0
投与 3 回目	14.0±6.0	24.3±8.2	15.7、16.0	18.8±3.0	17.9±8.3	19.0±8.1	16.1	19.6	9.51、14.0	10.9
投与 4 回目	38	28	2	4	10	16	1	1	2	1

単位：μg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数、2 例以下は個別値

- a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 4 倍未満であった被験者  
b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 4 倍以上であった被験者

表 32 本剤又はエフガルチギモド静注製剤を投与したときの  
抗エフガルチギモド抗体陽性/陰性別での総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（%）（2001 試験）

	陰性例		陽性例						中和抗体陽性	
			治験薬投与に伴わない陽性例 <sup>a)</sup>		治験薬投与に伴う陽性例		治験薬投与に伴い抗体価が上昇した陽性例 <sup>b)</sup>			
	静注製剤 (40 例)	本剤群 (30 例)	静注製剤 (4 例)	本剤群 (6 例)	静注製剤 (10 例)	本剤群 (18 例)	静注製剤 (1 例)	本剤群 (1 例)	静注製剤 (2 例)	本剤群 (2 例)
初回投与	-39.8±1.9	-39.8±2.0	-35.0±3.3	-36.5±8.0	-39.2±3.3	-41.2±2.0	-53.0	-45.6	-33、-23	-44、-29
投与 2 回目	40	28	4	5	10	18	1	1	2	2
投与 3 回目	-54.6±2.3	-55.7±2.2	-46.2±9.7	-59.9±4.1	-61.0±2.2	-57.5±2.7	-56.4	-65.8	-61、-58	-63、-60
投与 4 回目	40	29	4	5	10	18	1	1	2	2
初回投与	-59.3±2.3	-62.4±1.7	-39.9±10.1	-63.5±7.3	-63.9±1.3	-61.1±2.76	-74.3	-67.7	-64、-64	-29.1
投与 2 回目	40	30	4	4	10	17	1	1	2	1
投与 3 回目	-62.4±1.1	-65.1±1.9	-43.2±12.1	-53.0±13.7	-67.3±1.6	-67.4±1.8	-65.4	-75.8	-66、-65	-69、-61
投与 4 回目	38	29	3	6	10	17	1	1	2	2

上段：平均値±標準誤差、下段：評価例数、2 例以下は個別値

- a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 4 倍未満であった被験者  
b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 4 倍以上であった被験者

また、2001 試験における本剤投与後の抗 rHuPH20 抗体陽性例及び陰性例での血清中エフガルチギモド濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 33 のとおりであり、抗 rHuPH20 抗体陽性例が少なく比較には限界があるが、抗 rHuPH20 抗体の有無別でエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学に明らかな違いは認められなかった。

表 33 本剤を投与したときの抗 rHuPH20 抗体陽性/陰性別でのエフガルチギモドのトラフ濃度  
及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (2001 試験)

	エフガルチギモド濃度 (µg/mL)				総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%)			
	陰性例 (47 例)	陽性例			陰性例 (47 例)	陽性例		
		治験薬投与に伴 わない陽性例 <sup>a)</sup> (5 例)	治験薬投与に伴 う陽性例 (2 例)	治験薬投与に伴い 抗体価が上昇した 陽性例 <sup>b)</sup> (1 例)		治験薬投与に伴 わない陽性 例 <sup>a)</sup> (5 例)	治験薬投与に伴 う陽性例 (2 例)	治験薬投与に伴 い抗体価が上昇 した陽性例 <sup>b)</sup> (1 例)
初回 投与	17.7±6.9 36	19.0±16.8 4	19.6、29.7 2	25.4 1	-39.6±1.6 45	-37.0±3.6 4	-63、-50 2	-41.1 1
投与 2 回目	20.6±7.9 37	25.4±12.4 3	25.4、38.7 2	19.9 1	-56.2±1.6 46	-54.7±2.7 4	-90、-64 2	-59.8 1
投与 3 回目	21.9±8.5 35	26.9±21.4 3	28.6、33.9 2	14.1 1	-61.0±1.5 45	-68.3±2.0 4	-78、-69 2	-67.6 1
投与 4 回目	21.3±6.8 42	23.3±15.8 4	24.4、43.7 2	24.0 1	-65.4±1.4 45	-55.1±16.9 5	-81、-65 2	-65.6 1

上段：エフガルチギモド濃度は平均値±標準偏差、総 IgG 濃度の変化率は平均値±標準誤差、下段：評価例数、2 例以下は個別値

- a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 2 倍未満であった被験者  
b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 2 倍以上であった被験者

免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について、2001 試験における抗エフガルチギモド抗体陽性例及び陰性例での MG-ADL レスポンダー (MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者) の割合及び有害事象の発現状況は表 34 及び表 35、本剤を投与したときの抗 rHuPH20 抗体陽性例及び陰性例での MG-ADL レスポンダーの割合及び有害事象の発現状況は、表 36 及び表 37 のとおりであり、抗エフガルチギモド抗体及び抗 rHuPH20 抗体の有無別で、本剤の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

表 34 抗エフガルチギモド抗体陽性/陰性別での MG-ADL レスポンダーの割合

	陰性例		陽性例						中和抗体陽性	
			治験薬投与に伴わ ない陽性例 <sup>a)</sup>		治験薬投与に伴う 陽性例		治験薬投与に伴い 抗体価が上昇した 陽性例 <sup>b)</sup>			
	静注製剤	本剤群	静注製剤	本剤群	静注製剤	本剤群	静注製剤	本剤群	静注製剤	本剤群
MG-ADL レスポ ンダー	65.0 (26/40 例)	76.7 (23/30 例)	75.0 (3/4 例)	16.7 (1/6 例)	80.0 (8/10 例)	72.2 (13/18 例)	100 (1/1 例)	100 (1/1 例)	50.0 (1/2 例)	50.0 (1/2 例)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

- a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 4 倍未満であった被験者  
b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 4 倍以上であった被験者

表 35 抗エフガルチギモド抗体陽性/陰性別での有害事象の発現割合

	陰性例		陽性例						中和抗体陽性	
			治験薬投与に伴わ ない陽性例 <sup>a)</sup>		治験薬投与に伴う 陽性例		治験薬投与に伴い抗体 価が上昇した陽性例 <sup>b)</sup>			
	静注製剤 (40 例)	本剤群 (30 例)	静注製剤 (4 例)	本剤群 (6 例)	静注製剤 (10 例)	本剤群 (18 例)	静注製剤 (1 例)	本剤群 (1 例)	静注製剤 (2 例)	本剤群 (2 例)
すべての有 害事象	19 (47.5)	19 (63.3)	2 (50.0)	5 (83.3)	6 (60)	12 (66.7)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)
重篤な有害 事象	4 (10.0)	5 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (11.1)	0	0	0	1 (50.0)
投与中止に至 った有害事象	0	1 (3.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 4 倍未満であった被験者  
b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 4 倍以上であった被験者

表 36 本剤を投与したときの抗 rHuPH20 抗体陽性/陰性別での MG-ADL レスポンダーの割合

MG-ADL レスポナー	陰性例 (31/47 例)	陽性例		
		治験薬投与に伴わ ない陽性例 <sup>a)</sup> (4/5 例)	治験薬投与に伴う 陽性例 (2/2 例)	治験薬投与に伴い抗体価 が上昇した陽性例 <sup>b)</sup> (1/1 例)
割合 (%) (該当例数/評価例数)	66.0 (31/47 例)	80.0 (4/5 例)	100 (2/2 例)	100 (1/1 例)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 2 倍未満であった被験者

b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 2 倍以上であった被験者

表 37 本剤を投与したときの抗 rHuPH20 抗体陽性/陰性別での有害事象の発現割合

	陰性例 (47 例)	陽性例		
		治験薬投与に伴わ ない陽性例 <sup>a)</sup> (5 例)	治験薬投与に伴う 陽性例 (2 例)	治験薬投与に伴い抗体価 が上昇した陽性例 <sup>b)</sup> (1 例)
すべての有害事象	30 (63.8)	4 (80.0)	2 (100)	1 (100)
重篤な有害事象	6 (12.8)	0	1 (50.0)	1 (100)
投与中止に至った有害事象	1 (2.1)	1 (20.0)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後の抗体価の上昇が 2 倍未満であった被験者

b) 治験薬投与前に抗薬物抗体が陽性であり、治験薬投与後に抗体価の上昇が 2 倍以上であった被験者

以上より、抗エフガルチギモド抗体及び抗 rHuPH20 抗体の有無によるエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学の明確な差異は認められず、また、有効性及び安全性に及ぼす影響を認められていないことから、免疫原性が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

2001 試験の免疫原性の結果から、エフガルチギモド抗体陽性例のうち中和抗体陽性例では、抗エフガルチギモド抗体陰性例と比較して血清中エフガルチギモド濃度が低値を示す傾向が示唆されている (表 31) もの、抗エフガルチギモド抗体及び抗 rHuPH20 抗体の有無によって本剤の薬力学、有効性及び安全性に明確な差異は認められていない。以上より、提出された資料から、本剤において、免疫原性が臨床使用において直ちに問題となる可能性は低いと判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 38 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 38 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	1901 試験 5.3.3.1-1	I	外国人 健康成人	33	エフガルチギモド 750 mg、1,250 mg、1,750 mg 又は 10 mg/kg と rHuPH20 2,000 単位/mL (投与量はそれぞれ 9,091 単位、15,152 単位、21,212 単位、又は 121 単位/kg) を混合して単回皮下投与	PK、PD 安全性
	海外	1907 試験 5.3.3.1-2	I		54	本剤 (エフガルチギモド 1,006.5 mg 及び rHuPH20 12,200 単位) 皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg 静脈内投与を 1 週間間隔で 4 回皮下投与	PK、PD 安全性
	国際 共同	2001 試験 5.3.5.1-1	III	gMG 患者	111	本剤 (エフガルチギモド 1,008 mg 及び rHuPH20 11,200 単位) を 1 週間間隔で 4 回皮下投与	PK、PD 有効性、安全性
	国際 共同	2002 試験 5.3.5.2-1 5.3.5.2-3	III		184	本剤 (エフガルチギモド 1,008 mg 及び rHuPH20 11,200 単位) を 1 週間間隔で 4 回皮下投与を繰り返す	有効性、安全性
参考	国際 共同	1705 試験 <sup>a)</sup> 5.3.5.2-2	III		151	エフガルチギモド 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与	有効性、安全性

a) ウィフガート点滴静注 400 mg の承認時に評価済みの国際共同第 III 相試験

なお、以下では主な臨床成績を記載する。

## 7.1 第 I 相試験

### 7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: 1901 試験<2019 年 7 月~10 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 32 例: 各群 8 例) を対象に、エフガルチギモドを rHuPH20 と混合して単回皮下投与したときの安全性等を検討する試験が実施された。

用法・用量は、エフガルチギモド 750 mg、1,250 mg、1,750 mg 又は 10 mg/kg をそれぞれ 2,000 単位/mL の rHuPH20 (投与量としてそれぞれ 9,091 単位、15,152 単位、21,212 単位、又は 121 単位/kg) と混合して単回皮下投与することとされた。

無作為化され治験薬が投与された 33 例 (750 mg 群 8 例、1,250 mg 群 9 例、1,750 mg 群 8 例、10 mg/kg 群 8 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、750 mg 群 37.5% (3/8 例)、1250 mg 群 77.8% (7/9 例)、1750 mg 群 87.5% (7/8 例)、10 mg/kg 群 62.5% (5/8 例) であった。いずれの投与群でも、死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑 (750 mg 群 2 例、1,250 mg 群 6 例、1,750 mg 群 4 例、10 mg/kg 群 2 例、以下同順)、注射部位内出血 (1 例、0 例、2 例、1 例)、注射部位疼痛 (0 例、0 例、2 例、1 例)、下痢 (0 例、1 例、2 例、0 例)、上咽頭炎 (0 例、2 例、0 例、2 例)、背部痛 (0 例、1 例、0 例、2 例) であった。

### 7.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: 1907 試験<2020 年 8 月~2021 年 2 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 54 例) を対象に、本剤及びエフガルチギモド静注製剤を投与したときの安全性等を検討する試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (エフガルチギモド 1,006.5 mg、rHuPH20 12,200 単位<sup>4)</sup>) を 1 週間間隔で 4 回皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与することとされた。

無作為化され治験薬が投与された 54 例 (本剤群 27 例、エフガルチギモド静注製剤群 27 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例 (2 例、2 例) であり、中止理由は有害事象 3 例 (1 例、2 例)、医師の判断 1 例 (1 例、0 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群 66.7% (18/27 例)、エフガルチギモド静注製剤 66.7% (18/27 例) であった。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はエフガルチギモド静注製剤群で 2 例 (ミラー・フィッシャー症候群、貧血各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例 (投与部位反応)、エフガルチギモド静注剤群で 2 例 (COVID-19 検査陽性、貧血各 1 例) に認められ、本剤群の投与部位反応を除き、治験薬との因果関係は否定された。

いずれかの群において 3 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑 (本剤群 6 例、エフガルチギモド静注剤群 0 例、以下同順)、注射部位血腫 (3 例、0 例)、頭痛 (1 例、4 例)、カテーテル留置部位血腫 (0 例、3 例)、錯感覚 (0 例、3 例)、下痢 (0 例、3 例) であった。



## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 2001 試験<2021年2月~12月>)

gMG患者(目標症例数110例<sup>10)</sup>、各群55例)を対象に、本剤の薬力学、有効性、安全性等を検討するため、エフガルチギモド静注製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が11カ国<sup>11)</sup>で実施された。

主な選択基準は、MGFAによるMG診断の臨床分類がクラスⅡ、Ⅲ、Ⅳa又はⅣbで、スクリーニング時及びベースライン時のMG-ADL総スコア<sup>12)</sup>が合計5点以上(眼症状以外の項目でのスコアは50%超)で、スクリーニング前にgMGに対する治療薬(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/又は副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤)を一定の用量で継続している患者とされた。

本試験は、治験薬投与期(3週間)及びフォローアップ期(7週間)で構成された。

用法・用量は、治験薬投与期において、本剤(エフガルチギモド1,008mg、rHuPH20 11,200単位<sup>4)</sup>)を1週間間隔で4回皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤10mg/kgを1週間間隔で4回静脈内投与とされた。本試験では、併用するgMGの治療薬(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/又は副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤)における種類及び用法・用量の変更は不可とされた。レスキュー治療<sup>13)</sup>は、gMGの臨床的な悪化(呼吸障害/球症状の新たな発現又は悪化、若しくはMG-ADL総スコアで眼症状以外のいずれかの項目で2点以上の悪化)が認められ、かつレスキュー治療を施行しなければ被験者が危険な状態に陥ると治験担当医師が判断した場合に実施可能とされ、レスキュー治療を受ける被験者は治験薬の投与を中止することとされた。

被験者は、民族(日本人又は外国人)で層別化し、外国人被験者の場合はさらに抗AChR抗体(陽性又は陰性)を層別因子として無作為化され、本剤群又はエフガルチギモド静注製剤群のいずれかに1:1の比で割り付けられた。

無作為化された111例(エフガルチギモド静注製剤群56例、本剤群55例)のうち、有害事象のため治験薬の投与を受けなかったエフガルチギモド静注製剤群の1例を除く、110例がITT集団、mITT集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT集団がPDの主要な解析対象集団、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。

110例のうち、抗AChR抗体陽性患者は91例、抗AChR抗体陰性患者は19例であった。中止例は2例であり、中止理由は、同意撤回(エフガルチギモド静注製剤群1例)、その他(本剤群1例)であった。

10) 主要評価項目とされた総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)までの変化率について、本剤群とエフガルチギモド静注製剤群の群間差を2%、共通の標準偏差を7.5、非劣性マージンを10%、有意水準を片側2.5%、検出力を90%とし、脱落率を13%と仮定して、目標症例数は46例(各群23例)とされた。また、1907試験における総IgG濃度のベースラインからの変化率の標準偏差が7.5より大きい場合にはその大きさに応じて目標症例数を56例(各群28例)~76例(各群38例)まで増加することが計画されていた。しかしながら、試験開始後に米国食品医薬品局(FDA)との協議を踏まえ、安全性評価の観点から目標症例数は110例(各群55例)に変更された(治験実施計画変更日:2021年■月)。

11) ベルギー、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、米国

12) MGの症状8項目(眼筋(2項目〔複視、眼瞼下垂〕)、球症状(3項目〔会話、咀嚼、嚥下〕)、呼吸筋(1項目〔呼吸〕)及び粗大運動又は四肢筋の障害(2項目〔歯磨き又は櫛使用の障害、椅子からの立ち上がりの障害〕))について、各項目につき0(正常)~3(最重症)の4段階で患者が評価する指標

13) 本試験では、血漿交換療法、IVIg若しくは免疫吸着療法の実施、又は副腎皮質ステロイドの投与量若しくは種類の変更がレスキュー治療とされた。

主要評価項目である総 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<sup>14)</sup> は表 39 のとおりであり、最小二乗平均の群間差の 95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである 10%<sup>15)</sup> を下回ったことから、本剤群のエフガルチギモド静注製剤群に対する非劣性が検証された。

表 39 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（2001 試験、mITT 集団）

	総 IgG 濃度		変化率(%) <sup>a) b)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
	ベースライン	4 週目			
エフガルチギモド 静注製剤群	8994.7±472.22 (55)	3348.8±187.18 (52)	-62.2±1.247 (52) <sup>d)</sup>	-4.2 [-7.73, -0.66]	<0.0001
本剤群	8747.1±495.20 (55)	2946.8±202.21 (53)	-66.4±1.272 (50) <sup>d)</sup>		

平均値±標準誤差（評価例数）

a) 最小二乗平均値±標準誤差

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) mITT 集団から 4 週目時点の総 IgG 濃度が得られなかった被験者（エフガルチギモド静注製剤群 3 例、本剤群 2 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。

有効性の副次評価項目である MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者）及び QMG レスポンダー（QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者）の割合は、表 40 のとおりであった。

表 40 MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合（2001 試験、ITT 集団）

	投与群	レスポナー率	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
MG-ADL 総スコア	エフガルチギモド静注製剤群	69.1% (38/55 例)	0.0 [-17.3, 17.3]
	本剤群	69.1% (38/55 例)	
QMG 総スコア <sup>a)</sup>	エフガルチギモド静注製剤群	55.6% (30/54 例)	2.6 [-16.0, 21.2]
	本剤群	58.2% (32/55 例)	

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。

b) Wald 法を用いて算出

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	エフガルチギモド 静注製剤群 (55 例)	本剤群 (55 例)
すべての有害事象	28 (50.9)	37 (67.3)
いずれかの群で 5%以上に認められた事象		
注射部位発疹	0	8 (14.5)
注射部位紅斑	0	7 (12.7)
頭痛	7 (12.7)	7 (12.7)
重症筋無力症	1 (1.8)	6 (10.9)
注射部位そう痒感	0	5 (9.1)
注射部位内出血	0	4 (7.3)
注射部位疼痛	0	3 (5.5)
疲労	3 (5.5)	2 (3.6)
下痢	3 (5.5)	1 (1.8)
尿路感染	3 (5.5)	1 (1.8)
転倒	3 (5.5)	1 (1.8)
挫傷	3 (5.5)	0

発現例数（発現割合 (%)）

14) 主要解析では試験期間中における中間事象については、以下のように取扱う計画とされた。

- ・ 治験薬の投与中止：最後に治験薬が投与された時点から 7 日後に観測された値を用いる
- ・ レスキュー治療（免疫グロブリン療法）の実施：レスキュー治療実施前の最終観測値を用いる
- ・ 投与忘れ：最後に治験薬が投与された時点から 7 日後に観測された値を用いる

15) 非劣性マージンは、1704 試験における総 IgG 濃度の変化率のエフガルチギモド静注製剤とプラセボとの群間差等を踏まえて総 IgG 濃度の減少が十分に担保できる値であることに加え、MG-ADL 総スコアの変化量に与える影響も考慮して、10%とした。

いずれの群でも死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は本剤群で 3.6% (2/55 例：COVID-19、重症筋無力症) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 42 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

エフガルチギモド 静注製剤群	重症筋無力症、うっ血性心不全、胸痛・呼吸困難、精巣嚢胞 各 1 例 (計 4 例)
本剤群	重症筋無力症 3 例、呼吸困難、蜂巣炎、失神、視神経炎・重症筋無力症、上腕骨骨折・重症筋無力症 各 1 例 (計 8 例)

## 7.2.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3: 2002 試験<2021 年 4 月～継続中 (2022 年 12 月データカットオフ) >)

国際共同第Ⅲ相試験 (2001 試験又は 1705 試験<sup>5)</sup>) に参加した gMG 患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、治験薬投与期 (治療サイクル) 及び治療サイクル間の観察期間 (28 日間以上) で構成された。観察期間中に、gMG 症状が悪化し、治験担当医師により再治療が必要と判断された場合には、次の治療サイクルとして本剤を投与することが可能とされ、観察期間中に治験責任医師により追加の治療が必要と判断されなかった場合には、追加の治療が必要と判断されるまで本剤は未投与 (診療間隔：治験薬最終投与の 1 週間後から 3 週間ごと) とされ、試験期間は 2 年間とされた。なお、2022 年 12 月データカットオフ時点で開始されたサイクル数は最大 11 サイクル<sup>16)</sup>であった。

用法・用量は、サイクルごとの治験薬投与期において、本剤 (エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位<sup>4)</sup>) を 1 週間間隔で 4 回皮下投与とされた。本試験の併用する gMG の治療薬 (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/又は副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤) について、1 年目では、本剤最終投与から 1 週間後以降の治療サイクル間の観察期間において減量のみが可能とされ、2 年目では当該治療薬の種類及び用法・用量の変更は可能とされた。

2001 試験から本試験に移行した 105 例及び 1705 試験から移行した 79 例の計 184 例のうち、本剤が投与された 179 例全例が安全性解析対象集団とされた。本剤投与例の 179 例のうち、抗 AChR 抗体陽性患者は 141 例、抗 AChR 抗体陰性患者は 38 例であった。中止例は 19 例であり、主な中止理由は、同意撤回 6 例、治療不成功 3 例、死亡 3 例であった。

副次評価項目である、各治療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 総スコアの変化量は、表 43 のとおりであった。

表 43 各治療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 (安全性解析対象集団)

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
7.9±0.3 (179)	7.3±0.3 (166)	7.1±0.3 (157)	7.0±0.3 (144)	6.8±0.3 (131)	6.7±0.3 (122)	6.4±0.3 (111)	6.0±0.4 (86)	5.9±0.5 (68)	6.5±0.7 (41)
8.0 [0, 20]	7.0 [0, 16]	7.0 [0, 16]	7.0 [0, 18]	7.0 [0, 16]	6.0 [0, 16]	6.0 [0, 17]	6.0 [0, 16]	5.0 [0, 16]	6.0 [0, 16]
-4.0±0.2 (167)	-3.3±0.2 (162)	-3.3±0.2 (149)	-3.3±0.3 (136)	-3.3±0.3 (124)	-2.8±0.3 (113)	-2.6±0.3 (104)	-2.1±0.3 (74)	-1.8±0.4 (49)	-2.9±0.6 (17)
-4.0 [-14, 3]	-3.0 [-13, 4]	-3.0 [-12, 4]	-3.0 [-13, 4]	-3.0 [-12, 3]	-2.0 [-12, 3]	-2.0 [-13, 8]	-1.5 [-9, 4]	-1.0 [-7, 6]	-3.0 [-8, 0]

平均値±標準誤差 (評価例数)、中央値 [範囲]

上段：各治療サイクルにおけるベースラインの MG-ADL 総スコア

下段：各治療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

16) 2022 年 12 月データカットオフ時点で開始されたサイクル数ごとの被験者数は、サイクル 1 が 179 例、サイクル 2 が 166 例、サイクル 3 が 157 例、サイクル 4 が 144 例、サイクル 5 が 131 例、サイクル 6 が 122 例、サイクル 7 が 111 例、サイクル 8 が 86 例、サイクル 9 が 68 例、サイクル 10 が 41 例、サイクル 11 が 5 例であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 84.9%（152/179 例）であり、5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 5%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

評価例数	179
有害事象	
注射部位紅斑	52 (29.1)
COVID-19	40 (22.3)
頭痛	36 (20.1)
上咽頭炎	28 (15.6)
下痢	24 (13.4)
注射部位疼痛	21 (11.7)
注射部位そう痒感	19 (10.6)
注射部位内出血	18 (10.1)
上気道感染	16 (8.9)
注射部位発疹	15 (8.4)
貧血	15 (8.4)
重症筋無力症	14 (7.8)
悪心	12 (6.7)
背部痛	12 (6.7)
注射部位腫脹	10 (5.6)
関節痛	10 (5.6)
筋痙縮	10 (5.6)
尿路感染	9 (5.0)

発現例数（発現割合（%））

死亡は 4 例（心停止、遠隔転移を伴う腎癌、肺腫瘍、COVID-19・呼吸不全 各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 45 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 例（心停止、遠隔転移を伴う腎がん、COVID-19・呼吸不全、重症筋無力症クリーゼ）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 45 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（2002 試験、安全性解析対象集団）

重症筋無力症 7 例、COVID-19 3 例、重症筋無力症クリーゼ 2 例、重症筋無力症・重症筋無力症 2 例、脊椎骨折、呼吸困難、蜂巣炎、重症筋無力症 <sup>a)</sup> ・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、肛門膿症、卵巣線腫・重症筋無力症、うっ血性心不全、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 各 1 例（計 33 例）
---

a) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の開発計画の妥当性について

機構は、本剤の開発計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MG は、国内外ともに症状（眼瞼下垂、嚥下障害、四肢筋力低下、呼吸障害等）、病因となる自己抗体（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体）、神経筋接合部障害の有無（塩酸エドロホニウム試験、筋電図等）に基づいて診断されている（MG 診療ガイドライン、J Clin Invest 2006; 116: 2843-54）。

また、gMG の治療について、MG 診療ガイドラインでは、少量の経口副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤から投与を開始し、補助的に抗コリンエステラーゼ薬を症状に応じて使用することが推奨され、それらの治療で十分な有効性が認められない場合は、IVIg、血漿浄化療法又はエクリズマブ（遺伝子組換え）等を使用することとされており、海外と本邦では承認されている薬剤が一部異なるものの、gMG の治療体系に国内外で大きな違いはない（Neurology 2016; 87: 419-25、Neurology 2021; 96: 114-22）。

さらに、エフガルチギモド静注製剤投与時における日本人及び外国人の薬物動態パラメータ、並びに総 IgG 濃度及び各 IgG サブタイプのベースラインからの変化率に大きな違いは認められておらず、有効性及

び安全性にも大きな差異はないこと（ウィフガート点滴静注 400 mg 審査報告書）から、本剤投与においても日本人と外国人の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に特段の差異はないと推定し、第Ⅲ相試験（2001 試験及び 2002 試験）は日本を含む国際共同試験として実施した。なお、2001 試験において、日本人及び外国人における本剤投与時の薬物動態及び薬力学に明らかな差異は認められていない（6.R.1 参照）。

検証的試験である 2001 試験の計画について、エフガルチギモドの皮下投与製剤である本剤の開発において、既に本邦で gMG 治療薬としてエフガルチギモド静注製剤が使用可能である中で、プラセボ対照試験を実施することは倫理的に困難であったことから、エフガルチギモド静注製剤を対照として本剤の非劣性を示す計画とした。その上で、主要評価項目に、gMG の有効性の評価指標である MG-ADL 総スコアを用いてエフガルチギモド静注製剤に対する本剤の非劣性を評価する場合、非常に多くの被験者数が必要になり、gMG は希少な疾患であること等から実施可能性がないと考えた。gMG 患者に対するエフガルチギモド静注製剤の有効性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（1704 試験（ウィフガート点滴静注 400 mg 承認申請時 CTD 5.3.5.1-2））では、エフガルチギモド静注製剤の投与において総 IgG 濃度の減少と MG-ADL 総スコアの減少がそれぞれ認められていることを踏まえ、2001 試験では、有効性のサロゲートマーカーと考えられた総 IgG 濃度の減少が最大となる、試験薬最終投与から 1 週間の変化率を主要評価項目として、エフガルチギモド静注製剤に対する本剤の非劣性を評価することとし、有効性の評価指標である MG-ADL 総スコア等を用いた評価を副次評価項目とした（7.R.2 参照）。

なお、2001 試験の主要評価項目である総 IgG 濃度の変化率の非劣性マージンは、1704 試験における総 IgG 濃度の変化率のエフガルチギモド静注製剤とプラセボとの群間差等を踏まえて総 IgG 濃度の減少が十分に担保できる値であることに加え、MG-ADL 総スコアの変化量に与える影響も考慮して、10%とした。また、2001 試験の目標症例数は、主要評価項目の本剤群とエフガルチギモド静注製剤群の群間差を 2%、共通の標準偏差を 7.5、非劣性マージンを 10%、有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%とし、脱落率を 13%と仮定して 46 例（各群 23 例）としたが、試験開始後に行った海外規制当局との協議を踏まえ、安全性評価の観点から 110 例（各群 55 例）に変更した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）に本邦からも参加して、本剤の有効性及び安全性を評価する方針を選択することは妥当であった。

2001 試験の主要評価項目を総 IgG 濃度のベースラインからの変化率としたことについては、総 IgG 濃度の減少率が特定の値のときに MG-ADL 総スコアの減少量が特定の値になることまでは担保されておらず、総 IgG 濃度の減少率から臨床的効果を予測することには限界があり、総 IgG 濃度の減少率が MG-ADL 総スコアのサロゲートマーカーとして確立しているとまではいえないことから、本剤の開発に当たっては MG-ADL 総スコア等を主要評価項目とした検証的試験を実施し、臨床的効果に基づき本剤の gMG に対する有効性を評価することが適切であった。しかしながら、1704 試験ではエフガルチギモド静注製剤の投与により、総 IgG 濃度の低下及び MG-ADL 総スコアの改善は認められ、当該試験成績に基づき既にエフガルチギモド静注製剤が gMG に対して本邦でも承認され、本邦の医療現場において使用されていること、gMG が希少な疾患であり、主要評価項目に MG-ADL 総スコアを用いてエフガルチギモド静注製剤との非劣性を検証する臨床試験の実施可能性がないとの申請者の説明を踏まえると、2001 試験における主要評価項目を総 IgG 濃度の変化率としたことはやむを得ない。その上で、2001 試験の主要評価項目とされた総 IgG 濃度の変化率の非劣性マージンを 10%としたことについては、1704 試験における総 IgG 濃度の変化率のエフガルチギモド静注製剤群とプラセボ群の群間差の大きさとの関係を踏まえると、一定

の妥当性があると判断する。一方で、検証的な位置付け、かつ非盲検デザインで計画、実施された 2001 試験において試験開始後に目標症例数を変更（増加）したことについては、2001 試験における第一種の過誤確率が増大している可能性は否定できないものの、海外規制当局からの要求に応じた対応であったこと等も考慮すると、やむを得ない。

ただし、上記を踏まえ、本剤の有効性については、2001 試験及びその継続投与試験である 2002 試験における MG-ADL 総スコア等の臨床的な評価項目の結果も含めて、総合的に評価することが適切と判断する。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）成績等に基づき、gMG 患者に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2001 試験の主要評価項目である総 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）までの変化率について、本剤群のエフガルチギモド静注製剤に対する非劣性が検証された（表 39 参照）。また、2001 試験における日本人集団及び外国人集団別の 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）までの変化率は表 46 のとおりであり、日本人集団と外国人集団で大きな違いは認められなかった。

表 46 日本人集団及び外国人集団における総 IgG 濃度のベースラインから 4 週目までの変化率（2001 試験、mITT 集団）

	投与群	総 IgG 濃度の変化率(%)
日本人集団	エフガルチギモド静注製剤群	-58.8±3.95 (4) -58.9 [-67, -51]
	本剤群	-61.6±7.38 (4) -66.5 [-73, -40]
外国人集団	エフガルチギモド静注製剤群	-62.6±1.31 (48) -64.3 [-79, -19]
	本剤群	-64.9±2.04 (49) -67.7 [-81, 12]

上段：平均値±標準誤差（評価例数）、下段：中央値〔範囲〕

エフガルチギモド静注製剤群及び本剤群におけるベースラインの総 IgG 濃度（平均値±標準誤差/中央値〔範囲〕、以下同様）は、日本人集団で 6728±990/6335 [4940, 9300] mg/L 及び 7073±889/7030 [5120, 9110]、外国人集団で 9173±496/8350 [3190, 21900] mg/L 及び 8878±526/8100 [3280, 21900] mg/L であった。

副次評価項目である MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合は、本剤群とエフガルチギモド静注製剤群で大きな違いは認められなかった（表 40 参照）。さらに、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、表 47 のとおりであり、いずれも治験薬投与から 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）の時点で最も変化量が大きく、その変化量の推移は本剤群とエフガルチギモド静注製剤群で大きな違いは認められなかった。また、2001 試験における日本人集団及び外国人集団別の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアにおけるレスポンス割合、ベースラインから 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）までの変化量は、表 48 のとおりであり、日本人例数が限られているため比較には限界があるが、いずれの評価指標においても日本人集団と外国人集団で大きな違いは認められなかった。

表 47 MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量 (2001 試験、ITT 集団)

	MG-ADL 総スコア		QMG 総スコア <sup>a)</sup>	
	エフガルチギモド 静注製剤群	本剤群	エフガルチギモド 静注製剤群	本剤群
ベースライン	8.5±0.36 (55) 8.0 [5, 15]	8.8±0.35 (55) 8.0 [5, 16]	16.8±0.62 (55) 17.0 [9, 29]	15.8±0.60 (55) 15.0 [3, 26]
ベースラインからの変化量				
1 週目	-2.0±0.30 (55) -2.0 [-8, 2]	-2.2±0.33 (53) -2.0 [-9, 3]	-2.3±0.44 (54) -2.0 [-11, 4]	-2.7±0.48 (53) -2.0 [-13, 5]
2 週目	-3.2±0.35 (55) -3.0 [-10, 1]	-3.6±0.40 (54) -4.0 [-11, 4]	-3.7±0.46 (54) -4.0 [-11, 4]	-4.2±0.57 (53) -4.0 [-15, 4]
3 週目	-4.3±0.33 (55) -4.0 [-10, 1]	-4.7±0.36 (51) -5.0 [-11, 0]	-5.0±0.55 (54) -5.0 [-17, 3]	-5.8±0.64 (51) -6.0 [-21, 1]
4 週目	-4.7±0.37 (53) -4.0 [-10, 2]	-5.1±0.38 (52) -5.0 [-11, 0]	-5.7±0.57 (51) -6.0 [-17, 1]	-5.9±0.64 (52) -5.0 [-21, 2]
5 週目	-4.3±0.41 (53) -4.0 [-11, 3]	-4.9±0.36 (53) -5.0 [-11, 1]	-5.6±0.64 (50) -5.0 [-16, 3]	-6.0±0.67 (53) -6.0 [-21, 5]
6 週目	-3.7±0.44 (52) -4.5 [-10, 6]	-4.2±0.35 (50) -4.0 [-10, 1]	-5.4±0.68 (48) -5.0 [-18, 7]	-5.3±0.64 (49) -6.0 [-13, 6]
7 週目	-3.6±0.44 (51) -4.0 [-10, 5]	-3.9±0.35 (50) -4.0 [-11, 2]	-4.7±0.57 (49) -4.0 [-12, 7]	-3.8±0.66 (49) -4.0 [-13, 9]
8 週目	-2.9±0.40 (50) -3.0 [-9, 4]	-3.3±0.34 (46) -3.0 [-7, 3]	-4.0±0.63 (48) -4.0 [-14, 6]	-3.7±0.69 (46) -4.0 [-13, 7]
10 週目	-2.1±0.43 (51) -2.0 [-8, 7]	-2.2±0.44 (46) -2.0 [-7, 8]	-3.5±0.55 (48) -3.5 [-14, 9]	-2.4±0.63 (46) -2.0 [-11, 6]

上段：平均値±標準誤差（評価例数）、下段：中央値 [範囲]

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。

表 48 日本人集団及び外国人集団における MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアにおけるレスポンド率割合、ベースラインから 4 週目までの変化量 (2001 試験、ITT 集団)

		投与群	MG-ADL 総スコア <sup>a)</sup>	QMG 総スコア <sup>b) d)</sup>
レスポンド率割合	日本人集団	エフガルチギモド静注製剤群	75.0% (3/4 例)	66.7% (2/3 例)
		本剤群	75.0% (3/4 例)	100% (4/4 例)
	外国人集団	エフガルチギモド静注製剤群	68.6% (35/51 例)	54.9% (28/51 例)
		本剤群	68.6% (35/51 例)	54.9% (28/51 例)
ベースラインから 4 週目までの変化量 <sup>c)</sup>	日本人集団	エフガルチギモド静注製剤群	-4.3±1.11 (4) -4.0 [-7, -2]	-5.3±0.88 (3) -5.0 [-7, -4]
		本剤群	-6.8±1.11 (4) -7.0 [-9, -4]	-6.0±1.47 (4) -6.0 [-9, -3]
	外国人集団	エフガルチギモド静注製剤群	-4.7±0.39 (49) -4.0 [-10, 2]	-5.7±0.60 (48) -6.0 [-17, 1]
		本剤群	-4.9±0.39 (48) -5.0 [-11, 0]	-5.9±0.69 (48) -5.0 [-21, 2]

a) エフガルチギモド静注製剤群及び本剤群におけるベースラインの MG-ADL 総スコア（平均値±標準誤差/中央値 [範囲]、以下同様）は、日本人集団で 8.8±1.65/8.5 [5, 13] 及び 11.8±1.55/11.0 [9, 16]、外国人集団で 8.5±0.37/8.0 [5, 15] 及び 8.6±0.34/8.0 [5, 14] であった。

b) エフガルチギモド静注製剤群及び本剤群におけるベースラインの QMG 総スコアは、日本人集団で 15.0±3.19/13.5 [9, 24] 及び 17.3±1.97/16.5 [14, 22]、外国人集団で 17.0±0.63/17.0 [9, 29] 及び 15.7±0.63/15.0 [3, 26] であった。

c) 上段：平均値±標準誤差（評価例数）、下段：中央値 [範囲]

d) 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。

さらに、治療サイクルを繰り返したときの有効性について、国際共同第Ⅲ相継続投与試験（2002 試験）の各治療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）までの総 IgG 濃度の変化率は表 27、MG-ADL 総スコアの変化量は表 43 のとおりであり、各治療サイクル間で有効性に明らかな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

2001 試験において、主要評価項目とされた総 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）までの変化率について、本剤のエフガルチギモド静注製剤に対する非劣性が検証された。本試験では試験開始後に症例数が変更され、当初設定された非劣性の評価に必要な症例数を上回る症例数で評価されているが、総 IgG 濃度の経時的推移、総 IgG 濃度の変化率及びその群間差等を踏まえると、エフガルチギモド静注製剤と比較した本剤の薬力学を過大に評価している可能性は低いものと判断する。

加えて、2001 試験における副次評価項目とされた、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのレスポンスの割合やベースラインからの変化量において、本剤はエフガルチギモド静注製剤と同様の改善傾向が確認された。

また、2001 試験に組み入れられた日本人症例数が限られているため比較には限界があるものの、総 IgG 濃度のベースラインからの変化率、並びに副次評価項目である MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量等に国内外で大きな差異は認められていないことから、提出された臨床試験の全体集団の結果から日本人 gMG 患者に対する本剤の有効性等を評価することは可能であると判断する。

さらに 2002 試験において、治療サイクルを繰り返しても総 IgG 濃度の変化率（表 27 参照）及び MG-ADL 総スコアの変化量（表 43 参照）は維持される傾向が確認された。

以上を踏まえると、本剤は、エフガルチギモド静注製剤と同様に gMG に対する有効性があるものと判断する。

#### 7.R.2.2 抗 AChR 抗体陽性又は陰性別の有効性について

機構は、抗 AChR 抗体陽性又は陰性別の本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）における抗 AChR 抗体陽性又は陰性別の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのレスポンスの割合は、表 49 のとおりであり、抗 AChR 抗体陰性集団の被験者数が限られているため比較には限界があるが、本剤群及びエフガルチギモド静注製剤群のいずれも抗 AChR 抗体陽性集団と抗 AChR 抗体陰性集団で大きな違いは認められなかった。

表 49 抗 AChR 抗体陽性・陰性別の MG-ADL レスポンス及び QMG レスポンスの割合（2001 試験、ITT 集団）

	投与群	MG-ADL 総スコア	QMG 総スコア <sup>a)</sup>
抗 AChR 抗体陽性集団	エフガルチギモド静注製剤群	71.7% (33/46 例)	55.6% (25/45 例)
	本剤群	71.1% (32/45 例)	62.2% (28/45 例)
抗 AChR 抗体陰性集団	エフガルチギモド静注製剤群	55.6% (5/9 例)	55.6% (5/9 例)
	本剤群	60.0% (6/10 例)	40.0% (4/10 例)

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。

また、抗 AChR 抗体陽性又は陰性別の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、表 50 のとおりであり、抗 AChR 抗体陽性集団と抗 AChR 抗体陰性集団の各投与群で、いずれも概ねベースラインから 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）の時点で最も変化量が大きく、その変化量の推移は同様であった。



表 50 MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量 (2001 試験、ITT 集団)

	MG-ADL 総スコア				QMG 総スコア <sup>a)</sup>			
	抗 AChR 抗体陽性		抗 AChR 抗体陰性		抗 AChR 抗体陽性		抗 AChR 抗体陰性	
	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群
ベース ライン	8.3±0.37(46) 8.0 [5, 15]	8.6±0.39(45) 8.0 [5, 16]	9.8±1.02(9) 10.0 [6, 15]	9.8±0.71(10) 9.5 [6, 13]	16.5±0.65(46) 17.0 [9, 26]	15.2±0.67(45) 15.0 [3, 26]	18.8±1.79(9) 19.0 [11, 29]	18.4±1.08(10) 18.5 [13, 25]
ベースラインからの変化量								
1 週目	-2.1±0.33(46) -2.0 [-8, 1]	-2.4±0.37(44) -2.0 [-9, 3]	-1.3±0.67(9) -1.0 [-5, 2]	-1.1±0.68(9) -1.0 [-5, 2]	-2.3±0.45(45) -2.0 [-10, 3]	-3.0±0.57(44) -2.0 [-13, 5]	-2.1±1.42(9) -2.0 [-11, 4]	-1.7±0.55(9) -2.0 [-4, 1]
2 週目	-3.2±0.40(46) -3.0 [-10, 1]	-4.0±0.45(44) -4.0 [-11, 4]	-3.3±0.80(9) -3.0 [-7, 1]	-1.4±0.54(10) -1.0 [-6, 0]	-3.8±0.49(45) -4.0 [-10, 4]	-4.6±0.65(43) -4.0 [-15, 4]	-3.1±1.40(9) -3.0 [-11, 2]	-2.4±0.91(10) -2.0 [-6, 3]
3 週目	-4.2±0.36(46) -4.0 [-9, 1]	-5.1±0.42(41) -5.0 [-11, 0]	-4.7±0.90(9) -5.0 [-10, -2]	-2.9±0.41(10) -3.0 [-5, -1]	-5.0±0.54(45) -5.0 [-12, 3]	-6.2±0.75(41) -6.0 [-21, 1]	-4.8±1.98(9) -4.0 [-17, 1]	-4.4±1.11(10) -4.5 [-9, 1]
4 週目	-4.6±0.38(44) -4.0 [-10, 2]	-5.3±0.42(43) -5.0 [-11, 0]	-5.1±1.14(9) -5.0 [-10, 0]	-4.1±0.82(9) -4.0 [-9, -1]	-5.8±0.56(42) -6.0 [-15, 1]	-6.2±0.74(43) -5.0 [-21, 2]	-5.4±1.97(9) -5.0 [-17, 1]	-4.3±1.00(9) -4.0 [-9, 0]
5 週目	-4.3±0.40(45) -4.0 [-9, 3]	-5.0±0.40(43) -5.0 [-11, 1]	-4.1±1.52(8) -2.5 [-11, 1]	-4.3±0.88(10) -3.5 [-10, -1]	-5.6±0.67(42) -5.5 [-16, 3]	-6.4±0.77(43) -6.0 [-21, 5]	-5.1±2.04(8) -3.0 [-16, 2]	-4.3±1.15(10) -4.0 [-9, 0]
6 週目	-3.9±0.47(44) -5.0 [-9, 6]	-4.5±0.36(40) -4.0 [-10, 0]	-3.0±1.31(8) -1.5 [-10, 1]	-3.2±1.01(10) -2.5 [-10, 1]	-5.7±0.70(40) -6.0 [-17, 7]	-5.7±0.69(39) -6.0 [-13, 6]	-4.1±2.19(8) -3.5 [-18, 2]	-3.8±1.65(10) -4.5 [-12, 3]
7 週目	-3.5±0.45(43) -4.0 [-8, 5]	-4.1±0.34(40) -4.0 [-7, 0]	-4.1±1.41(8) -3.5 [-10, 1]	-3.0±1.09(10) -2.5 [-11, 2]	-4.7±0.61(41) -4.0 [-12, 7]	-4.2±0.66(39) -4.0 [-13, 6]	-5.0±1.63(8) -5.0 [-12, 1]	-2.4±1.99(10) -4.5 [-9, 9]
8 週目	-2.8±0.45(42) -3.0 [-9, 4]	-3.6±0.38(36) -4.0 [-7, 1]	-3.5±0.82(8) -3.0 [-7, 0]	-2.0±0.61(10) -2.5 [-4, 3]	-3.9±0.71(40) -4.0 [-14, 6]	-4.2±0.72(36) -4.0 [-13, 3]	-4.9±1.34(8) -6.0 [-10, 1]	-2.0±1.80(10) -2.5 [-11, 7]
10 週目	-2.2±0.49(42) -2.5 [-8, 7]	-2.4±0.52(37) -2.0 [-7, 8]	-1.4±0.96(9) 0 [-6, 2]	-1.3±0.67(9) -1.0 [-6, 1]	-3.3±0.62(39) -3.0 [-14, 9]	-2.4±0.74(37) -2.0 [-11, 6]	-4.3±1.20(9) -4.0 [-10, 1]	-2.3±1.21(9) -2.0 [-7, 3]

上段：平均値±標準誤差（評価例数）、下段：中央値 [範囲]

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。

以上の結果より、抗 AChR 抗体陽性及び抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者のいずれに対しても本剤の有効性が確認できたと考える。なお、本剤の臨床試験においては、抗 AChR 抗体陰性集団について、抗 AChR 抗体以外の gMG の病原性自己抗体である抗 MuSK 抗体等は測定していないものの、本剤の投与により、すべての IgG サブタイプ濃度の減少が認められていること（表 24）、エフガルチギモド静注製剤の有効性を評価した 1704 試験において抗 AChR 抗体陽性集団と抗 MuSK 抗体陽性患者を含む抗 AChR 抗体陰性集団で有効性に大きな違いは認められていないこと（ウィフガート点滴静注 400 mg 審査報告書）等を踏まえると、エフガルチギモド静注製剤と同様に本剤においても抗 MuSK 抗体陽性患者を含め、抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者に対しても本剤の有効性はあると考える。

機構は、2001 試験成績等から、本剤は、エフガルチギモド静脈内投与製剤と同様に、病原性自己抗体の種類によらず、gMG に対して有効性を有するものと判断する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績に基づく、以下の 7.R.3.1~7.R.3.3 における検討により、本剤使用時には感染症及びアナフィラキシー（ショックを含む）等の発現には特に注意を要するが、これらの事象に対する適切な安全対策の下で使用されることで、日本人 gMG 患者における本剤の安全性は、認められた有効性（7.R.2 参照）を考慮すると、許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 本剤の安全性について

機構は、gMG 患者における本剤の安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）における主な有害事象の発現状況（表 41）について、有害事象の発現割合はエフガルチギモド静注製剤群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群では注射部位反応が多く認められたことが影響しており、皮下投与で特徴的な注射部位反応を除き、本剤とエフガルチギモド静注製剤の安全性プロファイルは概ね同様であった。また、2001 試験において両群で認められた重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤の長期投与時の安全性について、国際共同第Ⅲ相継続投与試験（2002 試験）における治療サイクルごとの有害事象の発現割合は、表 51 のとおりであり、治療サイクル数の増加に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 51 各治療サイクルから次の治療サイクルまでの有害事象の発現状況（2002 試験、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
すべての有害事象	152 (84.9)	115 (64.2)	89 (53.6)	82 (52.2)	77 (53.5)	58 (44.3)	49 (40.2)	43 (38.7)	24 (27.9)	16 (23.5)	6 (14.6)
重篤な有害事象	33 (18.4)	5 (2.8)	8 (4.8)	9 (5.7)	4 (2.8)	5 (3.8)	3 (2.5)	1 (0.9)	3 (3.5)	0	0
中止に至った有害事象	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

2001 試験及び 2002 試験における日本人集団及び外国人集団の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、本剤の安全性について、日本人集団と外国人集団において明らかな違いは認められなかった。

表 52 日本人集団及び外国人集団別の主な有害事象の発現状況 (2001 試験及び 2002 試験、安全性解析対象集団)

	2001 試験						2002 試験		
	全体集団		日本人集団		外国人集団		全体集団	日本人集団	外国人集団
	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群	エフガルチ ギモド静注 製剤群	本剤群	本剤群	本剤群	
評価例数	55	55	4	4	51	51	179	16	163
すべての有害事象	28 (50.9)	37 (67.3)	2 (50.0)	3 (75.0)	26 (51.0)	34 (66.7)	152 (84.9)	12 (75.0)	140 (85.9)
重篤な有害事象	4 (7.3)	8 (14.5)	0	1 (25.0)	4 (7.8)	7 (13.7)	33 (18.4)	3 (18.8)	30 (18.4)
投与中止に至った有害事象	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (3.9)	4 (2.2)	0	4 (2.5)
2001 試験のいずれかの群で 3 例以上、又は 2002 試験のいずれかの集団で 7 例以上認められた有害事象									
注射部位紅斑	0	7 (12.7)	0	0	0	7 (13.7)	52 (29.1)	3 (18.8)	49 (30.1)
COVID-19	2 (3.6)	0	0	0	2 (3.9)	0	40 (22.3)	1 (6.3)	39 (23.9)
頭痛	7 (12.7)	7 (12.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	6 (11.8)	6 (11.8)	36 (20.1)	3 (18.8)	33 (20.2)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	28 (15.6)	2 (12.5)	26 (16.0)
下痢	3 (5.5)	1 (1.8)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)	24 (13.4)	2 (12.5)	22 (13.5)
注射部位疼痛	0	3 (5.5)	0	0	0	3 (5.9)	21 (11.7)	4 (25.0)	17 (10.4)
注射部位そう痒感	0	5 (9.1)	0	0	0	5 (9.8)	19 (10.6)	0	19 (11.7)
注射部位内出血	0	4 (7.3)	0	0	0	4 (7.8)	18 (10.1)	1 (6.3)	17 (10.4)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	16 (8.9)	1 (6.3)	15 (9.2)
注射部位発疹	0	8 (14.5)	0	3 (75.0)	0	5 (9.8)	15 (8.4)	3 (18.8)	12 (7.4)
貧血	0	0	0	0	0	0	15 (8.4)	3 (18.8)	12 (7.4)
重症筋無力症	1 (1.8)	6 (10.9)	0	1 (25.0)	1 (2.0)	5 (9.8)	14 (7.8)	3 (18.8)	11 (6.7)
悪心	2 (3.6)	0	0	0	2 (3.9)	0	12 (6.7)	1 (6.3)	11 (6.7)
背部痛	0	0	0	0	0	0	12 (6.7)	2 (12.5)	10 (6.1)
関節痛	0	1 (1.8)	0	1 (25.0)	0	0	10 (5.6)	1 (6.3)	9 (5.5)
筋痙攣	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (2.0)	10 (5.6)	0	10 (6.1)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	10 (5.6)	1 (6.3)	9 (5.5)
尿路感染	3 (5.5)	1 (1.8)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)	9 (5.0)	0	9 (5.5)
疲労	3 (5.5)	2 (3.6)	0	0	3 (5.9)	2 (3.9)	8 (4.5)	0	8 (4.9)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	0	1 (2.0)	0	8 (4.5)	2 (12.5)	6 (3.7)
上腹部痛	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (3.9)	7 (3.9)	2 (12.5)	5 (3.1)
四肢痛	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (3.9)	7 (3.9)	0	7 (4.3)
高血圧	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	1 (2.0)	2 (3.9)	7 (3.9)	1 (6.3)	6 (3.7)
呼吸困難	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	7 (3.9)	0	7 (4.3)
注射部位血腫	1 (1.8)	0	0	0	1 (2.0)	0	7 (3.9)	0	7 (4.3)
咳嗽	1 (1.8)	0	0	0	1 (2.0)	0	7 (3.9)	1 (6.3)	6 (3.7)
活性化トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	7 (3.9)	0	7 (4.3)
挫傷	3 (5.5)	0	1 (25.0)	0	2 (3.9)	0	6 (3.4)	1 (6.3)	5 (3.1)
転倒	3 (5.5)	1 (1.8)	0	0	3 (5.9)	1 (2.0)	3 (1.7)	0	3 (1.8)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、抗 AChR 抗体陽性又は陰性別の本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2001 試験及び 2002 試験における抗 AChR 抗体陽性又は陰性別の有害事象の発現状況は、表 53 のとおりであり、抗 AChR 抗体陽性又は陰性別で、本剤の安全性に明らかな差異は認められなかった。

表 53 抗 AChR 抗体陽性・陰性集団別の主な有害事象の発現状況（2001 試験及び 2002 試験、安全性解析対象集団）

	2001 試験				2002 試験	
	抗 AChR 抗体陽性		抗 AChR 抗体陰性		抗 AChR 抗体陽性	抗 AChR 抗体陰性
	エフガルチギモド 静注製剤群	本剤群	エフガルチギモド 静注製剤群	本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	46	45	9	10	141	38
すべての有害事象	24 (52.2)	31 (68.9)	4 (66.7)	6 (60.0)	120 (85.1)	32 (84.2)
重篤な有害事象	4 (8.7)	5 (11.1)	0	3 (30.0)	25 (17.7)	8 (21.1)
投与中止に至った有害事象	0	2 (4.4)	0	0	4 (2.8)	0
抗 AChR 抗体陽性のいずれかの群で 5%以上、又は抗 AChR 抗体陰性のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象						
注射部位紅斑	0	6 (13.3)	0	1 (10.0)	37 (26.2)	15 (39.5)
COVID-19	0	2 (4.4)	0	0	33 (23.4)	7 (18.4)
頭痛	6 (13.0)	7 (15.6)	1 (11.1)	0	30 (21.3)	6 (15.8)
上咽頭炎	0	0	0	0	22 (15.6)	6 (15.8)
下痢	3 (6.5)	1 (2.2)	0	0	17 (12.1)	7 (18.4)
疲労	3 (6.5)	2 (4.4)	0	0	6 (4.3)	2 (5.3)
注射部位疼痛	0	3 (6.7)	0	0	14 (9.9)	7 (18.4)
注射部位そう痒感	0	4 (8.9)	0	1 (10.0)	12 (8.5)	7 (18.4)
上気道感染	0	0	0	0	12 (8.5)	4 (10.5)
重症筋無力症	1 (2.2)	5 (11.1)	0	1 (10.0)	11 (7.8)	3 (7.9)
貧血	0	0	0	0	11 (7.8)	4 (10.5)
注射部位発疹	0	7 (15.6)	0	1 (10.0)	10 (7.1)	5 (13.2)
注射部位内出血	0	2 (4.4)	0	2 (20.0)	10 (7.1)	8 (21.1)
筋痙縮	0	1 (2.2)	0	0	10 (7.1)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	5 (3.5)	5 (13.2)
尿路感染	3 (6.5)	1 (2.2)	0	0	8 (5.7)	1 (2.6)
悪心	1 (2.2)	0	1 (11.1)	0	8 (5.7)	4 (10.5)
関節痛	0	1 (2.2)	0	0	8 (5.7)	2 (5.3)
背部痛	0	0	0	0	8 (5.7)	4 (10.5)
浮動性めまい	1 (2.2)	0	0	0	5 (3.5)	3 (7.9)
四肢痛	0	2 (4.4)	0	0	4 (2.8)	3 (7.9)
注射部位浮腫	0	0	0	0	3 (2.1)	3 (7.9)
転倒	3 (6.5)	1 (2.2)	0	0	2 (1.4)	1 (2.6)
片頭痛	0	2 (4.4)	0	0	2 (1.4)	3 (7.9)
ワクチン接種合併症	0	0	1 (11.1)	0	2 (1.4)	3 (7.9)
腹痛	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)	3 (7.9)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

2001 試験及び 2002 試験における有害事象の発現状況について、日本人集団と外国人集団で明らかに異なる傾向は認められていないことから、提出された臨床試験の全体集団の成績に基づき、日本人 gMG 患者における本剤の安全性を評価することは可能と判断する。

また、臨床試験における有害事象の発現状況及びエフガルチギモドの薬理作用等を踏まえ、感染症関連の有害事象、過敏症反応（注射部位反応を含む）関連の有害事象については、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 において詳細に検討する。

上記の事象を除く本剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、既承認のエフガルチギモド静注製剤と比べて本剤の臨床使用にあたって新たな懸念は示されていないと判断する。

### 7.R.3.2 感染症関連の有害事象について

機構は、本剤は、薬理作用として IgG 濃度を減少させ、免疫機能に影響を与える可能性があることから、本剤投与による感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（2002 試験）における感染症関連の有害事象<sup>17)</sup>の発現割合は表 54 のとおりであった。2001 試験において、感染症関連のすべての有害事象の発現割合は本剤群とエフガルチギモド静注製剤群で大きな違いは認められず、重篤な有害事象は本剤群の 1 例（蜂巣炎）のみに認められたが、治験薬との因果関係は否定された。2002 試験では、2001 試験と比べて比較的高い発現割合で認められた事象もあったが、5%以上で認められた事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは上咽頭炎（3 例）、上気道感染（6 例）及び尿路感染（3 例）であり、重篤な有害事象 8 例（COVID-19 3 例、COVID-19 肺炎、肛門膿症、蜂巣炎、感染性下痢・ロタウイルス感染、肺炎・COVID-19・敗血症 各 1 例）はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治療サイクル数の増加に伴って、感染症関連の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 54 感染症関連の有害事象の発現状況（2001 試験及び 2002 試験、安全性解析対象集団）

	2001 試験		2002 試験
	エフガルチギモド 静注製剤群	本剤群	本剤群
評価例数	55	55	179
すべての有害事象	9(16.4)	10(18.2)	91(50.8)
重篤な有害事象	0	1(1.8)	8(4.5)
投与中止に至った有害事象	0	1(1.8)	1(0.6)
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象			
COVID-19	0	2(3.6)	40(22.3)
上咽頭炎	0	0	28(15.6)
上気道感染	0	0	16(8.9)
尿路感染	3(5.5)	1(1.8)	9(5.0)
咽頭炎	0	2(3.6)	5(2.8)
胃腸炎	0	0	5(2.8)
口腔ヘルペス	0	0	5(2.8)
副鼻腔炎	0	0	4(2.2)

発現例数（発現割合（%））

エフガルチギモド静注製剤の製造販売後安全性情報<sup>18)</sup>において報告された、国内での感染症関連<sup>17)</sup>の副作用は 48/787 例（合計 53 件、重篤 9 件、非重篤 44 件）であり、主な事象は COVID-19（28 件）、帯状疱疹/帯状疱疹再燃（5 件）、尿路感染（4 件）、気管支炎（2 件）、肺炎（2 件）で、死亡に至った事象は認められなかった。海外での感染症関連の副作用は 619/3602 例（合計 855 件、重篤 218 件、非重篤 637 件）であり、主な事象は尿路感染（149 件）、COVID-19（145 件）、肺炎（84 件）、上咽頭炎（66 件）、気道感染（69 件）で、死亡は認められなかった。

なお、総 IgG 濃度が 1 g/L 未満の状態が長期間持続すると、再発性の感染症のリスクが増大するとの報告があるが（Semin Arthritis Rheum 2009; 39: 18-29）、臨床試験において本剤の投与により総 IgG 濃度が 1 g/L 未満となった被験者は認められていないこと、また本剤の投与方法は間欠投与であり、治療サイクル終了後は徐々に総 IgG 濃度は上昇することに加え、IgA 及び IgM や B 細胞等の他の免疫系には影響を与えないことから、本剤投与時の感染症が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

以上より、本剤投与時の感染症について、エフガルチギモド静注製剤投与時と比較して臨床上問題になるような新たな懸念は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

感染症関連の有害事象について、2001 試験における発現割合は本剤群とエフガルチギモド静注製剤群で大きな違いは認められていないことから、本剤投与による感染症のリスクについて、エフガルチギモド

17) MedDRA SOC「感染症及び寄生虫症」に含まれる事象

18) 2023 年 5 月 12 日までに得られた国内 787 例及び海外 3602 例の推定投与症例における製造販売後安全性情報に基づき評価がなされた。

静注製剤と比べて新たな懸念は示されていないと判断する。ただし、総 IgG 濃度が 1 g/L 未満の状態が長期間持続すると再発性の感染症のリスクが増大するとの報告があること（Semin Arthritis Rheum 2009; 39: 18-29）等を踏まえると、エフガルチギモド静注製剤と同様に、本剤投与により総 IgG 濃度の減少が一定期間持続することで重篤な感染症が発現する可能性は否定できない。実際に、エフガルチギモド静注製剤の製造販売後安全性情報から国内外で感染症関連の重篤な副作用が発現していることも踏まえると、本剤の投与にあたっては、エフガルチギモド静注製剤と同様に、感染症の発現又は重篤化のリスクを最小限とするため、総 IgG 濃度の適切なモニタリングも含め患者の状態を十分に観察する必要があると判断する。

### 7.R.3.3 過敏症反応関連の有害事象について

機構は、本剤投与による過敏症反応関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（2002 試験）における過敏症反応（注射部位反応を含む）関連の有害事象<sup>19)</sup>の発現割合は表 55 のとおりであった。2001 試験において、過敏症反応関連の有害事象の発現割合はエフガルチギモド静注製剤群と比較して本剤群で高く、その内訳としては、注射部位紅斑、注射部位発疹、注射部位疼痛等の皮下投与で特徴的な注射部位反応の発現が多かったことに起因しているが、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。2002 試験において、最も多く認められた過敏症反応関連の有害事象は注射部位紅斑であったが、2001 試験と同様に重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、2001 試験及び 2002 試験において、アナフィラキシー（ショック含む）は認められなかった。

表 55 過敏症反応関連の有害事象の発現状況（2001 試験及び 2002 試験、安全性解析対象集団）

	2001 試験		2002 試験
	エフガルチギモド 静注製剤群	本剤群	本剤群
評価例数	55	55	179
すべての有害事象	2 (3.6)	14 (25.5)	72 (40.2)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象			
注射部位紅斑	0	7 (12.7)	49 (27.4)
注射部位疼痛	0	3 (5.5)	19 (10.6)
注射部位発疹	0	8 (14.5)	10 (5.6)
注射部位腫脹	0	0	10 (5.6)
注射部位浮腫	0	0	5 (2.8)
そう痒症	0	0	4 (2.2)
注射部位腫瘤	0	0	3 (1.7)
注射部位蕁麻疹	0	2 (3.6)	3 (1.7)
発疹	0	0	3 (1.7)
呼吸困難	0	0	3 (1.7)
浮腫	0	0	2 (1.1)
皮膚炎	0	0	2 (1.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	2 (1.1)
紅斑	0	0	2 (1.1)
注射部位炎症	0	1 (1.8)	1 (0.6)
咳嗽	1 (1.8)	0	1 (0.6)
注入部位発疹	1 (1.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

19) 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 MedDRA SMQ 「過敏症（広域）」、「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）」に含まれる事象

本剤投与時に多く認められた注射部位反応関連の有害事象<sup>20)</sup>の発現状況について、2001 試験におけるエフガルチギモド静注製剤群及び本剤群の発現割合は 1.8% (1/55 例) 及び 38.2% (21/55 例) であり、2002 試験における発現割合は 45.8% (82/179 例) であったが、いずれの試験においても重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2002 試験における治療サイクルごとの過敏症反応又は注射部位反応関連の有害事象の発現割合は表 56 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た。

表 56 各治療サイクルから次の治療サイクルまでの過敏症反応及び注射部位反応に関連する有害事象の発現状況  
(2002 試験、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
過敏症反応 関連事象 <sup>a)</sup>	72 (40.2)	52 (29.1)	35 (21.1)	21 (13.4)	12 (8.3)	19 (14.5)	14 (11.5)	10 (9.0)	9 (10.5)	7 (10.3)	2 (4.9)
注射部位反 応関連事象 <sup>a)</sup>	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 (発現割合 (%))

a) 過敏症反応関連事象は、『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 MedDRA SMQ 「過敏症 (広域)」、  
「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)」に含まれる事象』、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』と定義され、両事象には一部、SMQ に含まれる PT に重複があ  
る。

エフガルチギモド静注製剤の製造販売後安全性情報<sup>18)</sup>において報告された、国内での過敏症<sup>21)</sup>の副作用は 13/787 例 (合計 14 件、重篤 1 件、非重篤 13 件) であり、主な事象は発疹 (8 件) 及び蕁麻疹 (3 件) で、死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象として、アナフィラキシーショックが 1 件報告されており、当該患者ではエフガルチギモド静注製剤の初回投与から 20 分後に顔面のほてり、皮疹及び不快感の症状を発現し、血圧低下等が認められ、エフガルチギモド静注製剤の投与中止及び処置が行われ、同日中に当該事象は消失して翌日に退院となった。また、海外での過敏症の副作用は 151/3602 例 (合計 175 件、重篤 17 件、非重篤 158 件) であり、主な事象は発疹 (45 件)、過敏症、注入に伴う反応 (各 18 件)、顔面腫脹 (14 件) 及び蕁麻疹 (13 件) で、死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象は、アナフィラキシー反応 9 件、血管浮腫 2 件、過敏症、循環虚脱、注入に伴う反応、眼部腫脹、咽頭腫脹、舌腫脹各 1 件であった。

以上より、本剤投与時の過敏症反応について、臨床試験では注射部位反応が多く認められたが、これらの事象について重篤又は投与中止に至った事象はなく、本剤投与による注射部位反応が臨床で大いなる問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、エフガルチギモド静注製剤では、アナフィラキシー (ショック含む) 等が報告されていることから、これらの事象の発現については同様に注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、エフガルチギモド静注製剤と比べ本剤投与時に注射部位反応関連の事象が多く認められたが、注射部位反応関連の事象はいずれも非重篤で本剤投与が継続可能であったことから、当該事象が本剤の臨床使用においてエフガルチギモド静注製剤を超えるほどの臨床的な大きな問題となる可能性は低いと判断する。臨床試験で認められた注射部位反応以外の過敏症反応についても重篤な有害事象

20) 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

21) MedDRA SMQ 「過敏症 (狭域)」に含まれる事象

又は投与中止に至った有害事象は認められていない。しかしながら、エフガルチギモド静注製剤の製造販売後安全性情報から、国内外で重篤なアナフィラキシー（ショックを含む）等が報告されていることを踏まえると、本剤の投与にあたってエフガルチギモド静注製剤と同様に、アナフィラキシー（ショック含む）が生じる可能性があることに注意する必要がある。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、gMG の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

gMG の治療について、MG 診療ガイドラインでは、少量の経口副腎皮質ステロイドや副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤から投与を開始し、補助的に抗コリンエステラーゼ薬を症状に応じて使用することが推奨されており、これらの薬剤で十分な効果が得られない場合には、症状の早期の改善と経口副腎皮質ステロイド量の抑制の両立を目指す治療戦略が推奨され、患者の状態等に応じて、IVIg、血漿浄化療法又はエクリズマブ（遺伝子組換え）等を用いることが推奨されている。

2001 試験では、gMG に対する治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド及び/又は副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤）を一定の用量で継続している患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本剤は、エフガルチギモド静注製剤と同様に、副腎皮質ステロイド剤又は副腎皮質ステロイド剤以外の免疫抑制剤によっても十分な効果が得られない gMG 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

エフガルチギモドと rHuPH20 を含有する皮下投与製剤である本剤と、エフガルチギモド静注製剤の使い分けについて、皮膚疾患を有する患者や本剤投与による注射部位反応により皮下投与が困難な患者、又は自己投与が困難な患者等についてはエフガルチギモド静注製剤が用いられるものと想定されるが、多くの患者ではエフガルチギモド静注製剤に代わり皮下投与製剤である本剤が用いられる可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

2001 試験成績等に基づく 7.R.1～7.R.3 における検討を踏まえると、本剤は副腎皮質ステロイド剤又は副腎皮質ステロイド剤以外の免疫抑制剤によって十分な効果が得られない gMG 患者に対する治療選択肢の一つになり得ると判断できる。また、本剤は、gMG に対する副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤を除く既存の治療法の安全性プロファイルや投与方法の異同も踏まえ、患者の症状・状態に応じて、医療現場で適切に使い分けられるものと判断する。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1～7.R.4 における検討を踏まえると、本剤の効能・効果をエフガルチギモド静注製剤と同一の「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）」と設定することが適切であると考えられる。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の適切性について以下のように説明した。

第 I 相試験（1901 試験）データを用いた母集団薬物動態／薬力学モデルのシミュレーションから、エフガルチギモド静注製剤 10 mg/kg 投与時と同程度に総 IgG 濃度を減少させることが期待される皮下投与



の用量は1,000 mgと推定されたことから、第I相試験(1907試験)では本剤(エフガルチギモド1,006.5 mg、rHuPH20 12,200単位<sup>4)</sup>)をエフガルチギモド静注製剤と同じ1週間間隔で4回皮下投与した。その結果、総IgG濃度のベースラインからの変化率はエフガルチギモド静注製剤と大きな違いは認められなかった(6.R.2参照)。なお、市販予定製剤及び治験薬におけるrHuPH20濃度(2,000単位/mL)は、本邦で承認されているrHuPH20が配合された皮下投与製剤<sup>22)</sup>と同じ濃度を用いた。

以上の結果を踏まえ、国際共同第III相試験(2001試験)における用法・用量は、本剤5.6mL(エフガルチギモド1,008 mg、rHuPH20 11,200単位<sup>4)</sup>)を1週間間隔で4回皮下投与又はエフガルチギモド静注製剤10 mg/kgを1週間間隔で4回静脈内投与することと設定し、本剤群でエフガルチギモド静注製剤群と同様の有効性及び安全性が確認された(7.R.2及び7.R.3参照)。

国際共同第III相継続投与試験(2002試験)では、治療サイクル間の観察期間中に、gMG症状が悪化し、治験担当医師により再治療が必要と判断された場合には、次の治療サイクルとして本剤を投与することとされた。その結果、本剤の治療サイクルを繰り返したときの有効性が確認され(7.2.2参照)、安全性について治療サイクルの増加に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向等は認められなかった(7.R.3.3参照)。当該試験では治療サイクル間の観察期間は本剤最終投与から28日間以上と設定されたが、179例中12例は本剤のサイクル内最終投与から28日未満で少なくとも1回、次の治療サイクルが実施され、これらの被験者でも臨床で大きな問題となるような有害事象は認められなかった。2002試験における各治療サイクル期間の中央値〔範囲〕は、サイクル1~9でそれぞれ57.0〔48, 294〕日、57.0〔47, 344〕日、52.5〔47, 155〕日、51.0〔22, 120〕日、51.0〔49, 155〕日、51.0〔45, 99〕日、51.0〔48, 155〕日、50.0〔48, 85〕日及び50.0〔50, 58〕日であり、各サイクルの初回投与から次治療サイクル開始までの期間の中央値は約7~8週間であった。

以上より、本剤5.6mL(エフガルチギモド1,008 mg、rHuPH20 11,200単位)を1週間間隔で4回皮下投与することを1サイクルとし、臨床症状等を踏まえ、治療サイクルを繰り返す用法とすることが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤5.6 mL(エフガルチギモド1,008 mg、rHuPH20 11,200単位)を1週間間隔で4回皮下投与した2001試験の結果、既承認製剤であるエフガルチギモド静注製剤と同様の本剤の有効性及び安全性が確認された。また、2001試験と同一の用法・用量で本剤の治療サイクルを繰り返した2002試験における本剤の有効性及び安全性等のデータを踏まえると、本剤を1週間間隔で4回皮下投与することを1サイクルとし、エフガルチギモド静注製剤と同様に個々の患者の臨床症状等に基づき、患者の状態に応じて本剤による追加の治療サイクルを開始する用法を設定することは可能と判断する。

なお、臨床試験におけるIgG濃度の経時的推移、治療サイクルの実施間隔等については、医師が本剤の治療の継続の要否や再開の時期を判断する上で重要な情報であることから、医療現場に適切に情報提供することが重要である。

#### 7.R.7 自己投与について

機構は、国際共同第III相試験(2002試験)では自己投与が可能とされていたことから、gMG患者において本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

22) ダラキューロ配合皮下注(ダラツムマブ(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))、フェスゴ配合皮下注(ペルツズマブ(遺伝子組換え)/トラスツズマブ(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))

申請者は、以下のように説明した。

2002 試験では、治験実施医療機関において、自己投与方法を適切に習得したことが確認された被験者は、それ以降の治験薬は自己投与が可能とされた<sup>23)</sup>。

2002 試験において本剤が投与された 179 例の被験者のうち、1 回以上自己投与した被験者は 73.2% (131/179 例 (うち日本人被験者 12 例)) であり、サイクル 2 の 4 回目の投与では、投与全体の約 60%、サイクル 9 の 4 回目の投与では、投与全体の約 80%が自己投与によって実施された。

サイクル 1 の 2 回目の投与以降のすべての投与において自己投与が行われた被験者 57 例 (うち日本人被験者 6 例) において、サイクル 1~10 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 MG-ADL 総スコアの変化量の平均値の範囲 (-4.1~ -2.0)、並びに重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団の結果と大きな違いは認められず、自己投与により有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。

以上より、臨床試験において gMG 患者が本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題は示されていないと考える。ただし、本剤の自己投与の適用にあたっては、患者に対して十分な教育訓練を行い、患者が適切に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること等を注意喚起する必要がある。

機構は、医療機関での教育訓練を受け、自己投与方法を適切に習得したと医師により判断された gMG 患者が本剤を自己投与することについて、特段の懸念は認められていないと判断する。

## 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本剤の安全性等を把握するため、本剤が投与された全症例を対象に目標症例数を 500 例 (このうち抗 AChR 抗体陰性患者の目標症例数は 100 例)、観察期間を 2 年間とする使用成績調査を実施予定である旨を説明した。

機構は、gMG は本邦において希少な疾患であり、現時点までに得られている臨床試験における本剤の投与症例数に限りがあることや、現時点においてエフガルチギモド静注製剤の製造販売後調査の結果が得られていないこと等も考慮すると、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査において、本邦使用実態下における感染症 (IgG 濃度の低下との関連を含む) の発現状況等を速やかに把握することが適切であると判断する。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

23) 各治療サイクルの初回投与における自己投与は、有効性及び安全性等の評価、並びに治験薬提供の観点から治験実施医療機関にて実施された。

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の gMG に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は gMG 患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 27 日

### 申請品目

[販 売 名] ヒフデュラ配合皮下注  
[一 般 名] 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)  
[申 請 者] アルジェニクスジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 1 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、臨床的位置付け、効能・効果、及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 本剤の有効性について

本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 本剤の開発計画の妥当性について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤は、既承認のエフガルチギモド静注製剤と同じ有効成分を含む皮下投与製剤である。2001 試験において、主要評価項目である総 IgG 濃度の変化率について、本剤のエフガルチギモド静注製剤に対する非劣性が検証されたことに加えて、副次評価項目である MG-ADL 総スコア等においてもエフガルチギモド静注製剤と同様の改善傾向が認められたこと等を踏まえると、本剤の有効性はエフガルチギモド静注製剤と同程度と判断できる。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 57 に示す安全性検討事項を設定すること、表 58 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 59 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・感染症 ・ショック、アナフィラキシー	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資料の作成及び提供 ・患者向け資料の作成及び提供

表 59 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤が投与された gMG 患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与されたすべての gMG 患者
観察期間	2 年間
予定症例数	500 例（安全性解析対象症例として）（うち、抗 AChR 抗体陰性患者の目標症例数は 100 例）
主な調査項目	患者背景（年齢、性別、体重、合併症、MGFA 分類、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の有無等） 前治療及び併用薬の使用状況 本剤の投与状況（投与日、投与量、中止理由等） 有効性に関する事項（MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア等） 臨床検査値（IgG 濃度等） 有害事象 等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目の申請区分は医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品及び（2）新医療用配合剤であるものの、再審査期間はエフガルチギモドの静注製剤であるウィフガート点滴静注 400 mg の残余期間（令和 14 年 1 月 19 日まで）と設定する。また、生物由来製品に該当し、原体のうち rHuPH20 は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうちエフガルチギモドは劇薬として指定済みである。

### [効能・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・用量]

通常、成人には本剤 1 回 5.6 mL（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,008 mg 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。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適

正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese Hamster Ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum observed Concentration	最高血清（血漿）中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC <sub>50</sub>	Half Maximal Effective Concentration	50%有効濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EOP	End of production	生産培養後
EFTE	Ethylene-tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GP-HPLC	Gel permeation high performance liquid chromatography	ゲルろ過クロマトグラフィー
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
icIEF	Imaged Capillary Isoelectric Focusing	画像化キャピラリー等電点電気泳動法
IEF	Isoelectric focusing	等電点電気泳動
IFN- $\gamma$	Interferon gamma	インターフェロン ガンマ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	－
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MG	Myasthenia Gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG 診療ガイドライン	－	重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022 日本神

		経学会 監修、重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 編
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
RP-HPLC	Reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
V <sub>z</sub> /F	Apparent volume of distribution at terminal phase	消失相におけるみかけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1704 試験	－	ARGX-113-1704 試験
1901 試験	－	ARGX-113-1901 試験
1907 試験	－	ARGX-113-1907 試験
2001 試験	－	ARGX-113-2001 試験
2002 試験	－	ARGX-113-2002 試験
静注製剤	－	静脈内投与製剤
本剤	－	ヒフデュラ配合皮下注
エフガルチギモド	Efgartigimod alfa (genetical recombination)	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）