目次

2.2　緒言 3
2.2.1　参考文献 4

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
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）
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）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for intravenous infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod for subcutaneous administration coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤

2.2 緒言

重症筋無力症（MG）は、希少な慢性の神経筋疾患である（Gilhus, 2016b; Carr, 2010; Grob, 2008）。MG は自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性の免疫グロブリン G（IgG）が介在することが知られている（Behin, 2018; Rødgaard, 1987; Hoch, 2001; Shen, 2013）。MG 患者では、神経筋伝達が低下し、衰弱及び生命を脅かす可能性のある筋力低下が認められる（Grob, 2008; Gilhus, 2019; Jacob, 2018）。

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）は抗体フラグメントであり、全身型 MG（gMG）患者の治療のために開発されたファーストインクラスの胎児性 Fc 受容体（FcRn）アンタゴニストである。FcRn は、IgG をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルすることにより、IgG の恒常性維持に特化した役割を担っている。エフガルチギモドは、FcRn による IgG のリサイクルを阻害することにより、病原性 IgG 抗体を含む循環血中の IgG を減少させる。エフガルチギモドの静脈内投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）は、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」の効能又は効果で、日本で 2022 年 1 月 20 日に製造販売承認を取得しており（販売名：ウィフガート点滴静注 400mg）、米国及び EU でも gMG の治療薬として承認されている。

本申請の対象は、エフガルチギモドにボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）を配合した皮下投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド PH20 SC」）である。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に代わる治療法を提供し、gMG 患者に個々の状況に合わせて治療法を選択できる柔軟性を与える。rHuPH20 は浸透促進剤として使用される遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼであり、より多くの液量を皮下投与することを可能にする。rHuPH20 は Halozyme 社により開発され、国内で他の有効成分との配合剤［ダラキューロ配合皮下注（ダラツムマブ）］として承認されている。

エフガルチギモド PH20 SC の開発プログラムは、エフガルチギモド IV と同様の薬力学的作用を達成することにより、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。

gMG 患者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 の総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。また、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の臨床的有効性は、抗 AChR 抗体陽性／陰性にかかわらず、複数のバリデートされた評価尺度でエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であった。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg は、gMG 患者で高い忍容性と、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。エフガルチギモド PH20 SC

* 本申請ではエフガルチギモド IV 10 mg/kg からエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与する試験計画であった ARGX-113-1907 試験ではエフガルチギモドとして 1006.5 mg（エフガルチギモド濃度が [redacted] mg/mL の製剤を用いて [redacted] mL）、ARGX-113-2001 試験及び ARGX-113-2002 試験では 1008 mg（エフガルチギモド濃度が 180 mg/mL の製剤を用いて 5.6 mL）が投与されたが、本項では試験計画及び報告書の記載に従って 1000 mg と記載した。なお、推奨用量として、主要試験である ARGX-113-2001 試験で投与された用量に基づき 1008 mg を選択した。

の安全性プロファイルは、生物学的製剤の皮下投与に特有の注射部位反応以外は、エフガルチギモド IV と一貫していた。

日本人 gMG 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用及び臨床的有効性は、外国人 gMG 被験者と一貫しており、安全性に特段の懸念は認められなかった。

以上の成績を踏まえ、エフガルチギモド PH20 SC を以下の効能又は効果（案）、用法及び用量（案）で製造販売承認申請することとした。

効能又は効果（案）

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（案）

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

2.2.1　参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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