ウィフガート点滴静注400 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアルジェニクスジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 2
1.5.3　申請効能以外の開発状況 3
1.5.4　参考文献 4

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

本申請の対象は、慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）[*]を適応とする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」）の静脈内投与用製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）である。エフガルチギモド（ARGX-113）は抗体フラグメントであり、病原性免疫グロブリン G（IgG）自己抗体が介在する ITP などの重度の自己免疫疾患の治療を目的に開発中の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。エフガルチギモドは、FcRn を遮断することにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018）。

一次性 ITP は後天性の自己免疫性出血性疾患であり、血小板減少をきたす他の原因がなく、循環血小板数が低い（100×10^9/L 未満）ことを特徴とする（Rodeghiero, 2009）。ITP 発症の主な原因は病原性 IgG 自己抗体であり、血小板及びその前駆細胞である巨核球上の膜糖タンパク質を標的として結合する。その結果、脾臓マクロファージにより血小板が急速に除去されるとともに、巨核球での血小板産生低下、及び血小板機能障害も生じ、血小板凝集及び血液凝固が抑制される（Nugent, 2009; McCrae, 2011; Kiefel, 1991）。重度の血小板減少をきたす一次性 ITP では、出血及び紫斑を伴うことも少なくない。

エフガルチギモドは、標的とする IgG を選択的に減少させるため、ITP 患者に対する効果的かつ新たな治療選択肢となる可能性がある。広範な免疫抑制作用若しくは血小板産生促進作用を有する他の既存治療とは異なり、エフガルチギモドは、ITP の病態生理において中心的役割を担う IgG 自己抗体を標的とした新規作用機序を有する。

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図のうち、今回の承認申請対象の根拠となった試験の経緯を図 1.5-1 に示す。

argenx BV は、2008 年に創立したベルギーに本社があるグローバル免疫医薬品企業で、深刻な自己免疫疾患及びがんを治療するための免疫領域に特化している。argenx BV は各国において本剤を開発しており、日本でも日本人患者が参加した国際共同第 III 相試験及びその継続投与試験（ARGX-113-1801 試験及び ARGX-113-1803 試験）の治験依頼者としてこれらを実施した。また、2019 年 4 月にアルジェニクスジャパン株式会社が設立され、2022 年 1 月には「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を効能又は効果として、エフガルチギモドの点滴静注製剤（販売名：ウィフガート点滴静注 400mg）の承認を取得した。

一次性 ITP 被験者を対象とした日本人を含む国際共同第 3 相試験にあたっては、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、一次性 ITP 被験者を対象とした国際共同第 3 相試験（ARGX-113-1801 試験）及びその継続投与試験（ARGX-113-1803 試験）の試験計画を提示した。本申請にあたっては、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに医薬品

[*] 疾患名について
本薬の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症（一次性 ITP）患者において示されたが、本薬の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病（指定難病 63、特発性血小板減少性紫斑病）に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とする。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、ARGX-113-1801 試験及び ARGX-113-1803 試験を含む慢性特発性血小板減少性紫斑病の効能効果を追加する承認事項一部変更申請の臨床データパッケージ及び電子データを提示した。

エフガルチギモドは、2022 年 12 月 16 日に厚生労働省により「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対する希少疾病用医薬品（指定番号（R4 薬）第 554 号）に指定された。

本承認事項一部変更申請では、一次性 ITP 及びその現在の治療法、本申請の臨床データパッケージについては 2.5.1 に、エフガルチギモドの有効性、安全性に基づく有用性については 2.5.6 に記載した。

これらの成績を踏まえ、アルジェニクスジャパン株式会社は、以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）でエフガルチギモドの製造販売承認事項一部変更申請を提出することとした。

申請する追加効能・効果（案）

慢性特発性血小板減少性紫斑病

申請する追加効能・効果（案）の用法・用量（案）

通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。週 1 回投与で開始し、投与開始後 4 週以降は血小板数及び臨床症状に基づき 2 週に 1 回投与に調節することができる。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

エフガルチギモドは、承認取得している全身型重症筋無力症及び今回申請する適応症の他、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び類天疱瘡など、IgG を介する自己免疫疾患の治療薬として開発中である。

1.5.4　参考文献

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288.

Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393.

Nugent D, McMillan R, Nichol J, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. Br J Haematol. 2009;146:585-96.

McCrae K. Immune thrombocytopenia: No longer “idiopathic”. Cleve Clin J Med. 2011;78(6):358-73.

Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, et al. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1991;79:256-62.

図 1.5-1　開発の経緯図

開発の経緯図を以下に示す。

今回の申請で追加したデータのみ示したので、他の開発経緯は承認された全身型重症筋無力症の承認時申請資料を参照のこと。

試験項目	分類				試験番号	開始	終了
製造・品質・安定性	原薬	原薬の同等性					
	製剤	製剤の同等性					
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験	In vivo	一次性ITP passive transferマウスモデル	ARGX-NC-077		
臨床試験	第I相試験（健康成人、SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-1907	2020/8	2021/2
	第II相試験（一次性ITP患者、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照期、及び非盲検期）				ARGX-113-1603	2017/3	2019/10
	日本含む国際共同第III相試験（一次性ITP患者、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）				ARGX-113-1801	2019/12	2022/2
	日本含む国際共同第III相継続試験（一次性ITP患者、ランダム化、非盲検、単群）				ARGX-113-1803	2020/6	ongoing
	日本含む国際共同第III相継続試験（全身型重症筋無力症患者、非盲検、単群）				ARGX-113-1705	2019/3	ongoing
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、IV/SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-2001	2021/2	2021/12

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等に関する資料

2023年6月現在、本剤はVyvgart®の販売名で米国、欧州連合、英国及び日本を含め4つの国又は地域において、全身型重症筋無力症の治療の適応症で承認されている。しかし、本申請の申請適応症である、特発性血小板減少性紫斑病に対しては、いずれの国又は地域でも開発中であるが申請されていない。

外国の添付文書として、米国及び欧州の添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

1.6.2　海外の添付文書

1.6.2.1　米国添付文書及びその和訳

1.6.2.2　欧州添付文書及びその和訳

1.6.3　企業中核データシート（CCDS）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VYVGART safely and effectively. See full prescribing information for VYVGART.

VYVGART® (efgartigimod alfa-fcab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Contraindications (4)	12/2023
Warnings and Precautions (5.2, 5.3)	12/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

VYVGART is a neonatal Fc receptor blocker indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Evaluate the need to administer age-appropriate vaccines according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART. (2.1)
- The recommended dosage is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over one hour once weekly for 4 weeks. In patients weighing 120 kg or more, the recommended dose is 1200 mg per infusion. (2.2)
- Administer subsequent treatment cycles based on clinical evaluation; safety of initiating subsequent cycles sooner than 50 days from the start of the previous treatment cycle has not been established. (2.2)
- Must be diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP prior to administration. (2.3)
- Administer as an intravenous infusion over one hour via a 0.2 micron in-line filter. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 400 mg in 20 mL (20 mg/mL) single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

VYVGART is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to efgartigimod alfa products or to any of the excipients of VYVGART. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infections: Delay administration of VYVGART to patients with an active infection. Monitor for signs and symptoms of infection in patients treated with VYVGART. If serious infection occurs, administer appropriate treatment and consider withholding VYVGART until the infection has resolved. (5.1)
- Hypersensitivity Reactions: Anaphylaxis, hypotension leading to syncope, angioedema, dyspnea, and rash have occurred. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should institute appropriate measures if needed or the patient should seek medical attention.(4, 5.2)
- Infusion-Related Reactions: If a severe infusion-related reaction occurs, discontinue the infusion and initiate appropriate therapy; consider risks and benefits of readministering. If a mild to moderate infusion-related reaction occurs, may rechallenge with close clinical observation, slower infusion rates, and pre-medications. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥ 10%) in patients treated with gMG are respiratory tract infections, headache, and urinary tract infection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact argenx at 1-833-argx411 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Closely monitor for reduced effectiveness of medications that bind to the human neonatal Fc receptor. When concomitant long-term use of such medications is essential for patient care, consider discontinuing VYVGART and using alternative therapies. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Vaccination
2.2 Recommended Dose and Dose Schedules
2.3 Preparation and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Infusion-Related Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing experience
6.3 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of VYVGART on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VYVGART is indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Vaccination

Because VYVGART causes transient reduction in IgG levels, immunization with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with VYVGART. Evaluate the need to administer age-appropriate immunizations according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART *[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Dose and Dose Schedules

Dilute VYVGART prior to administration. Administer via intravenous infusion only *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

The recommended dosage of VYVGART is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over one hour once weekly for 4 weeks. In patients weighing 120 kg or more, the recommended dose of VYVGART is 1200 mg (3 vials) per infusion.

Administer subsequent treatment cycles based on clinical evaluation. The safety of initiating subsequent cycles sooner than 50 days from the start of the previous treatment cycle has not been established.

If a scheduled infusion is missed, VYVGART may be administered up to 3 days after the scheduled time point. Thereafter, resume the original dosing schedule until the treatment cycle is completed.

2.3 Preparation and Administration Instructions

Prior to administration, VYVGART single-dose vials require dilution in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, to make a total volume to be administered of 125 mL *(see Preparation)*.

Check that the VYVGART solution is clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if opaque particles, discoloration, or other foreign particles are present.

Use aseptic technique when preparing the VYVGART diluted solution for intravenous infusion. Each vial is for single-dose only.

Discard any unused portion.

Preparation

- Calculate the dose (mg), total drug volume (mL) of VYVGART solution required, and the number of vials needed based on the recommended dose according to the patient's body weight *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Each vial contains a total of 400 mg of VYVGART at a concentration of 20 mg per mL.
- Gently withdraw the calculated dose of VYVGART from the vial(s) with a sterile syringe and needle. Discard any unused portion of the vials.
- Dilute the withdrawn VYVGART with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to make a total volume of 125 mL for intravenous infusion.
- Gently invert the infusion bag containing the diluted VYVGART without shaking to ensure thorough mixing of the product and the diluent.
- The diluted solution can be administered using polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA), or ethylene/polypropylene copolymer bags (polyolefins bags), and with PE, PVC, EVA, or polyurethane/polypropylene infusion lines.

Storage Conditions of the Diluted Solution

- VYVGART does not contain preservatives. Administer immediately after dilution and complete the infusion within 4 hours of dilution.
- If immediate use is not possible, the diluted solution may be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 8 hours. Do not freeze. Protect from light. Allow the diluted drug to reach room temperature before administration. Complete the infusion within 4 hours of removal from the refrigerator. Do not heat the diluted drug in any manner other than via ambient air.

Administration

- VYVGART should be administered via intravenous infusion by a healthcare professional.
- Visually inspect VYVGART diluted solution for particles or discoloration prior to administration. Do not use if it is discolored, or if opaque or foreign particles are seen.
- Infuse the total 125 mL of diluted solution intravenously over one hour via a 0.2 micron in-line filter.
- After administration of VYVGART, flush the entire line with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Monitor patients during administration and for 1 hour thereafter for clinical signs and symptoms of hypersensitivity reactions. If a hypersensitivity reaction occurs during administration, discontinue administration of VYVGART and institute appropriate supportive measures *[see Warnings and Precautions (5.2)].*
- Other medications should not be injected into infusion side ports or mixed with VYVGART.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 400 mg/20 mL (20 mg/mL) as a colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution, in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

VYVGART is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to efgartigimod alfa products or to any of the excipients of VYVGART**.** Reactions have included anaphylaxis and hypotension leading to syncope *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

VYVGART may increase the risk of infection. The most common infections observed in Study 1 were urinary tract infection (10% of VYVGART-treated patients compared to 5% of placebo-treated patients) and respiratory tract infections (33% of VYVGART-treated patients compared to 29% of placebo-treated patients) *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*. A higher frequency of patients who received VYVGART compared to placebo were observed to have below normal levels for white blood cell counts (12% versus 5%, respectively), lymphocyte counts (28% versus 19%, respectively), and neutrophil counts (13% versus 6%, respectively). The majority of infections and hematologic abnormalities were mild to moderate in severity. Delay VYVGART administration in patients with an active infection until the infection is resolved. During treatment with VYVGART, monitor for clinical signs and symptoms of infections. If serious infection occurs, administer appropriate treatment and consider withholding VYVGART until the infection has resolved.

Immunization

Immunization with vaccines during VYVGART treatment has not been studied. The safety of immunization with live or live-attenuated vaccines and the response to immunization with any vaccine are unknown. Because VYVGART causes a reduction in IgG levels, vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with VYVGART. Evaluate the need to administer age-appropriate vaccines according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART.

5.2 Hypersensitivity Reactions

In clinical trials, hypersensitivity reactions, including rash, angioedema, and dyspnea were observed in VYVGART-treated patients. Hypersensitivity reactions were mild or moderate, occurred within one hour to three weeks of administration, and did not lead to treatment discontinuation.

Anaphylaxis and hypotension leading to syncope have been reported in postmarketing experience with VYVGART. Anaphylaxis and hypotension occurred during or within an hour of administration and led to infusion discontinuation and in some cases to permanent treatment discontinuation.

Monitor patients during administration and for 1 hour thereafter for clinical signs and symptoms of hypersensitivity reactions. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should

institute appropriate measures if needed or the patient should seek medical attention. VYVGART is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity to efgartigimod alfa products or to any of the excipients of VYVGART *[see Contraindications (4)]*.

5.3 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions have been reported with VYVGART in postmarketing experience. The most frequent symptoms and signs were hypertension, chills, shivering, and thoracic, abdominal, and back pain. Infusion-related reactions occurred during or within an hour of administration and led to infusion discontinuation. If a severe infusion-related reaction occurs during administration, discontinue VYVGART infusion and initiate appropriate therapy. Consider the risks and benefits of readministering VYVGART following a severe infusion-related reaction. If a mild to moderate infusion-related reaction occurs, patients may be rechallenged with close clinical observation, slower infusion rates, and pre-medications.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical studies, the safety of VYVGART has been evaluated in 246 patients who received at least one dose of VYVGART, including 57 patients exposed to at least 7 treatment cycles and 8 patients exposed to at least 10 treatment cycles.

In a placebo-controlled study (Study 1) in patients with gMG, 84 patients received VYVGART 10 mg/kg *[see Clinical Studies (14)].* Of these 84 patients, approximately 75% were female, 82% were White, 11% were Asian, and 8% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean age at study entry was 46 years (range 19 to 78).

The minimum time between treatment cycles, specified by study protocol, was 50 days. On average, VYVGART-treated patients received 2 cycles in Study 1. The mean and median times to the second treatment cycle were 94 days and 72 days from the initial infusion of the first treatment cycle, respectively, for VYVGART-treated patients.

Adverse reactions reported in at least 5% of patients treated with VYVGART and more frequently than placebo are summarized in Table 1. The most common adverse reactions (reported in at least

10% of VYVGART-treated patients) were respiratory tract infection, headache, and urinary tract infection.

Table 1: Adverse Reactions in ≥ 5% of Patients Treated with VYVGART and More Frequently than in Placebo-Treated Patients in Study 1 (Safety Population)

Adverse reaction	VYVGART (N=84) %	Placebo (N=83) %
Respiratory tract infection	33	29
Headache*	32	29
Urinary tract infection	10	5
Paraesthesia†	7	5
Myalgia	6	1

**Headache includes migraine and procedural headache.*

†*Paraesthesia includes oral hypoesthesia, hypoesthesia, and hyperesthesia.*

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of VYVGART. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions including anaphylaxis and hypotension, and infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)].*

6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to VYVGART in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In up to 26 weeks of treatment in Study 1, 20% (17/83) of patients developed antibodies to VYVGART. Seven percent (6/83) of patients developed neutralizing antibodies.

Because few patients tested positive for anti-efgartigimod alfa-fcab antibodies and neutralizing antibodies, the available data are too limited to make definitive conclusions regarding immunogenicity and the effect on pharmacokinetics, safety, or efficacy of VYVGART.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of VYVGART on Other Drugs

Concomitant use of VYVGART with medications that bind to the human neonatal Fc receptor (FcRn) (e.g., immunoglobulin products, monoclonal antibodies, or antibody derivates containing the human Fc domain of the IgG subclass) may lower systemic exposures and reduce effectiveness of such medications. Closely monitor for reduced effectiveness of medications that bind to the human neonatal Fc receptor. When concomitant long-term use of such medications is essential for patient care, consider discontinuing VYVGART and using alternative therapies.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on the use of VYVGART during pregnancy. There is no evidence of adverse developmental outcomes following the administration of VYVGART at up to 100 mg/kg/day in rats and rabbits (see Data).

The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Therefore, efgartigimod alfa-fcab may be transmitted from the mother to the developing fetus.

As VYVGART is expected to reduce maternal IgG antibody levels, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Risk and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to VYVGART in utero *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Data

Animal Data

Intravenous administration of efgartigimod alfa-fcab (0, 30, or 100 mg/kg/day) to pregnant rats and rabbits throughout organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development in either species. The doses tested are 3 and 10 times the recommended human dose (RHD) of 10 mg/kg, on a body weight (mg/kg) basis.

Intravenous administration of efgartigimod alfa-fcab (0, 30, or 100 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. The doses tested are 3 and 10 times the recommended human dose (RHD) of 10 mg/kg, on a body weight (mg/kg) basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa-fcab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VYVGART and any potential adverse effects on the breastfed infant from VYVGART or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of VYVGART did not include sufficient numbers of patients aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of VYVGART is needed for patients with mild renal impairment. There are insufficient data to evaluate the impact of moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2) and severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) on pharmacokinetic parameters of efgartigimod alfa-fcab *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

11 DESCRIPTION

Efgartigimod alfa-fcab is a human immunoglobulin G1 (IgG1) -derived Fc fragment (fragment, crystallized) of the za allotype. The efgartigimod alfa-fcab Fc fragment is a homodimer consisting of two identical peptide chains each consisting of 227 amino acids linked together by two interchain disulfide bonds with affinity for FcRn. The molecular weight of efgartigimod alfa-fcab is approximately 54 kDa.

VYVGART (efgartigimod alfa-fcab) injection is a sterile, preservative free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied in a single-dose vial for infusion after dilution.

Each 20 mL single-dose vial contains 400 mg of efgartigimod alfa-fcab at a concentration of 20 mg/mL. In addition, each mL of solution contains L-arginine hydrochloride (31.6 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sodium chloride (5.8 mg), sodium phosphate dibasic anhydrous (2.4 mg), sodium phosphate monobasic monohydrate (1.1 mg) and water for injection, USP, at a pH of 6.7.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Efgartigimod alfa-fcab is a human IgG1 antibody fragment that binds to the neonatal Fc receptor (FcRn), resulting in the reduction of circulating IgG.

12.2 Pharmacodynamics

In Study 1 *[see Clinical Studies (14)],* the pharmacological effect of efgartigimod alfa-fcab was assessed by measuring the decrease in serum IgG levels and AChR autoantibody levels. In patients testing positive for AChR antibodies and who were treated with VYVGART, there was a reduction in total IgG levels relative to baseline. Decrease in AChR autoantibody levels followed a similar pattern.

12.3 Pharmacokinetics

Efgartigimod alfa-fcab exhibits linear pharmacokinetics, and following single doses of efgartigimod alfa-fcab, exposures increase proportionally up to 50 mg/kg (5 times the recommended dosage).

Distribution

The volume of distribution is 15 to 20L.

Metabolism and Elimination

Efgartigimod alfa-fcab is expected to be degraded by proteolytic enzymes into small peptides and amino acids.

The terminal half-life is 80 to 120 hours (3 to 5 days).

After a single intravenous dose of 10 mg/kg efgartigimod alfa-fcab in healthy subjects, less than 0.1% of the administered dose was recovered in urine.

Specific Populations

Age, Sex, and Race

A population pharmacokinetics analysis assessing the effects of age, sex, and race did not suggest any clinically significant impact of these covariates on efgartigimod alfa-fcab exposures.

Patients with Renal Impairment

No dedicated pharmacokinetic study has been performed in patients with renal impairment.

A population PK analysis of data from the VYVGART clinical studies indicated that patients with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.72m^2) had 22% increase in exposure relative to the exposure in patients with normal renal function *[see Use in Specific Populations (8.6)].*

Patients with Hepatic Impairment

No dedicated pharmacokinetic study has been performed in patients with hepatic impairment. Hepatic impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of efgartigimod alfa-fcab.

Drug Interaction Studies

Clinical drug interactions studies have not been performed with efgartigimod alfa-fcab.

P450 Enzymes

Efgartigimod alfa-fcab is not metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely.

Drug Interactions with Other Drugs or Biological Products

Efgartigimod alfa-fcab may decrease concentrations of compounds that bind to the human FcRn *[see Drug Interactions (7.1)].*

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

No studies have been conducted to assess the carcinogenic potential of efgartigimod alfa-fcab.

No studies have been conducted to assess the genotoxic potential of efgartigimod alfa-fcab.

Impairment of Fertility

Intravenous administration of efgartigimod alfa-fcab (0, 30, or 100 mg/kg/day) to male and female rats prior to and during mating and continuing in females through gestation day 7 resulted in no adverse effects on fertility. The doses tested are 3 and 10 times the recommended human dose (RHD) of 10 mg/kg, on a body weight (mg/kg) basis.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VYVGART for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adults who are AChR antibody positive was established in a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Study 1; NCT03669588).

Study 1 enrolled patients who met the following criteria at screening:

- Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification class II to IV
- MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score of ≥ 5

- On stable dose of MG therapy prior to screening, that included acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, steroids, or non-steroidal immunosuppressive therapies (NSISTs), either in combination or alone
- IgG levels of at least 6 g/L

A total of 167 patients were enrolled in Study 1 and were randomized to receive either VYVGART 10mg/kg (1200 mg for those weighing 120 kg or more) (n=84) or placebo (n=83). Baseline characteristics were similar between treatment groups. Patients had a median age of 46 years at screening (range: 19 to 81 years) and a median time since diagnosis of 7 years. Seventy-one percent were female, and 84% were White. Median MG-ADL total score was 9, and median Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score was 16. The majority of patients (n=65 for VYVGART; n=64 for placebo) were positive for AChR antibodies.

At baseline, over 80% of patients in each group received AChE inhibitors, over 70% in each treatment group received steroids, and approximately 60% in each treatment group received NSISTs, at stable doses.

Patients were treated with VYVGART at the recommended dosage regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

The efficacy of VYVGART was measured using the Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale (MG-ADL) which assesses the impact of gMG on daily functions of 8 signs or symptoms that are typically affected in gMG. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents normal function and a score of 3 represents loss of ability to perform that function. A total score ranges from 0 to 24, with the higher scores indicating more impairment. In this study, an MG-ADL responder was defined as a patient with a 2-point or greater reduction in the total MG-ADL score compared to the treatment cycle baseline for at least 4 consecutive weeks, with the first reduction occurring no later than 1 week after the last infusion of the cycle.

The primary efficacy endpoint was the comparison of the percentage of MG-ADL responders during the first treatment cycle between treatment groups in the AChR-Ab positive population. A statistically significant difference favoring VYVGART was observed in the MG-ADL responder rate during the first treatment cycle [67.7% in the VYVGART-treated group vs 29.7% in the placebo-treated group ($p < 0.0001$)].

The efficacy of VYVGART was also measured using the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score which is a 13-item categorical grading system that assesses muscle weakness. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents no weakness and a score of 3 represents severe weakness. A total possible score ranges from 0 to 39, where higher scores indicate more severe impairment. In this study, a QMG responder was defined as a patient who had a 3-point or greater reduction in the total QMG score compared to the treatment cycle baseline for at least 4 consecutive weeks, with the first reduction occurring no later than 1 week after last infusion of the cycle.

The secondary endpoint was the comparison of the percentage of QMG responders during the first treatment cycle between both treatment groups in the AChR-Ab positive patients. A statistically significant difference favoring VYVGART was observed in the QMG responder rate during the first

treatment cycle [63.1% in the VYVGART-treated group vs 14.1% in the placebo-treated group (p <0.0001)].

The results are presented in Table 2.

Table 2: MG-ADL and QMG Responders During Cycle 1 in AChR-Ab Positive Patients (mITT Analysis Set)

	VYVGART n=65 %	Placebo n=64 %	P-value	Odds Ratio (95% CI)
MG-ADL Responders	67.7	29.7	< 0.0001	4.951 (2.213, 11.528)
QMG Responders	63.1	14.1	< 0.0001	10.842 (4.179, 31.200)

MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG =Quantitative Myasthenia Gravis; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; CI = confidence interval;
Logistic regression stratified for AChR-Ab status (if applicable), Japanese/Non-Japanese and standard of care, with baseline MG-ADL as covariate / QMG as covariates
Two-sided exact p-value

Figure 1 shows the mean change from baseline on the MG-ADL during cycle 1.

Figure 1: Mean Change in Total MG-ADL From Cycle 1 Baseline Over Time in AChR-Ab Positive Patients (mITT Analysis Set)

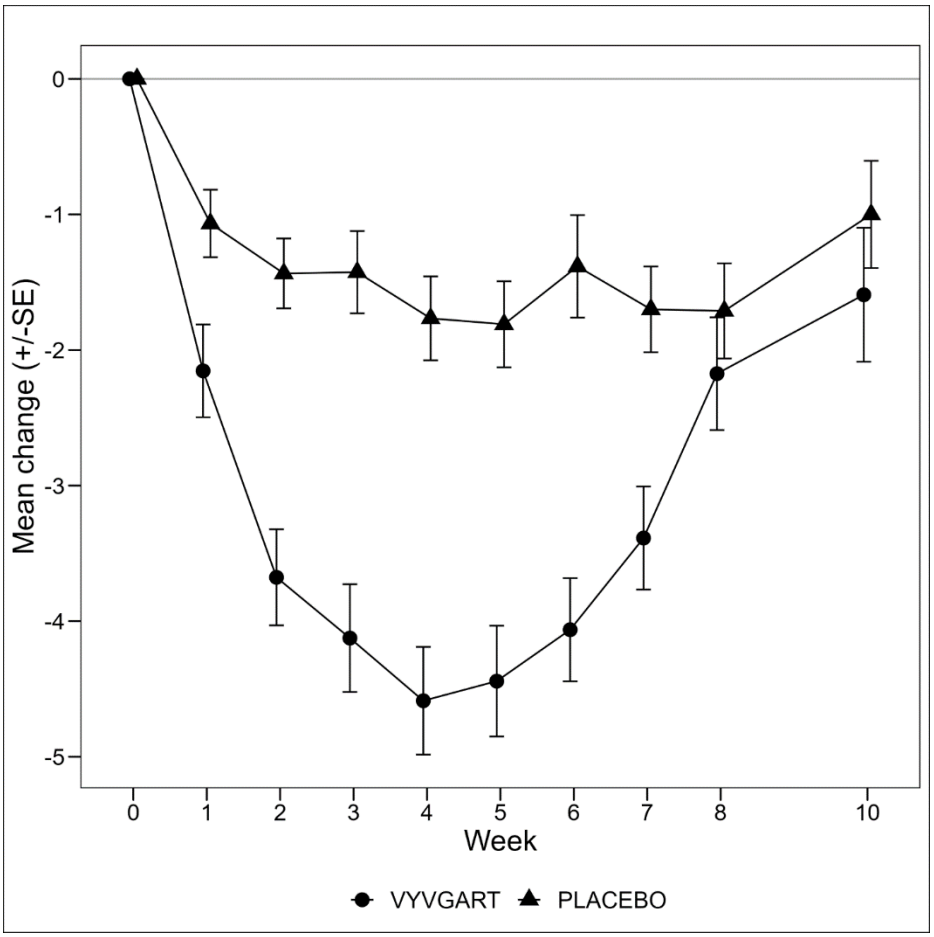
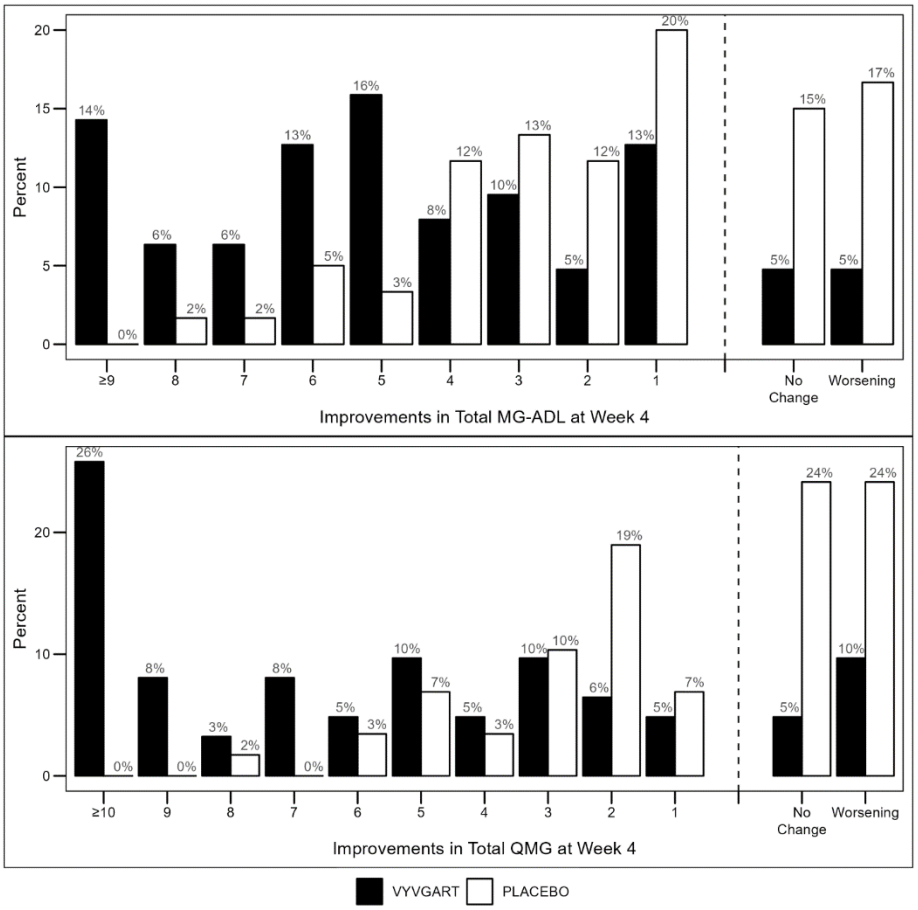


Figure 2 shows the distribution of response on the MG-ADL and QMG during cycle 1, four weeks after the first infusion with VYVGART.

Figure 2: Percentage of Patients with MG-ADL and QMG Total Score Change 4 Weeks Post Initial Infusion of the First Cycle in AChR-Ab Positive Population



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VYVGART (efgartigimod alfa-fcab) injection is a preservative free, sterile, colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution supplied as 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in one single-dose vial per carton (NDC 73475-3041-5).

Store VYVGART vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light until time of use. Do not freeze. Do not shake.

Refer to *Dosage and Administration (2.3)* for information on stability and storage of the diluted solutions of VYVGART.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Infections

Instruct patients to communicate any history of infections to the healthcare provider and to contact their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection. Advise patients to complete age-appropriate vaccines according to immunization guidelines prior to initiation of a new treatment cycle with VYVGART. Administration of live or live-attenuated vaccines is not recommended during treatment with VYVGART *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions, including angioedema and anaphylaxis, have occurred in patients who were treated with VYVGART. Inform patients about the signs and symptoms of these reactions, and advise patients to contact their healthcare provider immediately if these occur *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Infusion-Related Reactions

Advise patients of the potential risk of infusion-related reactions, which can include hypertension, chills, shivering, and chest, abdominal, and back pain *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Manufactured by:

argenx BV
Industriepark 7
9052 Zwijnaarde, Belgium

Distributed by:

argenx US, Inc.
33 Arch Street
Boston, MA 02110

License Number 2217

VYVGART is a registered trademark of argenx BV.
© 2023 argenx BV

翻　訳

処方情報の概要
これらの概要には、VYVGARTを安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。VYVGARTの完全な処方情報を参照すること。

VYVGART®（エフガルチギモド　アルファ・fcab）静注用注射剤
米国での初回承認：2021年

- - - - - - - - - - - - - - - - - 直近の主要な変更 ・・・・・・・・・・・・・・
禁忌（4）
警告及び予防措置（5.2, 5.3）

・・・・・・・・・・・・・・・・ 効能及び効果 ・・・・・・・・・・・・・・
VYVGARTは、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の成人患者における全身性重症筋無力症（gMG）の治療を適応とする新生児Fc受容体拮抗薬である。（1）

・・・・・・・・・・・・・・・・ 用法及び用量 ・・・・・・・・・・・・・・・・
・VYVGARTの投与サイクルの開始前には、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じたワクチンを投与する必要性を評価すること
・推奨用量は10 mg/kg、週に1回、4週間にわたって1時間かけて静脈内投与する。体重120 kg以上の患者の場合、推奨用量は点滴あたり1200 mgである。（2.2）
・次の投与サイクルは、臨床評価に基づき判断する。前回の治療サイクルの開始から50日より早く次のサイクルを開始することの安全性は確立していない。（2.2）
・投与前に、USP 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈する。（2.3）
・0.2ミクロンのインラインフィルターを使用し、1時間かけて静脈内投与する。

・・・・・・・・・・・・・・・・・・剤形及び含有量・・・・・・・・・・・・・・・・・
注射：400 mg/20 mL（20 mg/mL）の単回使用バイアル。(3)

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 禁忌 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
VYVGARTは、エフガルチギモド アルファ又は賦形剤のいずれかに対して重篤な過敏症のある患者には禁忌である。（4）

・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 警告と予防措置・・・・・・・・・・・・・・・・・・
・感染症：感染症が活性化している患者へのVYVGART投与は遅らせること。VYVGARTを投与している患者では感染の兆候と症状を監視すること。重篤な感染症が発生した場合は、適切な治療を施し、感染症が治まるまでVYVGARTの投与を控えるよう検討すること。（5.1）
・過敏反応：アナフィラキシー、失神を引き起こす低血圧、血管浮腫、呼吸困難、発疹が発生した。過敏反応が発生した場合は、必要な場合には医療従事者が適切な治療を行うか、患者は医師の診察を受けること。（4, 5.2）

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 副作用 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
gMGで治療された患者で最もみられた副作用（10%以上）は、気道感染、頭痛、尿路感染である。（6.1）

副作用の疑いを報告するには、argenx（1・833・argx411）、FDA（1・800・FDA・1088又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

---------- 薬物相互作用 ・・・・・・・・・・・・・
ヒト新生児Fc受容体に結合する薬剤の有効性の低下を注意深く監視すること。このような薬剤の長期併用が患者ケアに不可欠な場合は、VYVGARTの使用を中止し、代替療法の使用を検討すること。（7）
患者カウンセリング情報については17を参照すること

2023年12月改訂

翻　訳

完全な処方情報：目次*

1.　効能又は効果
2.　用法及び用法
2.1 推奨されるワクチン接種
2.2 推奨用量と投与スケジュール
2.3 準備と管理の手順
3 剤形と含量
4 禁忌
5 警告と予防措置
5.1 感染症
5.2 過敏反応
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤に対するVYVGARTの影響
8 特定集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への使用
8.5 高齢者への使用
8.6 腎機能障害
11 薬物の概要
12 臨床薬理学
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性学
13.1 発がん、突然変異誘発、生殖能力の障害
14 臨床試験
16 供給/保管及び取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

*省略された項目または小項目は完全な処方情報にも記載されていない。

完全な処方情報

1　効能又は効果

VYVGARTは、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の成人患者における全身性重症筋無力症（gMG）の治療を適応とする。

2　用法及び用量

2.1　推奨されるワクチン接種

VYVGARTは、IgG濃度の一時的な低下を引き起こすため、VYVGARTによる治療中は弱毒化生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない。VYVGARTによる新しい治療サイクルを開始する前には、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じた予防接種を行う必要性を評価すること［用法及び用量（2.2）及び警告と予防措置（5.1）を参照］。

2.2　推奨用量と用量スケジュール

VYVGARTは投与前に希釈し、静脈内投与すること［用法及び用量（2.3）を参照］。

VYVGARTの推奨用量は10 mg/kg、週に1回、4週間にわたって1時間かけて静脈内投与する。体重120 kg以上の患者の場合、推奨用量は点滴あたり1200 mgである。体重120 kg以上の患者の場合、VYVGARTの推奨用量は1200 mg（3バイアル）である。

次の投与サイクルは、臨床評価に基づき判断する。前回の治療サイクルの開始から50日より早く次のサイクルを開始することの安全性は確立していない。

予定された日に投与できなかった場合は、VYVGARTは予定された時点から最大3日後までに投与できる。その後は治療サイクルが完了するまであらかじめ定めた投与スケジュールで再開すること。

2.3　準備と管理の手順

VYVGARTの単回使用バイアルは、投与前にUSP 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、投与総量を125 mLにする（「準備」を参照）。

VYVGARTの希釈液は透明からわずかに乳白色、無色からわずかに黄色であることを確認すること。非経口医薬品は、溶液と容器が許可されている場合は常に、投与前に微粒子の有無と変色がないか目視検査する必要がある。不透明な粒子、変色、その他の異物が存在する場合は使用しないこと。

静脈内投与用にVYVGARTの希釈液を調製するときは、無菌的な手法を用いること。バイアルは単回使用である。

未使用分は破棄すること。

準備

- 患者の体重に応じた推奨用量に基づいて、必要なVYVGARTの用量（mg）、総薬液量（mL）、及び必要なバイアルの数を計算する［用法及び用量（2.2）を参照］。各バイアルは、1 mLあたり20 mgの濃度で合計400 mgのVYVGARTを含有する。
- 滅菌シリンジ及び針を用いて、計算された用量のVYVGARTをバイアルから静かに抜き取る。バイアルの未使用部分は廃棄すること。
- 採取したVYVGARTをUSP 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈して、静脈内投与の総液量を125 mLにする。
- 希釈したVYVGARTが入っている輸液バッグを振らずに静かに転倒して、製品と希釈剤を完全に混合する。
- 希釈溶液は、ポリエチレン（PE）、ポリ塩化ビニル（PVC）、エチレン酢酸ビニル（EVA）、又はエチレン/ポリプロピレン共重合体（ポリオレフィンバッグ）製の点滴バッグを使用し、PE、PVC、EVA、又はポリウレタン/ポリプロピレン点滴ラインで投与できる。

希釈液の保管条件

- VYVGARTには防腐剤は含まれていないため、希釈後すぐに投与し、希釈後4時間以内に投与を完了すること。
- 希釈液をすぐに使用できない場合は、2～8℃（36～46℉）で冷蔵して8時間まで保存できる。凍結を避け、遮光すること。希釈液は投与前に室温に戻すこと。冷蔵庫から取り出してから4時間以内に投与を完了すること。希釈液を周囲温度中に放置する以外の方法で加熱しないこと。

管理

- VYVGARTは、医療専門家により静脈内投与すること。
- 投与前に、VYVGART希釈液に微粒子や変色がないか目視検査すること。変色や、白濁や異物が見られる場合は使用しないこと。
- 孔径0.2ミクロンのインラインフィルターを通して、合計125 mLの希釈液を1時間かけて静脈内投与する。
- VYVGARTの投与後、ライン全体をUSP 0.9%塩化ナトリウム注射液で洗浄する。
- 投与中及び投与後1時間は、過敏反応の臨床徴候や症状がないか患者を観察する。投与中に過敏反応が発生した場合は、VYVGARTの投与を中止し、適切な措置を講じること［警告と予防措置（5.2）を参照］。
- 他剤をサイドポートから注入したり、VYVGARTと混合したりしないこと。

3　剤形と含量

注射：400 mg/20 mL（20 mg/mL）の単回使用バイアルで、無色からわずかに黄色、透明からわずかに乳白色の溶液である。

4　禁忌

VYVGARTは、エフガルチギモド アルファ又は賦形剤のいずれかに対して重篤な過敏症のある患者には禁忌である。過敏反応にはアナフィラキシー、失神を引き起こす低血圧が服あれていた。［警告と予防措置（5.2）を参照］

5　警告と予防措置

5.1　感染症

VYVGARTは感染のリスクを高める可能性がある。治験1で観察された最も一般的な感染症は、尿路感染（プラセボ治療患者5%、VYVGART治療患者10%）及び気道感染（プラセボ治療患者29%、VYVGART治療患者33%）であった。［副作用（6.1）及び臨床試験（14）参照］。プラセボと比較して、VYVGARTを受けた患者では、白血球数（それぞれ12%対5%）、リンパ球数（それぞれ28% 対 19%）、好中球数（それぞれ13% 対 6%）が正常範囲を下回っていることが観察された。感染症や血液異常の大部分は軽度から中等度の重症度であった。感染が活性化している患者では、感染が治まるまでVYVGARTの投与を延期すること。VYVGARTによる治療中は、感染症の臨床徴候や症状を観察すること。重篤な感染症が発生した場合は、適切な治療を施し、感染症が治まるまでVYVGARTの投与を控えることを検討すること。

免疫

VYVGART治療中のワクチンによる予防接種の試験は行わていない。生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性、及びワクチンによる予防接種に対する反応は不明である。VYVGARTはIgGレベルの低下を引き起こすため、VYVGARTによる治療中は弱毒化生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない。VYVGARTによる新しい治療サイクルを開始する前には、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じた予防接種を行う必要性を評価すること。

5.2　過敏反応

臨床試験では、VYVGART治療を受けた患者で、発疹、血管浮腫、呼吸困難などの過敏反応がみられた。過敏反応は軽度又は中程度で、投与後1時間から3週間以内に発生し、治療の中止には至らなかった。
アナフィラキシー、失神を引き起こす低血圧が市販後に報告された。アナフィラキシー及び低血圧は投与中又は投与後1時間以内に発生し、投与の中止に至り、治療を中止する例もあった。
過敏反応の臨床徴候や症状がないか、投与中及びその後1時間患者を観察すること。投与中に過敏反応が発生した場合は、必要な場合には医療従事者が適切な治療を行うか、患者は医師の診察を受けること。VYVGARTは、エフガルチギモド アルファ又は賦形剤のいずれかに対して重篤な過敏症の病歴がある患者には禁忌である。［禁忌（4）を参照］

5.3　Infusion-Related Reactions

VYVGART の市販後において、Infusion-Related Reactionsが報告されている。最も多くみられる症状や徴候は、高血圧、悪寒、震え、胸部痛、腹痛及び背部痛であった。Infusion-Related Reactionsは投与中又は投与後1時間以内に発生し、投与が中止された。 投与中に重度のInfusion-Related Reactionsが発生した場合は、VYVGART の投与を中止し、適切な処置を開始すること。重度のInfusion-Related Reactions後に VYVGART を再投与する場合はリスクと有益性を考慮すること。 軽度から中等度のInfusion-Related Reactionsが発生した場合は、患者を綿密に臨床観察し、投与速度を遅くして、前投薬により再投与できる可能性はある。

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、表示の各箇所に記載されている。

- 感染症［警告と予防措置（5.1）を参照］
- 過敏反応［警告と予防措置（5.2）を参照］

6.1　臨床試験の経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率と直接比較することはできず、現場の発現率を反映していない可能性がある。

臨床試験では、VYVGARTの安全性は、VYVGARTを少なくとも1回投与された246例の患者で評価されており、その中には7サイクル以上の治療を受けた57例の患者と、10サイクル以上の治療受けた8例の患者が含まれている。

gMG患者を対象としたプラセボ対照研究（治験1）では、84例の患者にVYVGART 10 mg/kgが投与された［臨床試験（14）を参照］。これら84例の患者のうち、約75%が女性、82%が白人、11%がアジア人、8%がヒスパニック系又はラテン系であった。試験参加時の平均年齢は46歳（範囲19～78歳）であった。

試験計画で指定された治療サイクル間の最短時間は50日であった。VYVGART治療を受けた患者は治験1で平均2サイクルの投与を受けた。最初の治療サイクルの初回注入から2回目の治療サイクルまでの平均時間と中央値はそれぞれ94日と72日であった。

VYVGARTで治療を受けた患者の少なくとも5%で報告され、プラセボ群よりも頻度多く報告された副作用を表1にまとめた。最も一般的な副作用（VYVGARTで治療した患者の少なくとも10%で報告）は、気道感染、頭痛、及び尿路感染であった。

表1：治験1において、VYVGART群の5%以上で副作用が発生し、プラセボ群より頻度が高かった副作用（安全解析集団）

副作用	VYVGART（N=84）%	プラセボ群（N＝83）%
気道感染	33	29
頭痛*	32	29
尿路感染	10	5
感覚異常†	7	5
筋肉痛	6	1

*頭痛には片頭痛と手続き性頭痛が含まれる。

†知覚異常には、口腔知覚鈍麻、知覚鈍麻、知覚過敏が含まれる。

6.2　免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出は、アッセ

イの感度と特異性に大きく依存する。さらに、アッセイで観察される中和抗体を含む抗体陽性率は、アッセイ方法、試料の取り扱い、試料採取のタイミング、併用薬剤、基礎疾患などのいくつかの要因によって影響を受ける可能性がある。これらの理由により、以下に説明する試験におけるVYVGARTに対する抗体の発現率と、他の試験又は他の製品に対する抗体の発現率との比較は誤解を招く可能性がある。

治験1の最長26週間の治療で、患者の20%（17/83例）がVYVGARTに対する抗体を発現した。患者の7%（6/83例）が中和抗体を発現した。

抗エフガルチギモド　アルファ・fcab抗体及び中和抗体の検査で陽性反応を示した患者はほとんどいなかったため、入手可能なデータは非常に限られており、VYVGARTの免疫原性及び薬物動態、安全性、又は有効性に対する影響に関して最終的な結論を下すことができない。

7　薬物相互作用

7.1　他の薬剤に対するVYVGARTの影響

ヒト新生児Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤（例、免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体、又はIgGサブクラスのヒトFcドメインを含む抗体誘導体）とVYVGARTを併用すると、そのような薬剤の全身曝露が低下し、有効性が低下する可能性がある。したがって、ヒト新生児Fc受容体に結合する薬剤の有効性の低下を注意深く監視すること。このような薬剤の長期併用が患者ケアに必要な場合は、VYVGARTの使用を中止し、代替療法の使用を検討すること。

8　特定の集団における使用

8.1　妊娠

リスクの概要

妊娠中のVYVGARTの使用に関する利用可能なデータはない。ラット及びウサギに最大100 mg/kg/日のVYVGARTを投与した後の有害な発達転帰の証拠はない（データを参照）。

対象集団における重大な先天異常及び流産のバックグラウンド率は不明である。米国の一般人口において、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常と流産の推定バックグラウンド率は、それぞれ2～4%と15～20%である。

臨床上の考慮事項

胎児/新生児の副作用

モノクローナル抗体は、妊娠が進むにつれて胎盤を通って輸送される量が増加し、妊娠後期に最も多くの量が輸送される。したがって、エフガルチギモド　アルファ・fcabは母親から発育中の胎児に伝染する可能性がある。

VYVGARTは母体のIgG抗体濃度を低下させることが考えられるため、新生児の受動的防御の低下の可能性がある。子宮内でVYVGARTに曝露された乳児に生ワクチン又は弱毒生ワク

チンを投与する前に、リスクと利益を考慮する必要がある［警告と予防措置（5.1）を参照］。

データ

動物データ

妊娠中のラット及びウサギへの器官形成期間中のエフガルチギモド　アルファ・fcab（0、30、又は100 mg/kg/日）の静脈内投与では、いずれの種でも胎児の発育に悪影響は生じなかった。試験用量は、体重（mg/kg）に基づいて、ヒトの推奨用量（RHD）10mg/kgの3倍及び10倍である。

妊娠中及び授乳期間を通してラットにエフガルチギモド　アルファ・fcab（0、30、又は100 mg/kg/日）を静脈内投与したところ、出生前又は出生後の発育に悪影響は生じなかった。試験用量は、体重（mg/kg）に基づいて、ヒトの推奨用量（RHD）10mg/kgの3倍及び10倍である。

8.2　授乳

リスクの概要

授乳中のエフガルチギモド　アルファ・fcabの存在、母乳で育てられた乳児への影響、又は乳生産への影響に関する情報はない。母体のIgGが母乳中に存在することが知られている。

母乳育児の発育上及び健康上の利点は、VYVGARTに対する母親の臨床的必要性、及びVYVGART又は母親の基礎疾患による母乳栄養児への潜在的な悪影響とともに考慮される必要がある。

8.4　小児への使用

小児患者における安全性と有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への使用

VYVGARTの臨床試験では、65歳以上の患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の患者が含まれていなかった。

8.6　腎機能障害

軽度の腎障害のある患者には、VYVGARTの用量調整は必要ない。中等度の腎障害（eGFR 30・59 mL/min/1.73 m²）及び重度の腎障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m²）の薬物動態パラメーターに関する影響を評価するにはデータが不十分であった。[臨床薬理学（12.3）を参照］。

11　薬物の概要

エフガルチギモド　アルファ・fcabは、zaアロタイプのヒト免疫グロブリンG1（IgG1）由来のFcフラグメント（結晶化フラグメント）である。エフガルチギモド　アルファ・fcab Fcフ

ラグメントは、FcRnに対する親和性を持つ2つの鎖間ジスルフィド結合によって互いに結合された227アミノ酸からなる2つの同一のペプチド鎖からなるホモ二量体である。分子量は約54 kDaである。

VYVGART（エフガルチギモド　アルファ・fcab）注射液は、無菌、防腐剤不使用、透明からわずかに乳白色、無色からわずかに黄色の溶液で、投与前に希釈して使用する単回使用バイアルとして供給される。

各20 mL単回使用バイアルには、濃度20 mg/mLのエフガルチギモド　アルファ・fcab 400 mgを含有している。さらに、1 mLあたり、L・アルギニン塩酸塩（31.6 mg）、ポリソルベート80（0.2 mg）、塩化ナトリウム（5.8 mg）、無水二塩基性リン酸ナトリウム（2.4 mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（1.1 mg）及びpH 6.7で注射用水が含まれている。

12　臨床薬理学

12.1　作用機序

エフガルチギモド　アルファ・fcabは、新生児Fc受容体（FcRn）に結合し、循環IgGを減少させるヒトIgG1抗体フラグメントである。

12.2　薬力学

治験1［臨床研究（14）を参照］では、エフガルチギモド　アルファ・fcabの薬理効果が、血清IgGレベルとAChR自己抗体レベルの低下を測定することによって評価された。AChR抗体検査で陽性反応を示し、VYVGARTによる治療を受けた患者では、ベースラインと比較して総IgGレベルの低下が見られた。AChR自己抗体レベルの減少も同様のパターンに従っていた。

12.3　薬物動態学

エフガルチギモド　アルファ・fcabは線形の薬物動態を示し、エフガルチギモド　アルファ・fcabの単回投与後、曝露量は最大50 mg/kg（推奨用量の5倍）まで比例して増加する。

分布

分布容積は15～20Lである。

代謝及び排泄

エフガルチギモド　アルファ・fcabは、タンパク質分解酵素によって小さなペプチドとアミノ酸に分解されると予想される。
最終半減期は80～120時間（3～5日）である。

健康な被験者にエフガルチギモド　アルファ・fcab 10 mg/kgを単回静脈内投与した後、尿中に排泄されたのは投与量の0.1%未満であった。

特定の集団

年齢、性別、人種

年齢、性別、人種の影響を評価する集団薬物動態解析では、エフガルチギモド　アルファ・fcab曝露に対するこれらの共変量の臨床的に有意な影響は認められなかった。

腎障害のある患者

腎障害患者を対象とした薬物動態試験は行われていない。

VYVGART臨床研究からのデータの母集団PK解析では、軽度の腎障害（eGFR 60～89 mL/min/1.73m²）の患者では、正常な腎機能を持つ患者と比較して曝露が22%増加することが示された。[特定の集団（8.6）参照］。

肝障害のある患者

肝機能障害患者を対象とした専用の薬物動態試験は行われていない。肝障害はエフガルチギモド　アルファ・fcabの薬物動態に影響を与えるとは考えられていない。

薬物相互作用研究

臨床薬物相互作用研究は、エフガルチギモド　アルファ・fcabでは実施されていない。

P450酵素

エフガルチギモド　アルファ・fcabはシトクロムP450酵素によって代謝されない。したがって、シトクロムP450酵素の基質、誘導剤、又は阻害剤である併用薬との相互作用は考えられない。

他の薬物又は生物由来製品との薬物相互作用

エフガルチギモド　アルファ・fcabは、ヒトFcRnに結合する化合物の濃度を低下させる可能性がある［薬物相互作用（7.1）を参照］。

13　非臨床毒性学

13.1　発がん、突然変異誘発、生殖能力の障害

発がん性と突然変異誘発

エフガルチギモド　アルファ・fcabの発がん性を評価する試験は行われていない。

エフガルチギモド　アルファ・fcabの遺伝毒性を評価する試験は行われていない。

生殖能の低下

雌雄のラットへのエフガルチギモド　アルファ・fcab（0、30、又は100 mg/kg/日）の交配前

及び交配中、及び雌では妊娠7日目まで継続した静脈内投与は、生殖能力に悪影響を及ぼさなかった。試験用量は、体重（mg/kg）に基づいて、ヒトの推奨用量（RHD）である10 mg/kgの3倍及び10倍である。

14　臨床研究

AChR抗体陽性の成人における全身性重症筋無力症（gMG）の治療に対するVYVGARTの有効性は、26週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（治験1：NCT03669588）で確立された。

治験1では、スクリーニング時に以下の基準を満たした患者が登録された。

- 米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の臨床分類Class II～IV
- MG‐ADLの総スコアが5点以上
- スクリーニング前の安定した用量のMG療法（アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤、ステロイド、又は非ステロイド性免疫抑制療法（NSIST）を組み合わせて又は単独で投与している）
- スクリーニング前からgMG治療薬（抗コリンエステラーゼ薬、副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性免疫抑制療法を組み合わせ又は単独）を一定の用量で継続している。
- IgG濃度6 g/L以上

合計167人の患者が治験1に登録され、VYVGART 10mg/kg（体重120 kg以上の場合は1200 mg）（n=84）又はプラセボ（n=83）のいずれかを投与する群に無作為に割り付けられた。ベースラインの患者特性は治療群間で同様であった。スクリーニング時の患者の年齢中央値は46歳（範囲19～81歳）、診断からの期間中央値は9年であった。71%が女性で、84%が白人であった。MG‐ADL総スコアの中央値は9点、定量的重症筋無力症（QMG）合計スコアの中央値は16点であった。大多数の患者（VYVGART n=65、プラセボ n=64）がAChR抗体陽性であった。

ベースライン時には、各群の患者の80%以上がAChE阻害剤を受け、各治療群の70%以上が副腎皮質ステロイドを受け、各治療グループの約60%が非ステロイド性免疫抑制療法を安定用量で受けていた。

患者は、推奨用量のVYVGARTを投与された［用法及び用量（2.2）を参照］。

VYVGARTの有効性は、重症筋無力症特異的日常生活活動スケール（MG‐ADL）を使用して評価された。これはgMGで通常影響を受ける8つの兆候又は症状の日常機能に対するgMGの影響を評価するものである。各項目は4点スケールで評価され、スコア0は正常な機能を表し、スコア3はその機能を実行する能力の喪失を表する。総スコアは0から24の範囲であり、スコアが高いほど機能障害が大きいことを示す。この試験では、連続4週間以上、治療サイクルのベースラインと比較して総MG‐ADLスコアが2点以上減少し、その減少がサイクルの最終投与1週間後までに発生した患者と定義された。

有効性の主要評価項目は、AChR‐Ab陽性集団における治療群間の最初の治療サイクル中のMG‐ADLレスポンダーの割合の比較である。統計的には最初の治療サイクル中のMG‐ADL

レスポンダー率は、VYVGARTで良好で有意差が認められた[VYVGART群 67.7% 対 プラセボ群 29.7%（p<0.0001）］。

VYVGARTの有効性は、筋力低下を評価する13項目のカテゴリー評価システムである定量的重症筋無力症（QMG）総スコアを使用して評価された。各項目は4点スケールで評価され、スコア0は障害がないことを表し、スコア3は深刻な障害を表する。可能な総スコアの範囲は0～39で、スコアが高いほど障害が重度であることを示する。この試験では、QMGレスポンダーは、少なくとも連続4週間、治療サイクルのベースラインと比較して合計QMGスコアが3ポイント以上減少し、最初の減少がサイクルの最終投与1週間後までに生じた患者として定義された。

副次評価項目は、AChR・Ab陽性患者における両群間の最初の治療サイクル中のQMGレスポンダーの割合の比較であった。最初の治療サイクル中のQMG反応率は、VYVGARTで良好で、統計的有意差が認められた［VYVGART群 63.1% 対 プラセボ群 14.1%（p<0.0001）］。

結果を表2に示す。

表2：AChR-Ab陽性患者のサイクル1におけるMG-ADL及びQMGレスポンダー（mITT集団）

	VYVGART n=65 %	プラセボ n=64 %	P値	オッズ比（95% CI）
MG・ADLレスポンダー	67.7	29.7	< 0.0001	4.951（2.213、11.528）
QMGレスポンダー	63.1	14.1	< 0.0001	10.842（4.179、31.200）

MG・ADL=重症筋無力症日常生活活動、QMG =定量的重症筋無力症、mITT=修正されたIntent to treat、n = 患者の数、CI = 信頼区間。
共変量としてベースラインMG・ADL/共変量としてQMGを使用した、AChR・Ab状態（該当する場合）、日本人/外国人及び標準治療について階層化されたロジスティック回帰
両側正確確率検定p値

図1は、サイクル1中のMG・ADLのベースラインからの平均変化を示している。

図1：AChR-Ab陽性患者におけるサイクル1ベースラインからの総MG-ADLの経時的平均変化（mITT集団）

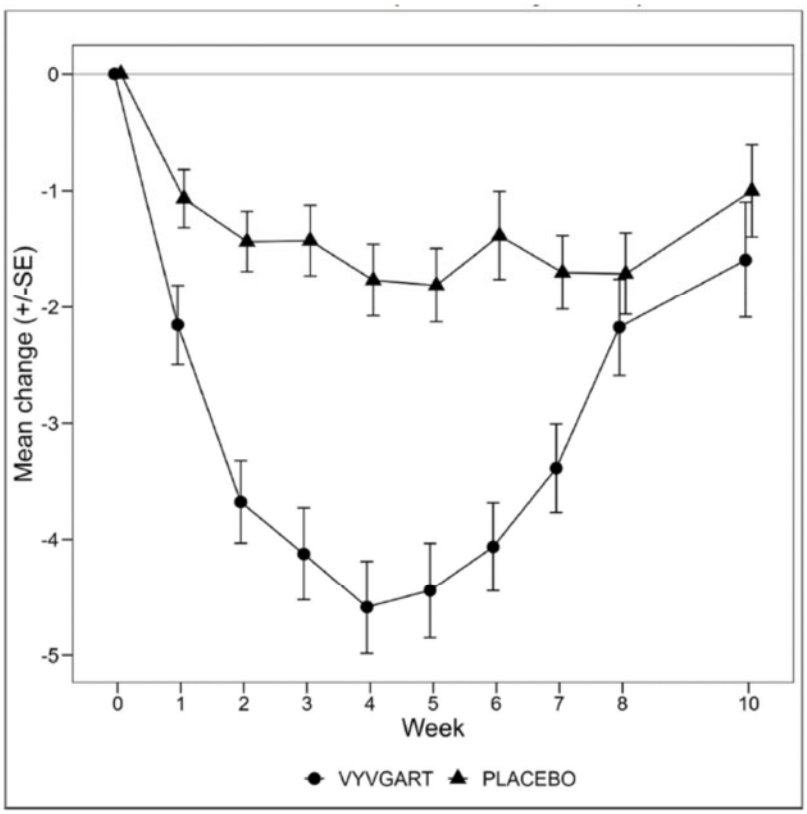
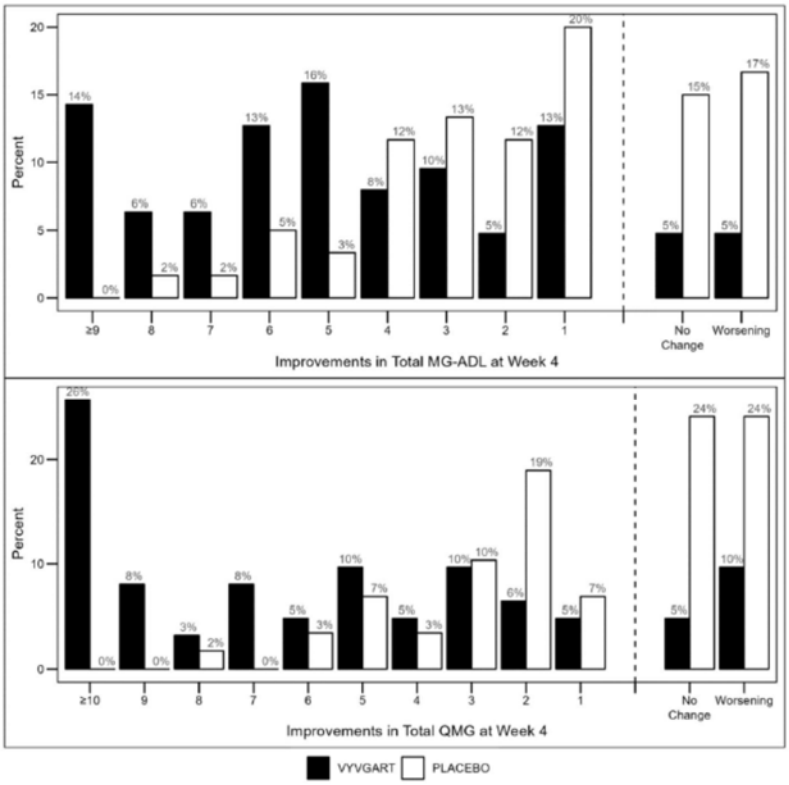


図2は、VYVGARTのサイクル1（VYVGARTの最初の4回の投与）におけるMG・ADL及びQMGのレスポンス分布を示している。

図2：AChR-Ab陽性集団における初回サイクルの4回投与後の
MG-ADL及びQMG総スコアの変化



16 供給/保管及び取り扱い方法

VYVGART（エフガルチギモド　アルファ・fcab）注射液は、防腐剤不使用、無菌、無色からわずかに黄色、透明からわずかに乳白色の溶液で、1カートンあたり1個の単回使用バイアル中400 mg/20 mL（20 mg/mL）含有して供給される（NDC 73475・3041・5）。

VYVGARTバイアルは、使用時まで遮光のためカートンに入れて2～8℃（36～46℉）で冷蔵保存すること。禁凍結。禁振盪。

VYVGARTの希釈液の安定性と保存に関する情報については、用法及び用量（2.3）を参照すること。

17 患者カウンセリング情報

感染症

患者は、感染歴があれば医療提供者に伝え、感染の症状が現れた場合は医療提供者に連絡するよう指導すること。VYVGARTによる新しい治療サイクルを開始する前に、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じたワクチンを完了するよう患者にアドバイスすること。VYVGARTによる治療中は、生ワクチン又は弱毒化生ワクチンの投与は推奨されない［警告と予防措置（5.1）を参照］。

過敏反応

過敏反応の兆候と症状について患者に知らせること。過敏反応の兆候や症状については、直ちに医療提供者に連絡するよう患者に伝えること［警告と予防措置（5.2）を参照］。

製造：
argenx BV
Industriepark 7
9052 Zwijnaarde, Belgium

販売：
argenx US, Inc.
33 Arch Street
Boston, MA 02110

許可番号 2217

VYVGARTはargenx BVの登録商標である。
© 2023 argenx BV

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyvgart 20 mg/mL concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of 20 mL contains 400 mg of efgartigimod alfa (20 mg/mL).

Efgartigimod alfa is a human recombinant immunoglobulin G1 (IgG1)-derived Fc fragment produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

Excipient(s) with known effect:

Each vial contains 67.2 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)

Colourless to slightly yellow, clear to slightly opalescent, pH 6.7.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vyvgart is indicated as an add-on to standard therapy for the treatment of adult patients with generalised Myasthenia Gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.

4.2 Posology and method of administration

Efgartigimod alfa must be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with neuromuscular disorders.

Posology

The recommended dose is 10 mg/kg as a 1-hour intravenous infusion to be administered in cycles of once weekly infusions for 4 weeks. Subsequent treatment cycles should be administered according to clinical evaluation. The frequency of treatment cycles may vary by patient (see section 5.1).

In the clinical development program, the earliest time to initiate a subsequent treatment cycle was 7 weeks from the initial infusion of the previous cycle. The safety of initiating subsequent cycles sooner than 7 weeks from the start of the previous treatment cycle has not been established.

In patients weighing 120 kg or more, the recommended dose is 1 200 mg (3 vials) per infusion (see section 6.6).

Missed dose
If a scheduled infusion is not possible, treatment may be administered up to 3 days before or after the scheduled time point. Thereafter, the original dosing schedule should be resumed until the treatment cycle is completed. If a dose needs to be delayed for more than 3 days, the dose should not be administered to ensure two consecutive doses are given with an interval of at least 3 days.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required in patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
Limited safety and efficacy data in patients with mild renal impairment is available, no dose adjustment is required for patients with mild renal impairment. There is very limited safety and efficacy data in patients with moderate or severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No data in patients with hepatic impairment are available. No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of efgartigimod alfa in paediatric population have not yet been established. No data are available.

Method of administration

This medicinal product should only be administered via intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus injection. It should be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection prior to administration as described in section 6.6.

This medicinal product should be administered over 1 hour. Appropriate treatment for infusion and hypersensitivity-related reactions should be readily available before administration of efgartigimod alfa. In case of infusion reactions, the infusion should be administered at a slower rate, interrupted or can be discontinued (see section 4.4).

Administration
- Inspect the solution visually for particulate matter prior to administration.
- Infuse the total 125 mL of diluted medicinal product over 1 hour using a 0.2 µm filter. Administer the full amount of solution, flushing the entire line with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection at the end.
- Vyvgart should be administered immediately after dilution and the infusion of diluted solution should be completed within 4 hours of dilution.
- Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risks of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user. Do not freeze. Allow the diluted medicinal product to reach room temperature before administration. Complete the infusion within 4 hours of removal from the refrigerator. The diluted medicinal product should not be heated in any other manner than via ambient air.
- Should infusion reactions occur, the infusion should be administered at a slower rate, interrupted or discontinued (see section 4.4).
- Other medicinal products should not be injected into infusion side ports or mixed with Vyvgart.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Class V patients

Treatment with efgartigimod alfa in patients with MGFA Class V (i.e. myasthenic crisis), defined as intubation with or without mechanical ventilation except in the setting of routine postoperative care, has not been studied. The sequence of therapy initiation between established therapies for MG crisis and efgartigimod alfa, and their potential interactions, should be considered (see section 4.5).

Infections

As efgartigimod alfa causes transient reduction in IgG levels the risk of infections may increase (see sections 4.8 and 5.1). The most common infections observed in clinical trials were upper respiratory tract infections and urinary tract infections (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of infections during treatment with Vyvgart. In patients with an active infection, the benefit-risk of maintaining or withholding treatment with efgartigimod alfa should be considered until the infection has resolved. If serious infections occur, delaying treatment with efgartigimod alfa should be considered until the infection has resolved.

Infusion reactions and hypersensitivity reactions

Infusion reactions such as rash or pruritus may occur. In the clinical trial, infusion reactions were mild to moderate and did not lead to treatment interruption or discontinuation. Patients should be monitored during administration and for 1 hour thereafter for clinical signs and symptoms of infusion reactions. Should a reaction occur and based on the severity of the reaction the infusion should be administered at a slower rate, interrupted or discontinued and appropriate supportive measures should be instituted. Once resolved, administration may be cautiously resumed, based on clinical evaluation.
Cases of anaphylactic reaction have been reported in the post-marketing setting. If an anaphylactic reaction is suspected, administration of Vyvgart should be immediately discontinued and appropriate medical treatment initiated. Patients should be informed of the signs and symptoms of hypersensitivity and anaphylactic reactions and advised to contact their healthcare provider immediately should they occur.

Immunisations

All vaccines should be administered according to immunisation guidelines.

The safety of immunisation with live or live-attenuated vaccines and the response to immunisation with these vaccines during treatment with efgartigimod alfa are unknown. For patients that are being treated with efgartigimod alfa, vaccination with live or live-attenuated vaccines is generally not recommended. If vaccination with live or live-attenuated vaccines is required, these vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment and at least 2 weeks after the last dose of efgartigimod alfa.
Other vaccines may be administered as needed at any time during treatment with efgartigimod alfa.

Immunogenicity

In the double-blind placebo-controlled study, pre-existing antibodies that bind to efgartigimod alfa were detected in 25/165 (15%) patients with gMG. Treatment-induced antibodies to efgartigimod alfa were detected in 17/83 (21%) patients. In 3 of these 17 patients, treatment-induced anti-drug antibodies (ADAs) persisted until the end of the study. Neutralising antibodies were detected in 6/83 (7%) of patients treated with Vyvgart, including the 3 patients with persisting treatment-induced ADAs. Retreatment did not cause an increase in incidence or titres of efgartigimod alfa antibodies.

There was no apparent impact of antibodies to efgartigimod alfa on clinical efficacy or safety, nor on pharmacokinetics and pharmacodynamic parameters.

Immunosuppressant and anticholinesterase therapies

When non-steroidal immunosuppressants, corticosteroids and anticholinesterase therapies are decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs of disease exacerbation.

Sodium content

This medicinal product contains 67.2 mg sodium per vial, equivalent to 3.4% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Efgartigimod alfa may decrease concentrations of compounds that bind to the human neonatal Fc Receptor (FcRn), i.e., immunoglobulin products, monoclonal antibodies, or antibody derivatives containing the human Fc domain of the IgG subclass. If possible, it is recommended to postpone initiation of treatment with these products to 2 weeks after the last dose of any given treatment cycle of Vyvgart. As a precaution, patients receiving Vyvgart while on treatment with these products should be closely monitored for the intended efficacy response of those products.

Plasma exchange, immunoadsorption, and plasmapheresis may reduce circulating levels of efgartigimod alfa.

All vaccines should be administered according to immunisation guidelines.
The potential interaction with vaccines was studied in a nonclinical model using Keyhole limpet hemocyanin (KLH) as the antigen. The weekly administration of 100 mg/kg to monkeys did not impact the immune response to KLH immunisation.
For patients that are being treated with efgartigimod alfa, vaccination with live or live-attenuated vaccines is generally not recommended. If vaccination with live or live-attenuated vaccines is required, these vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment and at least 2 weeks after the last dose of a treatment cycle efgartigimod alfa (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no available data on the use of efgartigimod alfa during pregnancy. Antibodies including therapeutic monoclonal antibodies are known to be actively transported across the placenta (after 30 weeks of gestation) by binding to the FcRn.

Efgartigimod alfa may be transmitted from the mother to the developing foetus. As efgartigimod alfa is expected to reduce maternal antibody levels, and is also expected to inhibit the transfer of maternal antibodies to the foetus, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Therefore, risks

and benefits of administering live/live-attenuated vaccines to infants exposed to efgartigimod alfa *in utero* should be considered (see section 4.4).

Treatment of pregnant women with Vyvgart should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks.

Breast-feeding

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa in human milk, the effects on the breastfed child or the effects on milk production. Animal studies on the transfer of efgartigimod alfa into milk have not been conducted, and therefore, excretion into maternal milk cannot be excluded. Maternal IgG is known to be present in human milk. Treatment of lactating women with efgartigimod alfa should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks.

Fertility

There is no available data on the effect of efgartigimod alfa on fertility in humans. Animal studies showed no impact of efgartigimod alfa on male and female fertility parameters (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vyvgart has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently observed adverse reactions were upper respiratory tract infections and urinary tract infections (10.7% and 9.5%, respectively).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of Vyvgart was evaluated in 167 patients with gMG in the Phase 3 double-blind placebo-controlled clinical study.

Adverse reactions are listed in Table 1 by system organ class and preferred term. Frequency categories are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100) or rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1. Adverse reactions

System organ class	Adverse reaction	Frequency category
Infections and infestations*	Upper respiratory tract infections	Very common
	Urinary tract infections	Common
	Bronchitis	Common
Immune system disorders	Anaphylactic reaction[a]	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common
Injury, poisoning and procedural complications*	Procedural headache	Common

* See paragraph "Description of selected adverse reactions"

[a] From spontaneous post-marketing reporting

Description of selected adverse reactions

Infections

The most frequently reported adverse reactions were infections, and the most reported infections were upper respiratory tract infections (10.7% [n = 9] of patients treated with efgartigimod alfa and 4.8% [n = 4] of patients treated with placebo) and urinary tract infections (9.5% [n = 8] of patients treated with efgartigimod alfa and 4.8% [n = 4] of patients treated with placebo). These infections were mild to moderate in severity in patients who received efgartigimod alfa (≤ Grade 2 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events). Overall, treatment emergent infections were reported in 46.4% (n = 39) of patients treated with efgartigimod alfa and 37.3% (n = 31) of patients treated with placebo. The median time from treatment initiation to emergence of infections was 6 weeks. Incidence of infections did not increase with subsequent treatment cycles. Treatment discontinuation or temporary interruption of treatment due to an infection occurred in less than 2% of patients.

Procedural headache

Procedural headache was reported in 4.8% of the patients treated with efgartigimod alfa and 1.2% of patients treated with placebo. Procedural headache was reported when a headache was judged to be temporally related to the intravenous infusion of efgartigimod alfa. All were mild or moderate except one event which was reported as severe (Grade 3).

All other adverse reactions were mild or moderate with the exception of one case of myalgia (Grade 3).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There are no known specific signs and symptoms of overdose with efgartigimod alfa. In the event of an overdose the adverse events that may occur are not expected to be different from those that may be observed at the recommended dose. Patients should be monitored for adverse reactions, and appropriate symptomatic and supportive treatment initiated. There is no specific antidote for overdose with efgartigimod alfa.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA58

Mechanism of action

Efgartigimod alfa is a human IgG1 antibody fragment engineered for increased affinity to the neonatal Fc Receptor (FcRn). Efgartigimod alfa binds to FcRn, resulting in a reduction in the levels of circulating IgG including pathogenic IgG autoantibodies. Efgartigimod alfa does not affect the levels of other immunoglobulins (IgA, IgD, IgE or IgM), or those of albumin.

IgG autoantibodies are the underlying cause of the pathogenesis of MG. They impair neuromuscular transmission by binding to acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) or low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4).

Pharmacodynamic effects

In a double-blind placebo-controlled study in gMG patients, efgartigimod alfa decreased serum IgG levels and AChR autoantibody levels at the recommended dose and schedule (see section 4.2). Maximum mean percentage decrease in total IgG levels compared to baseline reached 61% one week after the last infusion of the initial treatment cycle and returned to baseline levels 9 weeks after the last infusion. Similar effects were also observed for all subtypes of IgG. Decrease in AChR autoantibody levels followed a similar time course with maximum mean percentage decrease of 58% one week after the last infusion and return to baseline levels 7 weeks after the last infusion. Similar changes were observed during the second cycle of the study.

Clinical efficacy and safety

Efficacy of efgartigimod alfa for the treatment of adults with generalised Myasthenia Gravis (gMG) was studied in a 26-week, multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial (ARGX-113-1704).

In this study, patients had to meet the following main criteria at screening:

- Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification class II, III or IV;
- Patients with either positive or negative serologic tests for antibodies to AChR;
- MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score of ≥ 5;
- On stable doses of MG therapy prior to screening, that included acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, steroids or non-steroidal immunosuppressive therapy (NSIST), either in combination or alone [NSISTs included but were not limited to azathioprine, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide];
- IgG levels of at least 6 g/L.

Patients with MGFA Class V gMG; patients with documented lack of clinical response to PLEX; patients treated with PLEX, IVIg one month and monoclonal antibodies six months prior to starting treatment; and patients with active (acute or chronic) hepatitis B infection, hepatitis C seropositivity, and diagnosis of AIDS, were excluded from the trials.

A total of 167 patients were enrolled in the study and were randomised to either efgartigimod alfa intravenous (n = 84) or placebo (n = 83). Baseline characteristics were similar between treatment groups, including median age at diagnosis [45 (19-81) years], gender [most were female; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], race [most patients were white; 84.4%] and median time since diagnosis [8.2 years (efgartigimod alfa) and 6.9 years (placebo)].

The majority of patients (77% in each group) tested positive for antibodies to AChR (AChR-Ab) and 23% of patients tested negative for AChR-Ab.

During the study, over 80% of patients in each group received AChE inhibitors, over 70% in each treatment group received steroids, and approximately 60% in each treatment group received NSISTs, at stable doses. At study entry, approximately 30% of patients in each treatment group had no previous exposure to NSISTs.

Median MG-ADL total score was 9.0 in both treatment groups, and median Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score was 17 and 16 in the efgartigimod alfa and placebo groups, respectively.

Patients were treated with efgartigimod alfa intravenous 10 mg/kg administered once weekly for 4 weeks and received a maximum of 3 treatment cycles (see section 4.2).

The efficacy of efgartigimod alfa was measured using the Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale (MG-ADL) which assesses the impact of gMG on daily functions. A total score ranges from 0 to 24 with the higher scores indicating more impairment. In this study, an MG-ADL responder was a patient with ≥ 2-point reduction in the total MG-ADL score compared to the treatment cycle baseline, for at least 4 consecutive weeks with the first reduction occurring no later than 1 week after the last infusion of the cycle.

The efficacy of efgartigimod alfa was also measured using the QMG total score which is a grading system that assesses muscle weakness with a total possible score of 0 to 39 where higher scores indicate more severe impairment. In this study, a QMG responder was a patient who had a ≥ 3-point reduction in the total QMG score compared to the treatment cycle baseline, for at least 4 consecutive weeks with the first reduction occurring no later than 1 week after last infusion of the cycle.

The primary efficacy endpoint was the comparison of the percentage of MG-ADL responders during the first treatment cycle (C1) between treatment groups in the AChR-Ab seropositive population.

A key secondary endpoint was the comparison of the percentage of QMG responders during C1 between both treatment groups in the AChR-Ab seropositive patients.

Table 2. MG-ADL and QMG responders during cycle 1 in AChR-Ab seropositive population (mITT analysis set)

	Population	**Efgartigimod alfa n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**P-value**	**Difference Efgartigimod alfa-Placebo (95% CI)**
MG-ADL	AChR-Ab seropositive	44/65 (67.7)	19/64 (29.7)	< 0.0001	38.0 (22.1; 54.0)
QMG	AChR-Ab seropositive	41/65 (63.1)	9/64 (14.1)	< 0.0001	49.0 (34.5; 63.5)

AChR-Ab = acetylcholine receptor-antibody; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients for whom the observation was reported; N = number of patients in the analysis set; CI = confidence interval;
Logistic regression stratified for AChR-Ab status (if applicable), Japanese/Non-Japanese and standard of care, with baseline MG-ADL as covariate/QMG as covariates
Two-sided exact p-value

Analyses show that during the second treatment cycle MG-ADL responder rates were similar to those during the first treatment cycle (see Table 3).

Table 3. MG-ADL and QMG responders during cycle 2 in AChR-Ab seropositive population (mITT analysis set)

	Population	**Efgartigimod alfa n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**
MG-ADL	AChR-Ab seropositive	36/51 (70.6)	11/43 (25.6)
QMG	AChR-Ab seropositive	24/51 (47.1)	5/43 (11.6)

AChR-Ab = acetylcholine receptor-antibody; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients for whom the observation was reported; N = number of patients in the analysis set.

Exploratory data shows that onset of response was observed within 2 weeks of initial infusion in 37/44 (84%) patients treated with efgartigimod alfa intravenous in the AChR-Ab seropositive MG-ADL responders.

In the double-blind placebo-controlled study, the earliest possible time to initiating the subsequent treatment cycle was 8 weeks after the initial infusion of the first treatment cycle. In the overall

population the mean time to the second treatment cycle in the efgartigimod alfa intravenous group was 13 weeks (SD 5.5 weeks) and the median time was 10 weeks (8-26 weeks) from the initial infusion of the first treatment cycle. In the ongoing open-label extension study the earliest possible time of initiation of the subsequent treatment cycles was 7 weeks.

In patients that responded to treatment, the duration of clinical improvement was 5 weeks in 5/44 (11%) patients, 6-7 weeks in 14/44 (32%) of patients, 8-11 weeks in 10/44 (23%) patients and 12 weeks or more in 15/44 (34%) patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Based upon population PK data analysis in healthy subjects and patients the volume of distribution is 18 L.

Biotransformation

Efgartigimod alfa is expected to be degraded by proteolytic enzymes into small peptides and amino acids.

Elimination

The terminal half-life is 80 to 120 hours (3 to 5 days). Based upon population PK data analysis, the clearance is 0.128 L/h. The molecular weight of efgartigimod alfa is approximately 54 kDa, which is at the boundary of molecules that are renally filtered.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics profile of efgartigimod alfa is linear, independent of dose or time, with negligible accumulation. The geometric mean accumulation ratio based on observed peak concentrations was 1.12.

Special populations

Age, gender, race and bodyweight
The pharmacokinetics of efgartigimod alfa were not affected by age (19-78 years), gender and race.

A population pharmacokinetic analysis showed that the effect of bodyweight on efgartigimod alfa exposure was limited at a dose of 10 mg/kg in patients up to 120 kg as well as in patients of 120 kg and above who received a capped dose of 1 200 mg/infusion. There was no effect of bodyweight on the extent of IgG reduction. In the double-blind placebo-controlled study, 5 (3%) patients were over 120 kg. The median bodyweight of patients on efgartigimod alfa in the study was 76.5 kg (min 49; max 229).

Renal impairment
No dedicated pharmacokinetic studies have been performed in patients with renal impairment.

The effect of renal function marker estimated glomerular filtration rate [eGFR] as a covariate in a population pharmacokinetic analysis showed a reduced clearance resulting in a limited increase in exposure in patients with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2). No specific dose adjustment is recommended in patients with mild renal impairment.

There is insufficient data on the impact of moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2) and severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) on efgartigimod alfa pharmacokinetic parameters.

Hepatic impairment
No dedicated pharmacokinetic study has been performed in patients with hepatic impairment.

The effect of hepatic function markers as covariates in a population pharmacokinetic analysis did not show any impact on the pharmacokinetics of efgartigimod alfa.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity.

In reproduction studies in rats and rabbits, intravenous administration of efgartigimod alfa did not result in adverse effects on fertility and pregnancy nor were teratogenic effects observed up to dose levels corresponding to 11-fold (rats) and 56-fold (rabbits) to the exposure (AUC) at the maximum recommended therapeutic dose.

Carcinogenicity and genotoxicity

No studies have been conducted to assess the carcinogenic and genotoxic potential of efgartigimod alfa.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate
Disodium hydrogen phosphate, anhydrous
Sodium chloride
Arginine hydrochloride
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C.
From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risks of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Concentrate in single-dose 20 mL glass vials (Type I) with rubber stopper (butyl, siliconised), aluminium seal and polypropylene flip-off cap.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The efgartigimod alfa solution diluted in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection can be administered using polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA) and ethylene/polypropylene copolymer bags (polyolefins bags), as well as with PE, PVC and polyurethane/polypropylene infusion lines, together with polyurethane (PUR) or PVC filters with polyethersulfone (PES) or polyvinylidene fluoride (PVDF) filter membrane.

Using the formula in the table below, calculate the following:

- The dose of Vyvgart required based on the patient's bodyweight at the recommended dose of 10 mg/kg. For patients weighing over 120 kg use a bodyweight of 120 kg to calculate the dose. The maximum total dose per infusion is 1 200 mg. Each vial contains 400 mg of efgartigimod alfa at a concentration of 20 mg/mL.
- The number of vials needed.
- The volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. The total volume of diluted medicinal product is 125 mL.

Table 4. Formula

Step 1 – Calculate the dose (mg)	10 mg/kg x weight (kg)
Step 2 – Calculate the volume of concentrate (mL)	dose (mg) ÷ 20 mg/mL
Step 3 – Calculate the number vials	volume of concentrate (mL) ÷ 20 mL
Step 4 – Calculate the volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection (mL)	125 mL – concentrate volume (mL)

Dilution

- Visually inspect that the vial content is clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow, and devoid of particulate matter. If visible particles are observed and/or the liquid in the vial is discoloured, the vial must not be used. Do not shake the vials.
- Using aseptic technique throughout the preparation of the diluted solution:
  - Gently withdraw the required amount of Vyvgart from the appropriate number of vials with a sterile syringe and needle (see Table 4). Discard any unused portion of the vials.
  - Transfer the calculated dose of the product into an infusion bag.
  - Dilute the withdrawn product by adding the calculated amount of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to make a total volume of 125 mL.
  - Gently invert the infusion bag containing the diluted product **without shaking** to ensure thorough mixing of the product and the diluent.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1674/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 10 August 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyvgart 1 000 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 1 000 mg of efgartigimod alfa in 5.6 mL (180 mg/mL).

Efgartigimod alfa is a human recombinant immunoglobulin G1 (IgG1)-derived Fc fragment produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

Yellowish, clear to opalescent, pH 6.0.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vyvgart is indicated as an add-on to standard therapy for the treatment of adult patients with generalised Myasthenia Gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by a physician experienced in the management of patients with neuromuscular disorders. The first treatment cycle and first administration of the second treatment cycle must be administered either by or under the supervision of a healthcare professional. Subsequent treatment should be administered by a healthcare professional or may be administered at home by a patient or caregiver after adequate training in the subcutaneous injection technique.

Posology

The recommended dose is 1 000 mg to be administered subcutaneously in cycles of once weekly injections for 4 weeks. Subsequent treatment cycles should be administered according to clinical evaluation. The frequency of treatment cycles may vary by patient (see section 5.1).

In the clinical development program, the earliest time to initiate a subsequent treatment cycle was 7 weeks from the initial infusion of the previous cycle. The safety of initiating subsequent cycles sooner than 7 weeks from the start of the previous treatment cycle has not been established.

For patients currently receiving efgartigimod alfa intravenously, the solution for subcutaneous injection may be used as an alternative. It is recommended to switch between formulations at the start of a new treatment cycle. No safety and efficacy data in patients switching formulations during the same cycle is available.

Missed dose
If a scheduled injection is not possible, treatment may be administered up to 3 days before or after the scheduled time point. Thereafter, the original dosing schedule should be resumed until the treatment cycle is completed. If a dose needs to be delayed for more than 3 days, the dose should not be administered to ensure two consecutive doses are given with an interval of at least 3 days.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required in patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
Limited safety and efficacy data in patients with mild renal impairment is available, no dose adjustment is required for patients with mild renal impairment. There is very limited safety and efficacy data in patients with moderate or severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No data in patients with hepatic impairment are available. No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of efgartigimod alfa in paediatric population have not yet been established. No data are available.

Method of administration

This medicinal product should only be administered via subcutaneous injection. Do not administer intravenously.

After removing the vial from the refrigerator, wait for at least 15 minutes before injecting to allow the solution to reach room temperature. Use aseptic technique when preparing and administering the medicinal product solution. Do not shake the vial.

The solution for injection can be administered using a polypropylene syringe, stainless steel transfer needles and polyvinyl chloride winged infusion set, with a maximum priming volume of 0.4 mL.

- Withdraw the entire content of the efgartigimod alfa solution from the vial using a transfer needle.
- Change the needle on the syringe to the winged infusion set.
- Prior to administration, the volume in the syringe should be adjusted to 5.6 mL.

During administration of the first treatment cycle and first administration of the second treatment cycle of efgartigimod alfa, appropriate treatment for injection and hypersensitivity-related reactions should be readily available (see section 4.4). The recommended injection sites (abdomen) should be rotated and injections should never be given into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red or hard. The volume of 5.6 mL should be injected over 30 to 90 seconds. The injection may be slowed if the patient experiences discomfort.

The first self-administration must always be conducted under the supervision of a healthcare professional. After adequate training in subcutaneous injection technique, patients or caregivers may inject the medicinal product at home if a healthcare professional determines that it is appropriate. Patients or caregivers should be instructed to inject Vyvgart according to the directions provided in the package leaflet.
For comprehensive instructions for the administration of the medicinal product, please refer to the Instructions for Use in the package leaflet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Class V patients

Treatment with efgartigimod alfa in patients with MGFA Class V (i.e. myasthenic crisis), defined as intubation with or without mechanical ventilation except in the setting of routine postoperative care, has not been studied. The sequence of therapy initiation between established therapies for MG crisis and efgartigimod alfa, and their potential interactions, should be considered (see section 4.5).

Infections

As efgartigimod alfa causes transient reduction in IgG levels the risk of infections may increase (see sections 4.8 and 5.1). The most common infections observed in clinical trials were upper respiratory tract infections and urinary tract infections (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of infections during treatment with Vyvgart. In patients with an active infection, the benefit-risk of maintaining or withholding treatment with efgartigimod alfa should be considered until the infection has resolved. If serious infections occur, delaying treatment with efgartigimod alfa should be considered until the infection has resolved.

Injection reactions and hypersensitivity reactions

Injection reactions such as rash or pruritus were reported in the clinical trials (see section 4.8). These were mild to moderate and did not lead to treatment discontinuation. Cases of anaphylactic reaction have been reported with efgartigimod alfa intravenous in the post-marketing setting. The first treatment cycle and first administration of the second treatment cycle must be administered under the supervision of a healthcare professional. Patients should be monitored for 30 minutes after administration for clinical signs and symptoms of injection reactions. Should a reaction occur and based on the severity of the reaction, appropriate supportive measures should be initiated. Subsequent injections may be cautiously administered, based on clinical evaluation.
If an anaphylactic reaction is suspected, administration of Vyvgart should be immediately discontinued and appropriate medical treatment initiated. Patients should be informed of the signs and symptoms of hypersensitivity and anaphylactic reactions and advised to contact their healthcare professional immediately should they occur.

Immunisations

All vaccines should be administered according to immunisation guidelines.

The safety of immunisation with live or live-attenuated vaccines and the response to immunisation with these vaccines during treatment with efgartigimod alfa are unknown. For patients that are being treated with efgartigimod alfa, vaccination with live or live-attenuated vaccines is generally not recommended. If vaccination with live or live-attenuated vaccines is required, these vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment and at least 2 weeks after the last dose of efgartigimod alfa.
Other vaccines may be administered as needed at any time during treatment with efgartigimod alfa.

Immunogenicity

In the active-controlled study ARGX-113-2001, pre-existing antibodies that bind to efgartigimod alfa were detected in 12/110 (11%) patients with gMG. Anti-efgartigimod alfa antibodies were detected in 19/55 (35%) patients treated with efgartigimod alfa subcutaneous compared to 11/55 (20%) patients treated with the intravenous formulation. Neutralising antibodies were detected in 2 (4%) patients treated with efgartigimod alfa subcutaneous and 2 (4%) patients treated with efgartigimod alfa intravenous.

The impact of antibodies to efgartigimod alfa on clinical efficacy or safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic cannot be assessed given the low incidence of neutralizing antibodies.

Immunosuppressant and anticholinesterase therapies

When non-steroidal immunosuppressants, corticosteroids and anticholinesterase therapies are decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs of disease exacerbation.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Efgartigimod alfa may decrease concentrations of compounds that bind to the human neonatal Fc Receptor (FcRn), i.e., immunoglobulin products, monoclonal antibodies, or antibody derivatives containing the human Fc domain of the IgG subclass. If possible, it is recommended to postpone initiation of treatment with these products to 2 weeks after the last dose of any given treatment cycle of Vyvgart. As a precaution, patients receiving Vyvgart while on treatment with these products should be closely monitored for the intended efficacy response of those products.

Plasma exchange, immunoadsorption, and plasmapheresis may reduce circulating levels of efgartigimod alfa.

All vaccines should be administered according to immunisation guidelines.
The potential interaction with vaccines was studied in a nonclinical model using Keyhole limpet hemocyanin (KLH) as the antigen. The weekly administration of 100 mg/kg to monkeys did not impact the immune response to KLH immunisation.
For patients that are being treated with efgartigimod alfa, vaccination with live or live-attenuated vaccines is generally not recommended. If vaccination with live or live-attenuated vaccines is required, these vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment and at least 2 weeks after the last dose of a treatment cycle efgartigimod alfa (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no available data on the use of efgartigimod alfa during pregnancy. Antibodies including therapeutic monoclonal antibodies are known to be actively transported across the placenta (after 30 weeks of gestation) by binding to the FcRn.

Efgartigimod alfa may be transmitted from the mother to the developing foetus. As efgartigimod alfa is expected to reduce maternal antibody levels, and is also expected to inhibit the transfer of maternal antibodies to the foetus, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Therefore, risks

and benefits of administering live/live-attenuated vaccines to infants exposed to efgartigimod alfa *in utero* should be considered (see section 4.4).

Treatment of pregnant women with Vyvgart should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks.

Breast-feeding

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa in human milk, the effects on the breastfed child or the effects on milk production. Animal studies on the transfer of efgartigimod alfa into milk have not been conducted, and therefore, excretion into maternal milk cannot be excluded. Maternal IgG is known to be present in human milk. Treatment of lactating women with efgartigimod alfa should only be considered if the clinical benefit outweighs the risks.

Fertility

There is no available data on the effect of efgartigimod alfa on fertility in humans. Animal studies showed no impact of efgartigimod alfa on male and female fertility parameters (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vyvgart has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently observed adverse reactions were injection site reactions (33%), upper respiratory tract infections (10.7%) and urinary tract infections (9.5%).

The overall safety profile of Vyvgart subcutaneous was consistent with the known safety profile of the intravenous formulation.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions described in this section were identified in clinical trials and from post-marketing reports. These reactions are presented by system organ class and preferred term. Frequency categories are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000) or not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1. Adverse reactions

System organ class	Adverse reaction	Frequency category
Infections and infestations*	Upper respiratory tract infections	Very common
	Urinary tract infections	Common
	Bronchitis	Common
Immune system disorders	Anaphylactic reaction [a]	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common
General disorders and administration site conditions*	Injection site reactions [b, c]	Very common
Injury, poisoning and procedural complications*	Procedural headache [d]	Common

* See paragraph "Description of selected adverse reactions"

[a] From spontaneous post-marketing reporting with intravenous route of administration

[b] Subcutaneous administration only.

[c] (e.g. injection site rash, injection site erythema, injection site pruritus, injection site pain)

[d] Intravenous administration only.

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

In the pooled dataset from two clinical studies with efgartigimod alfa subcutaneous (n = 168), all injection site reactions were mild to moderate in severity and did not lead to treatment discontinuation. 44.0% (n = 74)) of patients experienced an injection site reaction. Injection site reactions occurred within 24 hours after administration in 78.4% (58/74) of patients and resolved without treatment in 85.1% (63/74) of the patients. The incidence of injection site reactions was the highest in the first treatment cycle, reported in 36.3% (61/168) of patients during the first treatment cycle and decreased to 20.1% (30/149), 15.4% (18/117) and 12.5% (10/80) of patients with the second, third and fourth treatment cycle.

Infections

In the ARGX-113-1704 placebo-controlled study with efgartigimod alfa intravenous, the most frequently reported adverse reactions were infections, and the most reported infections were upper respiratory tract infections (10.7% [n = 9] of patients treated with efgartigimod alfa intravenous and 4.8% [n = 4] of patients treated with placebo) and urinary tract infections (9.5% [n = 8] of patients treated with efgartigimod alfa intravenous and 4.8% [n = 4] of patients treated with placebo). These infections were mild to moderate in severity in patients who received efgartigimod alfa intravenous (≤ Grade 2 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events). Overall, treatment emergent infections were reported in 46.4% (n = 39) of patients treated with efgartigimod alfa intravenous and 37.3% (n = 31) of patients treated with placebo. The median time from treatment initiation to emergence of infections was 6 weeks. Incidence of infections did not increase with subsequent treatment cycles. Treatment discontinuation or temporary interruption of treatment due to an infection occurred in less than 2% of patients.

Procedural headache

Procedural headache was reported in 4.8% of the patients treated with efgartigimod alfa intravenous and 1.2% of patients treated with placebo. Procedural headache was reported when a headache was judged to be temporally related to the intravenous infusion of efgartigimod alfa. All were mild or moderate except one event which was reported as severe (Grade 3).

All other adverse reactions were mild or moderate with the exception of one case of myalgia (Grade 3).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There are no known specific signs and symptoms of overdose with efgartigimod alfa. In the event of an overdose the adverse events that may occur are not expected to be different from those that may be observed at the recommended dose. Patients should be monitored for adverse reactions, and appropriate symptomatic and supportive treatment initiated. There is no specific antidote for overdose with efgartigimod alfa.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA58

Mechanism of action

Efgartigimod alfa is a human IgG1 antibody fragment engineered for increased affinity to the neonatal Fc Receptor (FcRn). Efgartigimod alfa binds to FcRn, resulting in a reduction in the levels of circulating IgG including pathogenic IgG autoantibodies. Efgartigimod alfa does not affect the levels of other immunoglobulins (IgA, IgD, IgE or IgM), or those of albumin.

IgG autoantibodies are the underlying cause of the pathogenesis of MG. They impair neuromuscular transmission by binding to acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) or low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4).

Pharmacodynamic effects

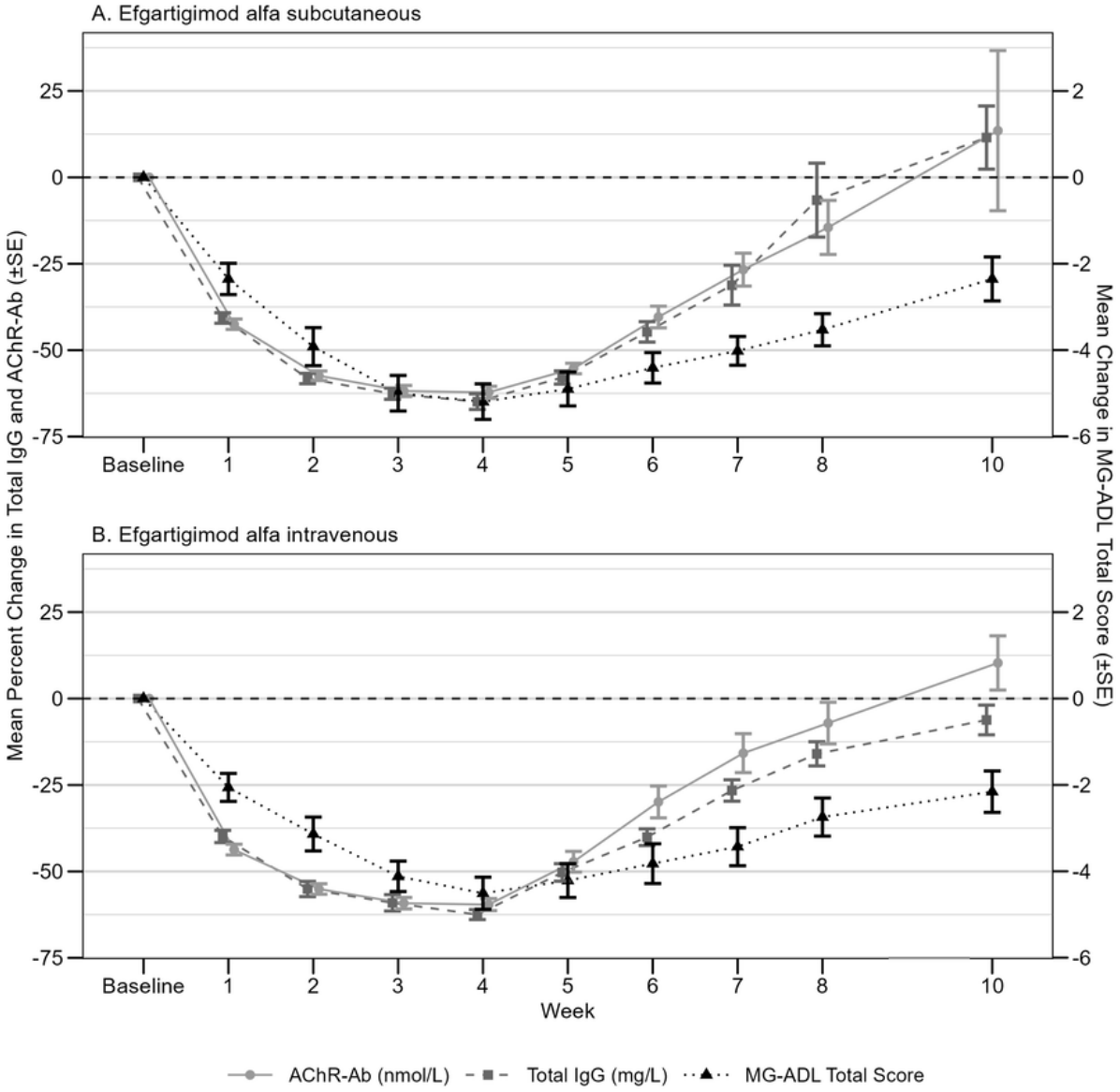
Intravenous formulation

In the ARGX-113-1704 double-blind placebo-controlled study in gMG patients, efgartigimod alfa 10 mg/kg administered once weekly for 4 weeks decreased serum IgG levels and AChR autoantibody (AChR-Ab) levels. Maximum mean percentage decrease in total IgG levels compared to baseline reached 61% one week after the last infusion of the initial treatment cycle and returned to baseline levels 9 weeks after the last infusion. Similar effects were also observed for all subtypes of IgG. Decrease in AChR-Ab levels followed a similar time course with maximum mean percentage decrease of 58% one week after the last infusion and return to baseline levels 7 weeks after the last infusion. Similar changes were observed during the second cycle of the study.

Subcutaneous formulation

Decreases in AChR-Ab levels followed a comparable time course as total IgG levels and were similar between the efgartigimod alfa subcutaneous and intravenous groups. Maximum mean percentage decreases in AChR-Ab levels of 62.2% and 59.6% were observed one week after the last administration in the efgartigimod alfa subcutaneous and intravenous groups, respectively. For both the efgartigimod alfa subcutaneous and intravenous groups, decrease in total IgG and AChR-Ab levels were associated with a clinical response, as measured by the change from baseline in MG-ADL total score (see figure 1).

Figure 1. Relationship between total IgG and AChR-Ab and MG-ADL total score in AChR-Ab seropositive population treated with efgartigimod alfa subcutaneous (1A) and efgartigimod alfa intravenous (1B) (study ARGX-113-2001)



Clinical efficacy and safety

Intravenous formulation

Efficacy of efgartigimod alfa for the treatment of adults with generalised Myasthenia Gravis (gMG) was studied in a 26-week, multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial (ARGX-113-1704).

In this study, patients had to meet the following main criteria at screening:

- Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification class II, III or IV;
- Patients with either positive or negative serologic tests for antibodies to AChR;
- MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score of ≥ 5;
- On stable doses of MG therapy prior to screening, that included acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, steroids or non-steroidal immunosuppressive therapy (NSIST), either in combination or alone [NSISTs included but were not limited to azathioprine, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide];
- IgG levels of at least 6 g/L.

Patients with MGFA Class V gMG; patients with documented lack of clinical response to PLEX; patients treated with PLEX, IVIg one month and monoclonal antibodies six months prior to starting treatment; and patients with active (acute or chronic) hepatitis B infection, hepatitis C seropositivity, and diagnosis of AIDS, were excluded from the trials.

A total of 167 patients were enrolled in the study and were randomised to either efgartigimod alfa intravenous (n = 84) or placebo (n = 83). Baseline characteristics were similar between treatment groups, including median age at diagnosis [45 (19-81) years], gender [most were female; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], race [most patients were white; 84.4%] and median time since diagnosis [8.2 years (efgartigimod alfa) and 6.9 years (placebo)].

The majority of patients (77% in each group) tested positive for antibodies to AChR (AChR-Ab) and 23% of patients tested negative for AChR-Ab.

During the study, over 80% of patients in each group received AChE inhibitors, over 70% in each treatment group received steroids, and approximately 60% in each treatment group received NSISTs, at stable doses. At study entry, approximately 30% of patients in each treatment group had no previous exposure to NSISTs.

Median MG-ADL total score was 9.0 in both treatment groups, and median Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score was 17 and 16 in the efgartigimod alfa and placebo groups, respectively.

Patients were treated with efgartigimod alfa intravenous 10 mg/kg administered once weekly for 4 weeks and received a maximum of 3 treatment cycles.

The efficacy of efgartigimod alfa was measured using the Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale (MG-ADL) which assesses the impact of gMG on daily functions. A total score ranges from 0 to 24 with the higher scores indicating more impairment. In this study, an MG-ADL responder was a patient with ≥ 2-point reduction in the total MG-ADL score compared to the treatment cycle baseline, for at least 4 consecutive weeks with the first reduction occurring no later than 1 week after the last infusion of the cycle.

The efficacy of efgartigimod alfa was also measured using the QMG total score which is a grading system that assesses muscle weakness with a total possible score of 0 to 39 where higher scores indicate more severe impairment. In this study, a QMG responder was a patient who had a ≥ 3-point reduction in the total QMG score compared to the treatment cycle baseline, for at least 4 consecutive weeks with the first reduction occurring no later than 1 week after last infusion of the cycle.

The primary efficacy endpoint was the comparison of the percentage of MG-ADL responders during the first treatment cycle (C1) between treatment groups in the AChR-Ab seropositive population.

A key secondary endpoint was the comparison of the percentage of QMG responders during C1 between both treatment groups in the AChR-Ab seropositive patients.

Table 2. MG-ADL and QMG responders during cycle 1 in AChR-Ab seropositive population (mITT analysis set)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-value	Difference Efgartigimod alfa-Placebo (95% CI)
MG-ADL	AChR-Ab seropositive	44/65 (67.7)	19/64 (29.7)	< 0.0001	38.0 (22.1; 54.0)
QMG	AChR-Ab seropositive	41/65 (63.1)	9/64 (14.1)	< 0.0001	49.0 (34.5; 63.5)

AChR-Ab = acetylcholine receptor-antibody; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients for whom the observation was reported; N = number of patients in the analysis set; CI = confidence interval;
Logistic regression stratified for AChR-Ab status (if applicable), Japanese/Non-Japanese and standard of care, with baseline MG-ADL as covariate/QMG as covariates
Two-sided exact p-value

Analyses show that during the second treatment cycle MG-ADL responder rates were similar to those during the first treatment cycle (see Table 3).

Table 3. MG-ADL and QMG responders during cycle 2 in AChR-Ab seropositive population (mITT analysis set)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AChR-Ab seropositive	36/51 (70.6)	11/43 (25.6)
QMG	AChR-Ab seropositive	24/51 (47.1)	5/43 (11.6)

AChR-Ab = acetylcholine receptor-antibody; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients for whom the observation was reported; N = number of patients in the analysis set.

Exploratory data shows that onset of response was observed within 2 weeks of initial infusion in 37/44 (84%) patients treated with efgartigimod alfa intravenous in the AChR-Ab seropositive MG-ADL responders.

In the double-blind placebo-controlled study (ARGX-113-1704), the earliest possible time to initiating the subsequent treatment cycle was 8 weeks after the initial infusion of the first treatment cycle. In the overall population the mean time to the second treatment cycle in the efgartigimod alfa intravenous group was 13 weeks (SD 5.5 weeks) and the median time was 10 weeks (8-26 weeks) from the initial infusion of the first treatment cycle. In the ongoing open-label extension study the earliest possible time of initiation of the subsequent treatment cycles was 7 weeks.

In patients that responded to treatment, the duration of clinical improvement was 5 weeks in 5/44 (11%) patients, 6-7 weeks in 14/44 (32%) of patients, 8-11 weeks in 10/44 (23%) patients and 12 weeks or more in 15/44 (34%) patients.

Subcutaneous formulation

A 10-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre study (ARGX-113-2001) was conducted in adult patients with gMG to evaluate the non-inferiority of the pharmacodynamic effect of efgartigimod alfa subcutaneous compared to efgartigimod alfa intravenous. The main inclusion and exclusion criteria were the same as in study ARGX-113-1704.

A total of 110 patients were randomised and received one cycle of once weekly administrations for 4 weeks, of either efgartigimod alfa subcutaneous 1 000 mg (n = 55) or efgartigimod alfa intravenous 10 mg/kg (n = 55). The majority of patients were positive for antibodies to AChR (AChR-Ab):

45 patients (82%) in efgartigimod alfa subcutaneous group and 46 patients (84%) in efgartigimod alfa intravenous group. All patients were on stable doses of MG therapy prior to screening, that included AChE inhibitors, steroids or NSISTs, either in combination or alone.

Baseline characteristics were similar between treatment groups.

During the study, over 80% of patients in each group received AChE inhibitors, over 60% of patients in each group received steroids and about 40% in each treatment group received NSISTs, at stable doses. At study entry, approximately 56% of patients in each treatment group had no previous exposure to NSISTs.

The primary endpoint was the comparison of the percent reduction in total IgG levels from baseline at day 29 between treatment groups in the overall population. The results in the AChR-Ab seropositive population demonstrates non-inferiority of efgartigimod alfa subcutaneous compared to efgartigimod alfa intravenous (see Table 4).

Table 4. ANCOVA analysis of percent change from baseline in total IgG level at day 29 in AChR-Ab seropositive population (mITT analysis set)

Efgartigimod alfa SC			**Efgartigimod alfa IV**			**Difference Efgartigimod alfa SC- Efgartigimod alfa IV**		
N	**LS Mean**	**95% CI**	**N**	**LS Mean**	**95% CI**	**LS of Mean difference**	**95% CI**	**p-value**
41	-66.9	-69.78, -64.02	43	-62.4	-65.22, -59.59	-4.5	-8.53, -0.46	<0.0001

AChR-Ab = acetylcholine receptor–antibody; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; SC = subcutaneous; IV = intravenous; LS = least squares; mITT = modified intent-to-treatment analysis set; N = number of patients per group that were included in the ANCOVA analysis

Efficacy secondary endpoints were comparisons of the percentage of MG-ADL and QMG responders, as defined in study ARGX-113-1704, between both treatment groups. The results in AChR-Ab seropositive population are presented in Table 5.

Table 5. MG-ADL and QMG responders at day 29 in AChR-Ab seropositive population (mITT analysis set)

	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	**Efgartigimod alfa IV n/N (%)**	**Difference Efgartigimod alfa SC- Efgartigimod alfa IV (95% CI)**
MG-ADL	32/45 (71.1)	33/46 (71.7)	−0.6 (−19.2 to 17.9)
QMG	31/45 (68.9)	24/45 (53.3)	15.6 (−4.3 to 35.4)

AChR-Ab = acetylcholine receptor-antibody; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; SC = subcutaneous; IV = intravenous; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients for whom the observation was reported; N = number of patients in the analysis set; CI = confidence interval;

Exploratory data shows that onset of response was observed within 2 weeks of initial administration in 28/32 (88%) patients treated with efgartigimod alfa subcutaneous and 27/33 (82%) patients treated with efgartigimod alfa intravenous in the AChR-Ab seropositive MG-ADL responders.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Vyvgart in one or more subsets of the paediatric population in treatment of myasthenia gravis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Based upon population PK data analysis, the estimated bioavailability with efgartigimod alfa 1 000 mg subcutaneous is 77%.

The mean C_{trough} after 4 once weekly administrations with efgartigimod alfa 1 000 mg subcutaneous and efgartigimod alfa 10 mg/kg intravenous were 22.0 µg/mL (37% CV) and 14.9 µg/mL (43% CV), respectively. The $AUC_{0\text{-}168h}$ of efgartigimod alfa after administration of one treatment cycle with 1 000 mg subcutaneous and 10 mg/kg intravenous were comparable.

Distribution

Based upon population PK data analysis in healthy subjects and patients the volume of distribution is 18 L.

Biotransformation

Efgartigimod alfa is expected to be degraded by proteolytic enzymes into small peptides and amino acids.

Elimination

The terminal half-life is 80 to 120 hours (3 to 5 days). Based upon population PK data analysis, the clearance is 0.128 L/h. The molecular weight of efgartigimod alfa is approximately 54 kDa, which is at the boundary of molecules that are renally filtered.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics profile of efgartigimod alfa is linear, independent of dose or time, with minimal accumulation.

Special populations

Age, gender, race and bodyweight
The pharmacokinetics of efgartigimod alfa were not affected by age (19-84 years), gender, race and bodyweight.

Renal impairment
No dedicated pharmacokinetic studies have been performed in patients with renal impairment.

The effect of renal function marker estimated glomerular filtration rate [eGFR] as a covariate in a population pharmacokinetic analysis showed a reduced clearance resulting in a limited increase in exposure in patients with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2). No specific dose adjustment is recommended in patients with mild renal impairment.

There is insufficient data on the impact of moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2) and severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) on efgartigimod alfa pharmacokinetic parameters.

Hepatic impairment
No dedicated pharmacokinetic study has been performed in patients with hepatic impairment.

The effect of hepatic function markers as covariates in a population pharmacokinetic analysis did not show any impact on the pharmacokinetics of efgartigimod alfa.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity.

In reproduction studies in rats and rabbits, intravenous administration of efgartigimod alfa did not result in adverse effects on fertility and pregnancy nor were teratogenic effects observed up to dose levels corresponding to 11-fold (rats) and 56-fold (rabbits) a human 10 mg/kg exposure based on AUC.

Carcinogenicity and genotoxicity

No studies have been conducted to assess the carcinogenic and genotoxic potential of efgartigimod alfa.

Hyaluronidase is found in most tissues of the human body. Non-clinical data for recombinant human hyaluronidase reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity including safety pharmacology endpoints. Reproductive toxicology studies with rHuPH20 revealed embryofoetal toxicity in mice at high systemic exposure, but did not show teratogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-methionine,
Polysorbate 20
Sodium chloride
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

18 months

If needed, unopened vials may be stored at room temperature (up to 30 °C) for up to 3 days. After storage at room temperature, unopened vials may be returned to the refrigerator. If stored out of and then returned to refrigeration, the total combined time out of refrigeration should not exceed 3 days.

From a microbial point of view, unless the method of preparation of the syringe precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

5.6 mL solution in a 6 mL Type I glass vial with rubber stopper, aluminium seal and polypropylene flip-off cap.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Vyvgart comes as a ready-to-use solution in single-use vial. The medicinal product does not need to be diluted.

Visually inspect that the vial content is a yellowish, clear to opalescent solution, and devoid of particulate matter. If visible particles are observed the vial must not be used.

After removing the vial from the refrigerator, wait for at least 15 minutes before injecting to allow the solution to reach room temperature (see section 6.3).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1674/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 10 August 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
United Kingdom

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Singapore 637377

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
The Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyvgart 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
efgartigimod alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

400 mg/20 mL
Each 20 ml vial contains 400 mg of efgartigimod alfa

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium dihydrogen phosphate monohydrate; disodium hydrogen phosphate, anhydrous; sodium chloride; arginine hydrochloride; polysorbate 80; water for injections.

See the package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Do not shake.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1674/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Vyvgart 20 mg/mL sterile concentrate
efgartigimod alfa
For IV use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

400 mg/20 mL

6. OTHER

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Do not shake.

Store in the original package.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vyvgart 1 000 mg solution for injection
efgartigimod alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 1 000 mg/5.6 mL of efgartigimod alfa.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Recombinant human hyaluronidase, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sodium chloride, sucrose, water for injections.

See the package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use.
Do not shake.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1674/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

vyvgart 1000 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Vyvgart 1 000 mg injection
efgartigimod alfa
Subcutaneous

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Do not shake.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5.6 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Vyvgart 20 mg/ml concentrate for solution for infusion
efgartigimod alfa

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Vyvgart is and what it is used for
2. What you need to know before you use Vyvgart
3. How to use Vyvgart
4. Possible side effects
5. How to store Vyvgart
6. Contents of the pack and other information

1. What Vyvgart is and what it is used for

What Vyvgart is
Vyvgart contains the active substance efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa binds to and blocks a protein in the body called neonatal Fc receptor (FcRn). By blocking FcRn, efgartigimod alfa decreases the level of IgG autoantibodies which are proteins of the immune system that attack parts of a person's own body by mistake.

What Vyvgart is used for
Vyvgart is used together with standard therapy to treat adults with generalised Myasthenia Gravis (gMG), an autoimmune disease that causes muscle weakness. gMG can affect multiple muscle groups throughout the body. The condition can also lead to shortness of breath, extreme fatigue and difficulties swallowing.

In patients with gMG, IgG autoantibodies attack and damage proteins on nerves called acetylcholine receptors. Because of this damage, the nerves are not able to make the muscles contract as well as normal, leading to muscle weakness and difficulty moving. By binding to the FcRn protein and reducing autoantibody levels, Vyvgart can improve the ability of muscles to contract and reduce the symptoms of the disease and their impact on daily activities.

2. What you need to know before you use Vyvgart

Do not use Vyvgart
- if you are allergic to efgartigimod alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Vyvgart.

MGFA class V
Your doctor may not prescribe this medicine if you are on a ventilator due to gMG muscle weakness (myasthenic crisis).

Infections
Vyvgart treatment may reduce your natural resistance to infections. Therefore, before starting Vyvgart, inform your doctor if you have any infections.

Infusion reactions and allergic reactions
Vyvgart contains a protein that can cause reactions such as rash or itching in some people. Vyvgart may cause anaphylactic reaction (a serious allergic reaction). If you experience allergic reactions such as swelling of the face, lips, throat or tongue which makes it difficult to swallow or breathe, or shortness of breath, feeling of losing consciousness, or skin rash during or after the infusion, then tell your doctor immediately.
You will be monitored for signs of an infusion reaction or allergic reaction during and for 1 hour after treatment.

Immunisations (vaccinations)
Please inform your doctor if you have received a vaccine in the last 4 weeks, or if you plan to be vaccinated in the near future.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below 18 years of age because the safety and efficacy of Vyvgart have not been established in this population.

Elderly
There are no special precautions needed for the treatment of patients who are older than 65 years of age.

Other medicines and Vyvgart
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
Vyvgart is not expected to influence the ability to drive or use machines.

Vyvgart contains sodium
This medicine contains 67.2 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 3.4% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How to use Vyvgart

The treatment will be given by your doctor or other health care provider. Your healthcare provider will first dilute the product. The dilution will be administered from a drip bag through a tube directly into one of your veins over the course of 1 hour.

What dose of Vyvgart you will receive and how often
The dose you receive will depend on your bodyweight, and will be administered in cycles of one infusion per week for 4 weeks. Your doctor will determine when further treatment cycles are needed.

Instructions for the healthcare provider on the proper use of this medicine are provided at the end of this document.

If you receive more Vyvgart than you should
If you suspect that you have been accidentally administered a higher dose of Vyvgart than prescribed, please contact your doctor for advice.

If you forget an appointment to receive Vyvgart
If you forget an appointment, please contact your doctor immediately for advice and see section below "If you stop using Vyvgart".

If you stop using Vyvgart
Interrupting or stopping treatment with Vyvgart may cause your gMG symptoms to come back. Please speak to your doctor before stopping Vyvgart. Your doctor will discuss the possible side effects and risks with you. Your doctor will also want to monitor you closely.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.
Your doctor will discuss the possible side effects with you and explain the risks and benefits of Vyvgart with you prior to treatment.

Tell your doctor straight away if you notice:
Signs of a serious allergic reaction (anaphylactic reaction) such as swelling of the face, lips, throat or tongue which makes it difficult to swallow or breathe, shortness of breath, feeling of loss of consciousness, or skin rash during or after the infusion.
If you are not sure what the side effects below are, ask your doctor to explain them to you.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- nose and throat (upper respiratory tract) infections

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- pain or a burning sensation during urination, which may be a sign of a urinary tract infection
- inflammation of the airways in the lungs (bronchitis)
- muscle pain (myalgia)
- headache during or after the administration of Vyvgart

Not known
- Allergic reactions during or after infusion
  - swelling of the face, lips, throat, or tongue which makes it difficult to swallow or breathe, shortness of breath
  - pale skin, a weak and rapid pulse, or a feeling of loss of consciousness
  - sudden rash, itching, or hives.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V.
By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vyvgart

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the label after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not use this medicine if visible particles are observed and/or the liquid in the vial is discoloured.

After dilution the product should be used immediately and the infusion (drip) should be completed within 4 hours of dilution. Allow the diluted medicinal product to reach room temperature before administration. The infusion should be completed within 4 hours of removal from the refrigerator.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vyvgart contains
The active substance is efgartigimod alfa.
- Each 20 mL vial contains 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/mL).

The other ingredients are:
- sodium dihydrogen phosphate, monohydrate
- disodium hydrogen phosphate, anhydrous
- sodium chloride
- arginine hydrochloride
- polysorbate 80
- water for injections

What Vyvgart looks like and contents of the pack
Vyvgart is presented as a sterile concentrate for intravenous (IV) infusion (20 mL in a vial – pack size of 1).
Vyvgart is a liquid. It is colourless to slightly yellow, clear to almost clear.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

Manufacturer
Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien/Eesti
argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 9 3969394 / +32 (0) 800 54477
medinfobe@argenx.com

Lietuva
argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България
argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Česká republika
argenx BV
Tel: 800 040 854
medinfocz@argenx.com

Danmark
argenx BV
Tlf: 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Deutschland
argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Ελλάδα
Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfogr@argenx.com

España
argenx BV
Tel: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

France
argenx France SAS
Tél: +33 (0) 1 88898992
medinfofr@argenx.com

Hrvatska
argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland/United Kingdom (Northern Ireland)
argenx BV
Tel: 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland
argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia
argenx Italia s.r.l
Tel: 800776813
medinfoit@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg
argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfolu@argenx.com

Magyarország
argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

Malta
argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Nederland
argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Norge
argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfono@argenx.com

Österreich
argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

Polska
argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfopl@argenx.com

Portugal
argenx BV
Tel: 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România
argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija
argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika
argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija
argenx BV
Tel: 80 205 267
medinfolv@argenx.com

Suomi/Finland
argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige
argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

This leaflet was last revised in.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use for healthcare professionals handling Vyvgart

1. How is Vyvgart supplied?

Each vial contains 400 mg efgartigimod alfa at a concentration of 20 mg/mL, to be diluted in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

2. Before administration

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly for the respect of asepsis.

Vyvgart should be prepared for administration by a qualified healthcare professional using aseptic technique.

Using the formula in the table below, calculate the following:

- The dose of Vyvgart required based on the patient's bodyweight at the recommended dose of 10 mg/kg. For patients weighing over 120 kg use a bodyweight of 120 kg to calculate the dose. The maximum total dose per infusion is 1 200 mg. Each vial contains 400 mg of efgartigimod alfa at a concentration of 20 mg/mL.
- The number of vials needed.
- The volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. The total volume of diluted medicinal product is 125 mL.

Table 1. Formula

Step 1 – Calculate the dose (mg)	10 mg/kg x weight (kg)
Step 2 – Calculate the volume of concentrate (mL)	dose (mg) ÷ 20 mg/mL
Step 3 – Calculate the number vials	volume of concentrate (mL) ÷ 20 mL
Step 4 – Calculate the volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection (mL)	125 mL – concentrate volume (mL)

3. Preparation and Administration

- Do not administer Vyvgart as an intravenous push or bolus injection.
- Vyvgart should only be administered via intravenous infusion as described below.

Preparation

- Visually inspect that the vial content is clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow, and devoid of particulate matter. If visible particles are observed and/or the liquid in the vial is discoloured, the vial must be discarded. Do not shake the vials.
- Using aseptic technique throughout the preparation of the diluted solution:
  - Gently withdraw the required amount of Vyvgart from the appropriate number of vials with a sterile syringe and needle. Discard any partially used or empty vials.
  - Transfer the calculated dose of the product into an infusion bag.
  - Dilute the withdrawn product by adding the calculated amount of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to make a total volume of 125 mL.

- Gently invert the infusion bag containing the diluted product **without shaking** to ensure thorough mixing of the product and the diluent.

- The efgartigimod alfa solution diluted in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection can be administered using polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), ethylene vinyl acetate (EVA) and ethylene/polypropylene copolymer bags (polyolefins bags), as well as with PE, PVC and polyurethane/polypropylene infusion lines, together with polyurethane (PUR) or PVC filters with polyethersulfone (PES) or polyvinylidene fluoride (PVDF) filter membrane.

Administration

- Vyvgart should be administered via intravenous infusion by a healthcare professional. Do not administer as a push or bolus injection.
- Inspect the solution visually for particulate matter prior to administration.
- Infuse the total 125 mL of diluted medicine over 1 hour using a 0.2 µm filter. Administer the full amount of solution. After administration of the product, the line should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.
- Administer immediately after dilution and complete the infusion of diluted solution within 4 hours of dilution.
- Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risks of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user. Do not freeze. Allow the diluted medicine to reach room temperature before administration. Complete the infusion within 4 hours of removal from the refrigerator. The diluted medicine should not be heated in any other manner than via ambient air.
- Should infusion reactions occur, the infusion should be administered at a slower rate, interrupted or discontinued.
- Other medicines should not be injected into infusion side ports or mixed with Vyvgart.

4. Special Handling and Storage

Store the vials in a refrigerator (2 °C - 8 °C) until the time of use. Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after ‘EXP’. The expiry date refers to the last day of that month.

Package leaflet: Information for the patient

Vyvgart 1 000 mg solution for injection
efgartigimod alfa

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Vyvgart is and what it is used for
2. What you need to know before you use Vyvgart
3. How to use Vyvgart
4. Possible side effects
5. How to store Vyvgart
6. Contents of the pack and other information

1. What Vyvgart is and what it is used for

What Vyvgart is
Vyvgart contains the active substance efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa binds to and blocks a protein in the body called neonatal Fc receptor (FcRn). By blocking FcRn, efgartigimod alfa decreases the level of immunoglobulin G (IgG) autoantibodies which are proteins of the immune system that attack parts of a person's own body by mistake.

What Vyvgart is used for
Vyvgart is used together with standard therapy to treat adults with generalised Myasthenia Gravis (gMG), an autoimmune disease that causes muscle weakness. gMG can affect multiple muscle groups throughout the body. The condition can also lead to shortness of breath, extreme fatigue and difficulties swallowing.

In patients with gMG, IgG autoantibodies attack and damage proteins on nerves called acetylcholine receptors. Because of this damage, the nerves are not able to make the muscles contract as well as normal, leading to muscle weakness and difficulty moving. By binding to the FcRn protein and reducing autoantibody levels, Vyvgart can improve the ability of muscles to contract and reduce the symptoms of the disease and their impact on daily activities.

2. What you need to know before you use Vyvgart

Do not use Vyvgart
- if you are allergic to efgartigimod alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Vyvgart.

MGFA class V
Your doctor may not prescribe this medicine if you are on a ventilator due to gMG muscle weakness (myasthenic crisis).

Infections
Vyvgart treatment may reduce your natural resistance to infections. Therefore, before starting Vyvgart, inform your doctor if you have any infections.

Injection reactions and allergic reactions
Vyvgart contains a protein that can cause reactions such as rash or itching in some people. Vyvgart may cause anaphylactic reaction (a serious allergic reaction). If you experience allergic reactions such as swelling of the face, lips, throat or tongue which makes it difficult to swallow or breathe, shortness of breath, feeling of loss of consciousness, or skin rash during or after the injection, then tell your doctor immediately.

Immunisations (vaccinations)
Please inform your doctor if you have received a vaccine in the last 4 weeks, or if you plan to be vaccinated in the near future.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children below 18 years of age because the safety and efficacy of Vyvgart have not been established in this population.

Elderly
There are no special precautions needed for the treatment of patients who are older than 65 years of age.

Other medicines and Vyvgart
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
Vyvgart is not expected to influence the ability to drive or use machines.

Vyvgart contains sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, that is to say essentially "sodium-free".

3. How to use Vyvgart

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

What dose of Vyvgart you will receive and how often
The recommended dose is 1 000 mg given in cycles of one injection per week for 4 weeks. Your doctor will determine when further treatment cycles are needed.

If you are already on intravenous Vyvgart treatment and wish to transition to Vyvgart subcutaneous, you should receive the subcutaneous injection instead of your intravenous infusion at the start of the next treatment cycle.

Injecting Vyvgart
Vyvgart is given by injection under the skin (*subcutaneously*). You and your doctor should decide if, after adequate training, you or your caregiver may inject Vyvgart. The first self-injection should be carried out in front of your healthcare provider. It is important not to try to inject Vyvgart before being trained by a healthcare professional.

If you or your caregiver inject Vyvgart, you or your caregiver must carefully read and follow the Instructions for administration at the end of this leaflet (see **"Important instructions for use"**). Talk to your doctor, pharmacist or nurse if you have any questions about giving yourself an injection.

If you use more Vyvgart than you should
Because Vyvgart is given in one single-use vial, it is unlikely that you will receive too much. However, if you are worried, please contact your doctor, pharmacist or nurse for advice.

If you miss a dose of or forget an appointment to receive Vyvgart
Keep track of your next dose. It is important to use Vyvgart exactly as prescribed by your doctor.
- If you miss your dose within three days of when you are supposed to take it, take your dose as soon as you remember and then follow your original dosing schedule.
- If you miss your dose by more than three days, ask your doctor when to take your next dose.
- If you forget an appointment, please contact your doctor immediately for advice.

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using Vyvgart
Interrupting or stopping treatment with Vyvgart may cause your gMG symptoms to come back. Please speak to your doctor before stopping Vyvgart. Your doctor will discuss the possible side effects and risks with you. Your doctor will also want to monitor you closely.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.
Your doctor will discuss the possible side effects with you and explain the risks and benefits of Vyvgart with you prior to treatment.

Tell your doctor straight away if you notice:
Signs of a serious allergic reaction (anaphylactic reaction) such as swelling of the face, lips, throat or tongue which makes it difficult to swallow or breathe, shortness of breath, feeling of loss of consciousness, or skin rash during or after the injection.

If you are not sure what the side effects below are, ask your doctor to explain them to you.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- nose and throat (upper respiratory tract) infections
- reactions where the injection was given, which may include redness, itching, pain. These injection site reactions are usually mild to moderate and usually occur within a day after the injection.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- pain or a burning sensation during urination, which may be a sign of a urinary tract infection
- inflammation of the airways in the lungs (bronchitis)
- muscle pain (myalgia).

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- allergic reactions during or after injection

- swelling of the face, lips, throat, or tongue which makes it difficult to swallow or breathe, shortness of breath
- pale skin, a weak and rapid pulse, or a feeling of loss of consciousness
- sudden rash, itching, or hives.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vyvgart

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the label after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.
If needed, unopened vials may be stored at room temperature (up to 30 °C) for up to 3 days. After storage at room temperature unopened vials may be returned to the refrigerator. The total amount of time outside cold storage and at room temperature should not exceed 3 days.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not use this medicine if you notice visible particles.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vyvgart contains
- The active substance is efgartigimod alfa. Each vial contains 1 000 mg efgartigimod alfa in 5.6 mL. Each mL contains 180 mg of efgartigimod alfa.
- The other ingredients are: Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, Polysorbate 20, Sodium chloride, sucrose, Water for injections. See section 2 "Vyvgart contains sodium".

What Vyvgart looks like and contents of the pack
Vyvgart is a ready to use, slightly yellow, clear to slightly cloudy solution, supplied as a solution for subcutaneous injection.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien/Eesti
argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 93969394/+32 (0) 800 54477
medinfobe@argenx.com

Lietuva
argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България
argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Česká republika
argenx BV
Tel: 800 040 854
medinfocz@argenx.com

Danmark
argenx BV
Tlf: 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Deutschland
argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Ελλάδα
Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfogr@argenx.com

España
argenx BV
Tel: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

France
argenx France SAS
Tél: +33 (0) 188898992
medinfofr@argenx.com

Hrvatska
argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland/United Kingdom (Northern Ireland)
argenx BV
Tel: 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland
argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia
argenx Italia s.r.l
Tel: 800776813
medinfoit@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg
argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfolu@argenx.com

Magyarország
argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

Malta
argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Nederland
argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Norge
argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfono@argenx.com

Österreich
argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

Polska
argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfopl@argenx.com

Portugal
argenx BV
Tel: 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România
argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija
argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika
argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija
argenx BV
Tel: 80 205 267
medinfolv@argenx.com

Suomi/Finland
argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige
argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

This leaflet was last revised in.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

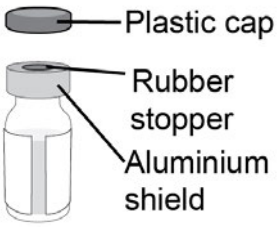
Important instructions for use
Vyvgart 1 000 mg solution for injection
efgartigimod alfa
Subcutaneous use

Be sure to read and understand these instructions for use before injecting Vyvgart.
If you or your caregiver are willing to administer Vyvgart, you will get training on how to inject Vyvgart by your healthcare professional. Your healthcare professional should show you or your caregiver how to prepare and inject Vyvgart properly before using it for the first time. A demonstration of proper self-administration under supervision of healthcare professional is considered necessary. It is important that you do not to try to inject the medicinal product until you have been trained and you or your caregiver are sure that you understand how to use Vyvgart. Ask your healthcare professional if you have any questions.

Important information you need to know before injecting Vyvgart subcutaneous
- **For subcutaneous use only.**
- The vial is for single use only. **Do not** save vials, even if they are not empty.
- **Do not** use a vial if you see unusual cloudiness or visible particles. The medicine should appear slightly yellow, clear to slightly cloudy.
- **Do not** shake the vial during handling.
- **Do not** use damaged vials or vials missing a protective cap. Report and return damaged or uncapped vials to the pharmacy.

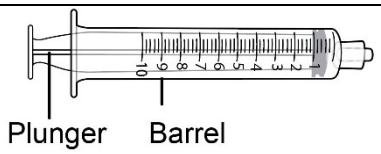
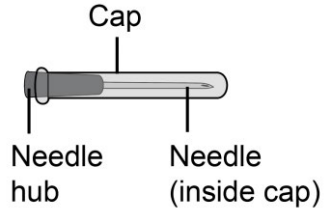
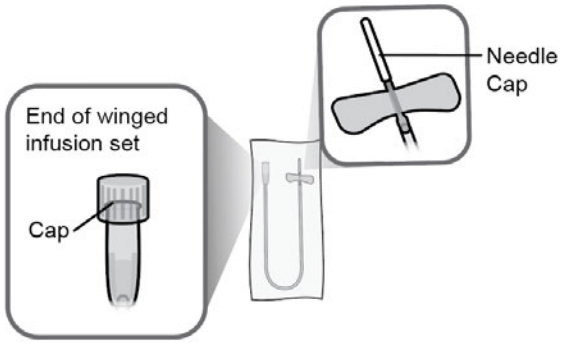
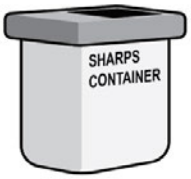
Storing Vyvgart
- Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
- **Do not** freeze.
- If needed, unopened vials may be stored at room temperature (up to 30 °C) for up to 3 days. After storage at room temperature unopened vials may be returned to the refrigerator. The total amount of time outside cold storage and at room temperature should not exceed 3 days.
- Store in the original package in order to protect from light.
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Package contents

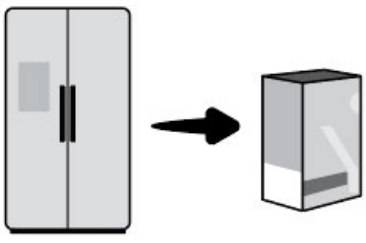
1 vial containing Vyvgart	
Vyvgart package leaflet and instructions for use	

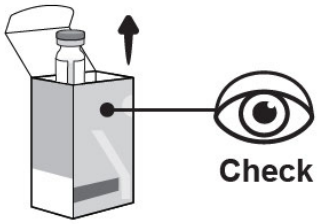
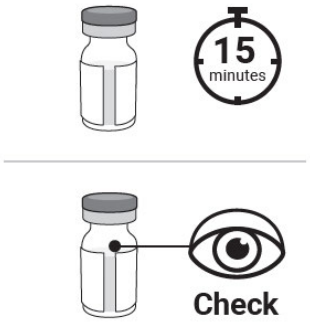
Additional supplies not included
Store additional supplies at room temperature in a dry location

Alcohol swabs	

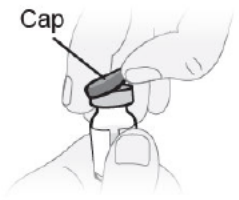
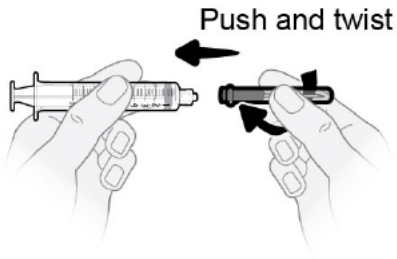
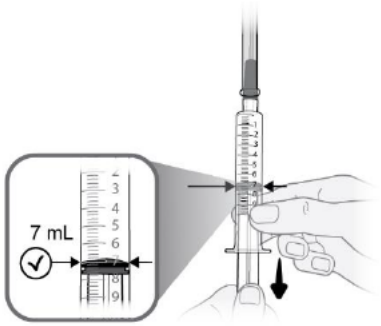
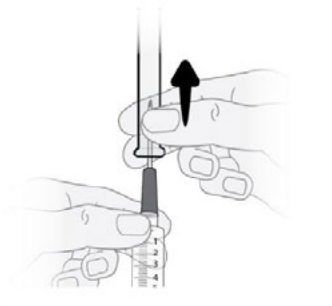
Syringe 10 mL	
Transfer needle 18-gauge, 50 mm length	
Winged infusion set 25-gauge, 30 cm tubing, maximum priming volume of 0.4 mL	
Sterile gauze	
Adhesive bandage	
Sharps container	

Preparing the supplies

Step 1 Remove vial carton from the refrigerator.	

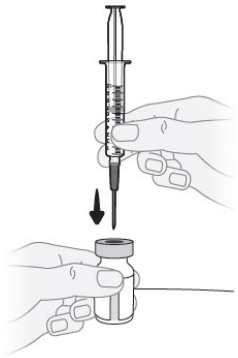
Step 2 Remove the vial from the carton and check: • the vial is not cracked, broken, missing the protective cap, or shows any signs of damage. • the expiry date has not passed. If any of the conditions above are not met, **do not** inject, and report this information to the pharmacy.	
Step 3 Wait at least 15 minutes for the vial to naturally warm-up to room temperature. Check if the medicine in the vial is slightly yellow, clear to slightly cloudy, and has no visible particles. • **Do not** attempt to warm the vial in any way other than letting it sit at room temperature. • **Do not** shake the vial.	
Step 4 Collect all of the following additional supplies: • 2 alcohol swabs • 1 syringe 10 mL • 1 transfer needle 18-gauge • 1 winged infusion set 25-gauge x 30 cm • 1 sterile gauze • 1 adhesive bandage • 1 sharps container (see Step 28)	
Step 5 **5a.** Clean the work area. **5b.** Wash your hands with soap and thoroughly dry them.	5a)  5b) 

Preparing the syringe

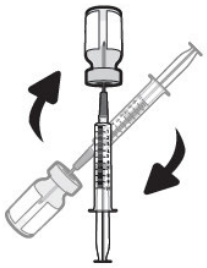
Step 6 Remove the plastic flip-off protective cap from the vial. The aluminium shield should remain in place.	
Step 7 Clean the rubber stopper with a new alcohol swab. Allow to air dry naturally for at least 30 seconds. **Do not** blow on the rubber stopper.	
Step 8 Unwrap the syringe and transfer needle. Push the transfer needle onto the syringe and twist it clockwise until the needle is firmly connected to the syringe. **Do not** touch the tip of the syringe or the bottom of the needle to avoid germs and infection risk.	
Step 9 Slowly pull back on the plunger and draw air into the syringe up to 7 mL.	
Step 10 **10a.** Hold the syringe at the needle hub where the syringe is connected to the needle. **10b.** Grip the transfer needle cap and carefully pull the needle cap straight off, away from your body. **10c.** Place the transfer needle cap down on a clean, flat surface. • **Do not** throw the cap away. You will need to recap and remove the transfer needle after use. Keep the needle sterile: • **Do not** touch the needle or needle tip. • **Do not** place it on a surface after the needle cap has been removed.	10b)  10c) 

Step 11
Keep the vial upright on a flat surface and insert the transfer needle through the centre of the disinfected rubber stopper.

> **Do not** puncture the vial's rubber stopper more than one time to avoid leaking.



Step 12
Turn the vial upside down while keeping transfer needle in the vial.



Step 13
13a. Make sure the transfer needle in the vial points upwards with the needle tip above the medicine solution.
13b. Gently push the plunger to inject all the air from the syringe into the empty space above the medicine solution in the vial.
13c. Keep your finger pressed down on the syringe plunger.

> **Do not** inject air into the medicine solution as this could create air bubbles or foam.



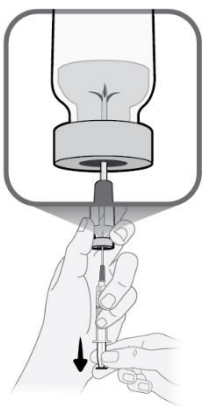
Step 14
Fill the syringe, as follows:
14a. Keep your finger pressed on the syringe plunger and slide the transfer needle tip into the medicine solution in the neck of the vial (close to the vial cap) so that the needle tip remains completely covered in the solution.
14b. Slowly pull back the plunger, keeping the transfer needle tip in the solution to avoid air bubbles and foam in the syringe.

Fill the syringe with the entire content of the vial.

14a)



14b)

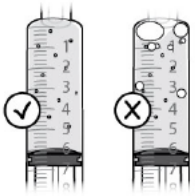


Step 15
Remove large air bubbles, if present.
15a. Keep the transfer needle in the vial and check the syringe for large air bubbles.
15b. Remove the large air bubbles by gently tapping the syringe barrel with your fingers until the air bubbles rise to the top of the syringe.
15c. Move the transfer needle tip above the medicine solution and slowly push the plunger up to push the air bubbles out of the syringe.
15d. To remove any remaining medicine solution from the vial, move the tip of the transfer needle into the solution again and slowly pull back the plunger until you have the full contents of the vial in the syringe.
15e. Repeat the steps above until you have removed the large air bubbles.
If you cannot remove all of the liquid from the vial, turn the vial upright to reach the remaining amount.

15c)

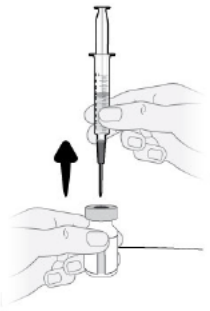


15e)

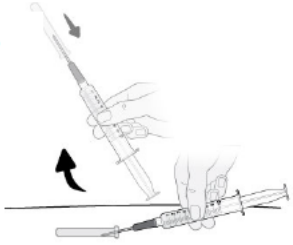


Step 16
16a. Turn the vial upright and remove the syringe and transfer needle from the vial.
16b. Using one hand, slide the transfer needle into the cap and scoop upwards to cover the needle.
16c. After the transfer needle is covered, twist the transfer needle cap onto the syringe to fully attach it.

16a)



16b)



16c)

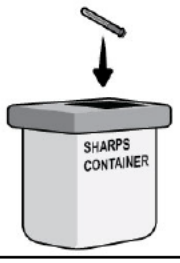


Step 17
17a. Gently pull and twist the transfer needle counter-clockwise to remove it from the syringe.
17b. Throw away (dispose of) the transfer needle in the sharps container.

17a)



17b)



Preparing to inject Vyvgart

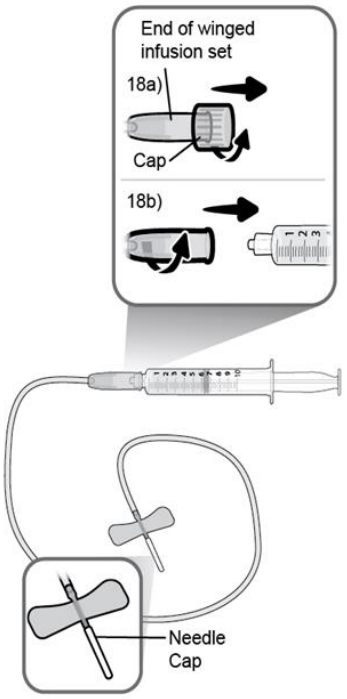
Step 18

18a. Remove the cap from the end of the winged infusion set.

18b. Gently push and twist the end of the winged infusion set clockwise onto the syringe until firmly connected.

The final syringe setup should look like the figure to the right.

- **Do not** touch the tip of the syringe.
- **Do not** remove the needle cap.

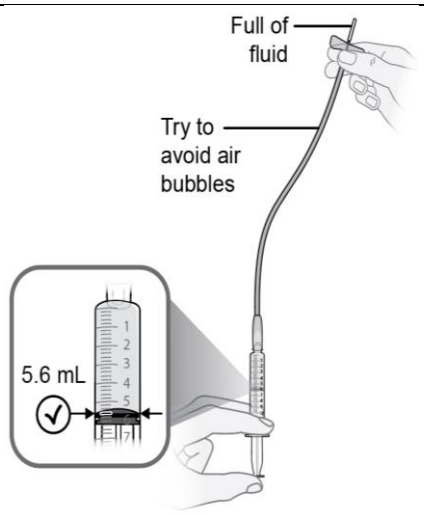


Step 19

19a. Fill the tubing of the winged infusion set by gently pressing the syringe plunger until the plunger is at the 5.6 mL mark. You should see some liquid at the end of the needle.

19b. Place the syringe and attached winged infusion set down on the clean, flat surface.

Do not wipe off any excess medicine solution expelled from the infusion set while filling the tubing.



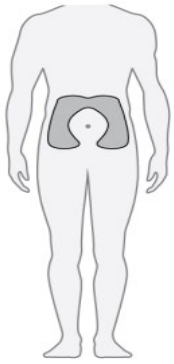
Step 20

Choose an injection site

- on the abdomen (belly area) that is at least 5 cm away from the belly button

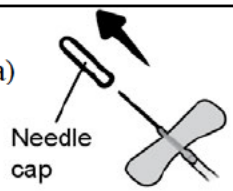
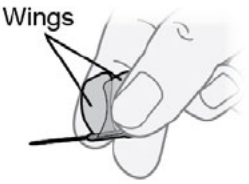
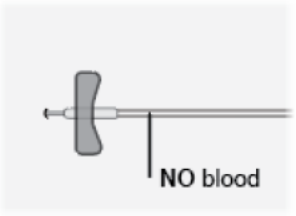
Choose a different injection site each time you inject (rotate the site) to decrease discomfort.

Note:
Do not inject into areas where the skin is red, bruised, tender, hard, or into areas where there are moles or scars.



Step 21 Disinfect the injection site with a new alcohol swab. Use a circular motion and wipe from inside to outside. Allow the site to air dry for at least 30 seconds. **Do not** touch the injection site after disinfecting.	

Injecting Vyvgart

Step 22 **22a.** Remove the needle cap carefully from the winged infusion set. **22b.** Fold the wings of the infusion set upwards and hold the wings between your thumb and index finger, with the needle below the wings. Note: To avoid infection, make sure the needle does not come into contact with anything prior to skin insertion.	22a)  22b) 
Step 23 With your free hand, pinch a fold of skin around the disinfected injection site and lift upwards. Grab enough skin to create a "tent" for the needle to insert into. **Do not** hold the skin too tight to avoid bruising.	
Step 24 Insert the needle into the middle of the pinched skin area at an angle of about 45 degrees. Note: The needle should smoothly insert into the skin. If you feel resistance, you can pull the needle back slightly.	
Step 25 Check the infusion set. Make sure there is no blood. Important: If you see blood, slightly pull back on the needle without removing the needle from the skin.	

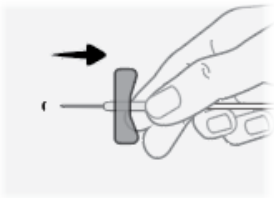
Step 26
Inject by pushing the plunger of the syringe with steady pressure until no medicine remains in the syringe. This corresponds to the injection of the recommended dose of 5.6 mL. The injection usually takes 30 to 90 seconds.

Note:
• If you experience discomfort,
or if any of the medicine flows back into the infusion tubing, you can inject more slowly.
• There will be some fluid left in the infusion tubing that is not injected. This is normal and the remaining medicine can be thrown away.



Step 27
27a. After all solution is injected, remove the needle from the skin.
27b. Cover the injection site with a sterile dressing, like an adhesive bandage.

Note:
If there is a small drop of blood after removing the needle, **do not** worry. This can happen if the needle nicks the skin during removal. Dab the blood with a sterile piece of gauze and apply gentle pressure. Further bleeding should not occur. Apply a sterile dressing to cover the site.



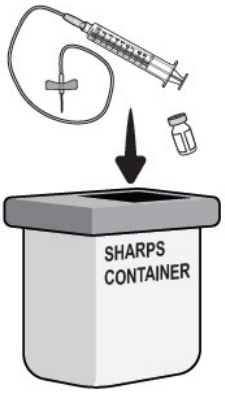
Disposing of Vyvgart

Step 28
Throw away (dispose of) the winged infusion set (with the attached needle and syringe) and the vial into the sharps container.

If you **do not** have an sharps disposal container, a household container can be used if it is:
- Made of heavy-duty plastic;
- Can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps spilling out;
- Upright and stable;
- Leak-resistant;
- Appropriately labeled with a warning that hazardous waste is inside the container.

Dispose of the full container as instructed by your healthcare provider or pharmacist.

Note:
Always keep the sharps container out of the sight and reach of children.



附属書 I

製品特性の概要

▼本剤は追加の監視の対象である。本資料により新しい安全性情報を迅速に特定できる。医療従事者は、副作用の疑いがある場合は報告するよう求められる。副作用の報告方法については、セクション 4.8 を参照すること。

1.　医薬品の名称

Vyvgart 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

2.　定性的および定量的な構成

20 mL の各バイアルには、400 mg のエフガルチギモド　アルファ（20 mg/mL）が含まれている。エフガルチギモド　アルファは、組換え DNA 技術によってチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生されるヒト組換え免疫グロブリン G1（IgG1）由来の Fc フラグメントである。

効果が知られている添加物：
各バイアルには 67.2 mg のナトリウムが含まれている。
全添加物のリストは、セクション 6.1 を参照すること。

3.　薬学的形態

輸液用濃縮液（無菌濃縮液）。
無色から僅かに黄色、透明から僅かに乳白色、pH 6.7。

4.　臨床的詳細

4.1　治療適応

Vyvgart は、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身性重症筋無力症（gMG）成人患者の治療のための標準治療への追加療法に用いる。

4.2　薬量学と投与方法

エフガルチギモド　アルファは、神経筋障害患者の管理の経験のある医師の監督の下、医療従事者によって投与されなければならない。

薬学
推奨用量は 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与し、週 1 回のサイクルで 4 週間投与する。臨床評価により、その後の投与サイクルを管理する。投与サイクルの頻度は患者によって異なる場合がある（セクション 5.1 を参照）。
臨床開発プログラムでは、次の投与サイクルを開始するまでの最短の期間は、前のサイクルの初回投与から 7 週間であった。前回の投与サイクルの開始から 7 週間以前に次のサイクルを開始することの安全性は確立されていない。
体重 120 kg 以上の患者の場合、推奨用量は 1 回の投与につき 1200 mg（3 バイアル）となる（セクション 6.6 を参照）。

投与を忘れた場合

予定された投与ができない場合、予定された時点の前後 3 日間は治療を行うことができる。その後、その投与サイクルが完了するまでは元の投与スケジュールで投与する。投与を 3 日以上遅らせる必要がある場合は、連続する投与の間に少なくとも 3 日の間隔をあけるため、投与を中止すること。

特殊な集団

高齢者

65 歳以上の患者に対する用量調整の必要はない（セクション 5.2 を参照）。

腎機能障害患者

軽度腎機能障害患者における安全性と有効性のデータは限られており、軽度腎機能障害患者に対する用量調整の必要はない。中等度の腎機能障害患者における安全性と有効性のデータは非常に限られており、重度腎機能障害患者におけるデータはない（セクション 5.2 を参照）。

肝機能障害患者

肝機能障害患者に関するデータはない。肝機能障害患者に対する用量調整の必要はない（セクション 5.2 を参照）。

小児

小児におけるエフガルチギモド　アルファの安全性と有効性は確立されていない。小児に関するデータはない。

投与方法

本剤は点滴静注で投与すること。急速静注またはボーラス投与をしてはならない。セクション 6.6 に記載されているように、投与前に注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で希釈すること。本剤は 1 時間以上かけて投与すること。投与及び過敏反応に関連する反応に対する適切な治療は、エフガルチギモド アルファの投与前に準備しておくこと。 Infusion reactions があらわれた場合は、投与速度を下げるか、投与を中断するか、中止すること（セクション 4.4 を参照）。

投与

- 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。
- 0.2 µm フィルターを使用して、総量 125 mL の希釈液を 1 時間かけて投与する。 最後に注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。
- 本剤は希釈後速やかに投与する必要があり、投与は希釈後 4 時間以内に終えること。
- 化学的及び物理的安定性試験では、2～8℃で 24 時間の安定性が確認されている。微生物学的観点からは、希釈手順による微生物汚染のリスクが排除されない限り、本剤は直ちに使用する必要がある。 すぐに使用しない場合、使用までの保管についての時間と条件は使用者の責任である。凍らせないこと。希釈液は投与前に室温に戻すこと。冷蔵庫から取り出してから

4 時間以内に投与を完了すること。 希釈液は、周囲温度に戻す以外の方法で加熱してはならない。

- Infusion Reaction が発生した場合は、投与速度を遅くするか、投与を中断又は中止すること（セクション 4.4 を参照）。
- 他の医薬品を投与ポートに注入したり、VYVGART と混合してはならない。

投与前の希釈方法についてはセクション 6.6 を参照。

4.3　禁忌

有効成分またはセクション 6.1 に記載されている添加物のいずれかに対する過敏症。

4.4　使用上の特別な警告と注意事項

トレーサビリティ

生物由来製品のトレーサビリティを向上させるため、投与された製品の名称とバッチ番号を明確に記録すること。

米国重症筋無力症研究財団（MGFA）クラス V 患者

通常の術後管理における挿管を除き、人工呼吸器の有無を問わず気管内挿管された状態として定義される MGFA クラス V（すなわち、重症筋無力症（MG）クリーゼ）の患者におけるエフガルチギモド　アルファによる治療に関する試験は実施されていない。MG クリーゼに対して確立された治療法とエフガルチギモド　アルファの治療開始の順序、およびそれらの潜在的な相互作用を考慮すべきである（セクション 4.5 を参照）。

感染症

エフガルチギモド　アルファは IgG レベルの一時的な低下を引き起こすため、感染症のリスクが増加する可能性がある（セクション 4.8 およびセクション 5.1 を参照）。臨床試験で観察された最も一般的な感染症は、上気道感染と尿路感染であった（セクション 4.8 を参照）。Vyvgart による治療中は、患者に感染症の徴候や症状がないか観察すること。活動性の感染症を有する患者では、感染症が治癒するまでエフガルチギモド　アルファによる治療を継続、または中断することによるリスク・ベネフィットを考慮する必要がある。重篤な感染症が発生した場合は、感染症が治癒するまで、エフガルチギモド　アルファの投与開始を遅らせることを検討すること。

Infusion reactions 及び過敏

発疹やそう痒症などの infusion reactions が起こる場合がある。臨床試験で Infusion Reaction は軽度から中等度であり、投与の中断や中止には至った事象はなかった。投与中および投与後 1 時間は、infusion reactions の徴候および症状がないか患者を観察すること。Infusion reactions が起こった場合は、反応の重症度により、投与速度を遅くするか、投与を中断するか、中止して、適切な措置を講じる必要がある。症状が改善した場合、臨床評価に基づいて投与を慎重に再開することができる。

市販後にアナフィラキシー反応の症例が報告されている。アナフィラキシー反応が疑われる場合は、Vyvgart の投与を直ちに中止し、適切な治療を開始する必要がある。患者には、過敏症やアナフィラキシー反応の兆候や症状について説明し、それらが発生した場合には直ちに医療従事者に連絡するよう助言すること。

予防接種

すべてのワクチン接種は、予防接種ガイドラインに従い行うこと。

生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンによる予防接種の安全性、およびワクチンによる予防接種に対する反応は不明である。本剤治療中の患者には、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種は通常は推奨されない。生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種が必要な場合は、本剤の次のサイクルを開始する 4 週間前か、投与サイクルの最後の投与から少なくとも 2 週間後に接種すること。

他のワクチンの接種はエフガルチギモド アルファの治療中のいつでも行うことができる。

免疫原性

二重盲検プラセボ対照試験では、gMG 患者 165 例中 25 例（15%）でエフガルチギモド　アルファに結合する既存の抗体が検出された。治療により誘発された抗エフガルチギモド　アルファ抗体は、83 例中 17 例（21%）の患者で検出された。これら 17 例の患者のうち 3 例では、治療誘発性抗薬物抗体（ADA）が試験終了まで持続した。中和抗体は ADA が持続する 3 例の患者を含め、Vyvgart 投与患者の 6/83 例（7%）で検出された。再治療により、抗エフガルチギモド　アルファ抗体の発生率や力価は増加しなかった。

抗エフガルチギモド　アルファ抗体の有効性、安全性、薬物動態または薬力学的パラメーターに対する明らかな影響は認められなかった。

免疫抑制剤および抗コリンエステラーゼ薬

非ステロイド性免疫抑制剤、コルチコステロイドおよび抗コリンエステラーゼ薬を減量または中止する場合、患者に疾患悪化の兆候がないか注意深く観察すること。

ナトリウム含有量

本剤にはバイアルあたり 67.2 mg のナトリウムが含まれており、これは WHO が推奨する成人の 1 日最大ナトリウム摂取量 2 g の 3.4%に相当する。

4.5　他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

薬物相互作用に関する試験は行われていない。

エフガルチギモド　アルファは、ヒト新生児 Fc 受容体（FcRn）に結合する化合物、すなわち免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体、または IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体の濃度を減少させる可能性がある。可能であれば Vyvgart の投与サイクルの最終投与後 2 週間は、これらの製品の投与開始を延期することを推奨する。予防措置として、これらの製品の治療

中に Vyvgart の投与を受けている患者は、それらの製品の有効性に関する反応を注意深く観察すること。

血漿交換、免疫吸着および血漿交換により、エフガルチギモド　アルファの循環レベルが低下する可能性がある。

すべてのワクチン接種は、予防接種ガイドラインに従い行うこと。
キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）を抗原として使用した非臨床モデルで、ワクチンとの潜在的な相互作用の試験が実施された。サルに 100 mg/kg を毎週投与したところ、KLH 免疫による免疫応答には影響を及ぼさなかった。
治療中の患者については、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンによるワクチン接種は推奨しない（セクション 4.4 を参照）。エフガルチギモド アルファの治療中の患者に生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種が必要な場合は、本剤の次のサイクルを開始する 4 週間前か、投与サイクルの最後の投与から少なくとも 2 週間後に接種すること。（セクション 4.4 参照）

4.6　受胎能力、妊娠、授乳

妊娠
妊娠中のエフガルチギモド　アルファの使用に関するデータはない。治療用モノクローナル抗体を含む抗体は、FcRn に結合することにより胎盤（妊娠 30 週以降）を通じ能動輸送されることが知られている。
エフガルチギモド　アルファは母親から発育中の胎児に感染する可能性がある。エフガルチギモド　アルファは母体の抗体レベルを低下させる可能性、および母体から胎児への抗体の移行も阻害する可能性があるため、新生児の受動的防御の低下が予想される。したがって、子宮内でエフガルチギモド　アルファに曝露された乳児に生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを投与することのリスク・ベネフィットを考慮する必要がある（セクション 4.4 を参照）。
臨床上の有益性がリスクを上回る場合のみ Vyvgart による妊婦の治療を検討すること。

授乳
母乳中に存在するエフガルチギモド　アルファ、母乳で育てられた子供への影響、または乳生産への影響に関する情報はない。エフガルチギモド　アルファの乳汁中への移行に関する動物試験は実施されていないため、乳汁排泄の可能性を除外することできない。
母体の IgG は母乳中に存在することが知られている。エフガルチギモド　アルファによる授乳中の女性の治療は、臨床上の有益性がリスクを上回る場合のみ検討すること。

受胎能力
ヒトの生殖能力に対するエフガルチギモド　アルファの影響に関する利用可能なデータはありません。動物試験では、エフガルチギモド　アルファの雌雄の生殖能力パラメータに対する影響は認められなかった（セクション 5.3 を参照）。

4.7　機械の運転および使用能力への影響

Vyvgart が機械を操作・使用する能力に与える影響はないか、無視できる程度である。

4.8　望ましくない影響

安全性プロファイルの概要

最も高頻度に観察された副作用は、上気道感染と尿路感染（それぞれ 10.7%と 9.5%）であった。

副作用の一覧表

第 3 相二重盲検プラセボ対照試験において gMG 患者 167 例を対象に Vyvgart の安全性を評価した。

器官別大分類および基本語ごとに副作用を表 1 にリストする。頻度の分類は次のように定義される。非常に一般的（≥1/10）、一般的（≥1/100 ～ <1/10）、低頻度（≥1/1,000 ～ <1/100）、またはまれ（≥1/10,000 ～ <1/1000）。各頻度分類内の副作用は重篤度の低い順に示されている。

表 1. 副作用

器官別大分類	副作用	頻度分類
感染症および寄生虫症*	上気道感染	非常に一般的
	尿路感染	一般的
	気管支炎	一般的
免疫系障害	アナフィラキシー反応 a)	不明
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	一般的
傷害、中毒および処置合併症*	処置による頭痛	一般的

* 「選択された副作用の説明」の項を参照。

a) 市販後の自発報告から

選択された副作用の説明

感染症

最も高頻度に報告された副作用は感染症で、最も報告された感染症は上気道感染（エフガルチギモド　アルファ投与患者の 10.7%［n＝9］、プラセボ投与患者の 4.8%［n＝4］）および尿路感染であった。感染症（エフガルチギモド　アルファ投与患者の 9.5%［n＝8］、プラセボ投与患者の 4.8%［n＝4］）。エフガルチギモド　アルファ投与患者では、これらの感染症の重症度は軽度から中等度であった（有害事象共通用語規準のグレード 2 以下）。全体として、投与に関連する感染症はエフガルチギモド　アルファ投与患者の 46.4%（n＝39）、プラセボ投与患者の 37.3%（n＝31）で報告された。治療開始から感染症の発現までの時間の中央値は 6 週間であった。その後の投与サイクルでは感染症の発生率は増加しなかった。感染症による投与の中止または中断は、患者の 2%未満で発生した。

処置による頭痛

処置による頭痛は、エフガルチギモド　アルファ投与患者の 4.8%、プラセボ投与患者の 1.2%で報告された。エフガルチギモド　アルファの静脈投与に一時的に関連していると判断された頭痛が処置による頭痛として報告された。重度（グレード 3）と報告された 1 件を除き、すべてが軽度または中等度であった。

筋肉痛（グレード 3）の 1 件を除いて、他のすべての副作用は軽度または中等度であった。

副作用の疑いがある場合の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のリスク・ベネフィットのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、付録 V に記載されている国の報告システムを通じて、疑わしい副作用を報告することが求められる。

4.9　過量投与

エフガルチギモド　アルファの過量投与による特異的な兆候や症状は知られていない。過量投与における有害事象は推奨用量の投与時に観察されたものと異なるとは考えられない。副作用について患者の状態を観察し、適切な対症療法および補助的治療を開始すること。エフガルチギモド　アルファの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。

5.　　薬理的性質

5.1　薬力学特性

薬物療法グループ：免疫抑制剤、選択的免疫抑制剤、ATC コード：L04AA58

作用機序

エフガルチギモド　アルファは、新生児 Fc 受容体（FcRn）に対する親和性を高めるために操作されたヒト IgG1 抗体フラグメントである。エフガルチギモド　アルファは FcRn に結合し、病原性 IgG 自己抗体を含む循環中の IgG レベルの低下をもたらす。エフガルチギモド　アルファは、他の免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE または IgM）やアルブミンのレベルには影響しない。

IgG 自己抗体は MG の発症の根本的な原因である。これらは、アセチルコリン受容体（AChR）、筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）、または低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4（LRP4）に結合することにより、神経筋伝達を阻害する。

薬力学的効果

gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験では、エフガルチギモド　アルファは推奨用量とスケジュールで血清中 IgG レベルと AChR 自己抗体レベルを低下させた（セクション 4.2 を参照）。

ベースラインと比較した総 IgG レベルの最大平均減少率は、最初の投与サイクルの最終投与から 1 週間後に 61%に達し、最終投与から 9 週間後にはベースラインレベルに戻った。同様の効果がすべての IgG サブタイプでも観察された。AChR 自己抗体レベルの減少は同様の時間経過をたど

り、最終投与から 1 週間後には最大平均減少率が 58%減少し、最終投与から 7 週間後にはベースラインレベルに戻りました。試験の 2 回目のサイクルでも同様の変化が観察された。

有効性と安全性

全身性重症筋無力症（gMG）の成人患者に対し、26 週間の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験（ARGX-113-1704）でエフガルチギモド　アルファの有効性が評価された。

この試験では、患者はスクリーニング時に次の主な基準を満たす必要があった。

- 米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の臨床分類クラス II、III または IV。
- 抗 AChR 抗体の血清学的検査が陽性または陰性の患者。
- MG Activities of Daily Living（MG・ADL）の合計スコアが 5 以上。
- スクリーニング前のアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤、ステロイド、または非ステロイド性免疫抑制剤（NSIST）の安定用量での併用または単独 MG 療法［NSIST には、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、およびシクロホスファミドが含まれるが、これらに限定されない］。
- IgG レベル 6 g/L 以上。

MGFA クラス V の患者、PLEX に対する臨床反応が認められない患者、投与開始の 1 か月前に PLEX、IVIg および 6 か月前にモノクローナル抗体による治療を受けた患者、また、活動性（急性または慢性）B 型肝炎感染症、C 型肝炎血清陽性、および AIDS と診断された患者は試験から除外された。

合計 167 例の患者が試験に登録され、エフガルチギモド　アルファ（n = 84）またはプラセボ（n = 83）の静脈内投与のいずれかに無作為に割り付けられた。ベースライン時の患者背景、診断時の年齢の中央値［45（19～81）歳］、性別［ほとんどが女性。75%（エフガルチギモド　アルファ）および 66%（プラセボ)］、人種［ほとんどは白人で 84.4%］、診断からの期間中央値［8.2 年（エフガルチギモド　アルファ）および 6.9 年（プラセボ)］は両群間で類似していた。

患者の大部分（各群の 77%）は、抗 AChR 抗体（AChR・Ab）の検査で陽性を示し、患者の 23%が AChR・Ab の検査で陰性であった。

試験期間中、各群の患者の 80%以上が AChE 阻害剤、70%以上がステロイド、約 60%が安定用量の NSIST の投与を受けた。各群の患者の約 30%は、試験開始時点でこれまでに NSIST に曝露されたことがなかった。

MG・ADL 合計スコア中央値は両群で 9.0、Quantitative MG（QMG）合計スコア中央値はエフガルチギモド　アルファ群とプラセボ群でそれぞれ 17 と 16 であった。

エフガルチギモド　アルファ 10 mg/kg が週 1 回が 4 回患者に静脈内投与され、投与サイクルは最

大 3 回実施された（セクション 4.2 を参照）。

エフガルチギモド　アルファの有効性は、日常機能に対する gMG の影響を評価する重症筋無力症特異的日常生活活動スケール（MG・ADL）を使用して評価された。合計スコアは 0 から 24 の範囲であり、スコアが高いほど機能障害が大きいことを示す。本試験では、MG・ADL レスポンダーは、少なくとも連続 4 週間、投与サイクルのベースラインと比較して MG・ADL 合計スコアが 2 ポイント以上減少し、投与サイクルの最終投与後 1 週間以内に最初の減少が生じた患者とされた。

エフガルチギモド　アルファの有効性は、筋力低下を 0～39 の可能な合計スコアで評価する等級付けシステムである QMG 合計スコアを使用して評価された。スコアが高いほど重度の機能障害であることを示す。本試験では、QMG レスポンダーは、少なくとも連続 4 週間、投与サイクルのベースラインと比較して QMG 合計スコアが 3 ポイント以上減少し、投与サイクルの最終投与後 1 週間以内に最初の減少が生じた患者とされた。

有効性の主要評価項目は、AChR・Ab 陽性集団における最初の投与サイクル（C1）中の MG・ADL レスポンダーの割合を投与群間で比較することであった。

主な副次評価項目は、AChR・Ab 陽性患者における C1 中の QMG レスポンダーの割合を投与群間で比較することであった。

表 2. AChR-Ab 陽性集団におけるサイクル 1 中の MG-ADL および QMG レスポンダー（mITT 集団）

	集団	本剤群 n/N（%）	プラセボ群 n/N（%）	p 値	群間差 （95% CI）
MG-ADL	AChR・Ab 陽性集団	44/65 (67.7)	19/64 (29.7)	＜0.0001	38.0 (22.1; 54.0)
QMG	AChR・Ab 陽性集団	41/65 (63.1)	9/64 (14.1)	＜0.0001	49.0 (34.5; 63.5)

AChR・Ab = アセチルコリン受容体抗体　MG・ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living　QMG = Quantitative Myasthenia Gravis　mITT = modified intent-to-treat　n = 報告された患者数　N = 解析集団の患者数　CI = 信頼区間
共変量としてベースライン MG・ADL / QMG を使用し、AChR・Ab（該当する場合）、日本人/外国人および標準治療について階層化されたロジスティック回帰
Two-sided exact p-value

解析の結果、2 回目の投与サイクル中の MG-ADL レスポンダー率は、1 回目の投与サイクル中と同様であることが示された（表 3 を参照）。

表 3. AChR-Ab 陽性集団におけるサイクル 2 中の MG-ADL および QMG レスポンダー（mITT 集団）

	集団	本剤群 n/N（%）	プラセボ群 n/N（%）
MG-ADL	AChR・Ab 陽性集団	36/51 (70.6)	11/43 (25.6)
QMG	AChR・Ab 陽性集団	24/51 (47.1)	5/43 (11.6)

AChR・Ab = アセチルコリン受容体抗体　MG・ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living　QMG = Quantitative Myasthenia Gravis　mITT = modified intent-to-treat　n = 報告された患者数　N = 解析集団の患者数

探索的データとして、AChR・Ab 陽性集団の MG・ADL レスポンダーのうち、エフガルチギモドアルファの静脈内投与患者 37/44 例（84%）において、初回投与から 2 週間以内に反応が観察されたことが示されている。

二重盲検プラセボ対照試験では、次の投与サイクルを開始する最も早い時期は、最初の投与サイクルの初回投与後 8 週間とした。全集団において、エフガルチギモド　アルファ静脈内投与群における投与サイクル 1 の初回投与から投与サイクル 2 までの平均間隔は 13 週間（SD : 5.5 週間）、中央値は 10 週間（8～ 26 週間）であった。現在進行中の非盲検継続試験では、次の投与サイクルを開始できる最も早い時期は 7 週間としている。

投与に対する反応の認められた患者の臨床的改善期間は、5/44 例（11%）で 5 週間、14/44 例（32%）で 6～7 週間、10/44 例（23 例）で 8～11 週間、15/44 例（34%）では 12 週間以上であった。

5.2　薬物動態学的特性

分布

健常人及び患者の母集団薬物動態解析に基づく分布容積は 18 L であった

代謝

エフガルチギモド　アルファは、タンパク質分解酵素によって小さなペプチドとアミノ酸に分解されると予想される。

排泄

消失半減期は 80～120 時間（3～5 日）であった。母集団薬物動態解析に基づくクリアランスは 0.108 L/h であった。エフガルチギモド　アルファの分子量は、腎臓で濾過される分子の境界上の約 54 kDa である。

線形性/非線形性

エフガルチギモド　アルファの薬物動態プロファイルは線形であり、用量や時間に依存せず、蓄積は無視できる程度である。観察されたピーク濃度に基づく幾何平均蓄積比は 1.12 であった。

特殊な集団

年齢、性別、人種、体重

エフガルチギモド　アルファの薬物動態は、年齢（19～78 歳）、性別、人種の影響を受けなかった。

母集団薬物動態解析により、上限の用量である 1200 mg/投与の体重 120 kg 以上の患者と同様に、体重 120 kg までの 10 mg/kg の用量におけるエフガルチギモド　アルファの曝露に対する体重の影響は限定的であることが示された。IgG 減少に対する体重の影響は認められなかった。二重盲

検プラセボ対照試験では、5 例（3%）の患者が 120 kg 超の体重であった。本試験におけるエフガルチギモド　アルファ投与患者の体重の中央値は 76.5 kg（最小 49 kg、最大 229 kg）であった。

腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。

母集団薬物動態解析で共変量として腎機能マーカー、推定糸球体濾過率（eGFR）の影響を評価したところクリアランスの減少を示したが、軽度腎機能障害患者（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）での曝露量の増加は限定的であった。軽度腎機能障害患者に対しては、特に推奨する用量調整はない。

中等度の腎機能障害（eGFR 30～59 mL/分/1.73 m^2）がエフガルチギモド　アルファの薬物動態パラメーターに及ぼす影響に関するデータは不十分である。エフガルチギモド　アルファの薬物動態パラメーターに対する重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）の影響に関するデータはない。

肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。

母集団薬物動態解析において共変量としての肝機能マーカーは、エフガルチギモド　アルファの薬物動態に対する影響を示さなかった。

5.3　非臨床安全性データ

従来の安全性薬理および反復投与毒性試験に基づくと、非臨床試験結果はヒトに対する特別な危険性を示していない。

ラットとウサギの生殖毒性試験では、エフガルチギモド　アルファの静脈内投与は生殖能力と妊娠に対し悪影響を示さず、最大臨床推奨用量に対し、曝露（AUC）として 11 倍（ラット）および 56 倍（ウサギ）に相当する用量まで催奇形性は観察されなかった。

発がん性と遺伝毒性

エフガルチギモド　アルファの発がん性および遺伝毒性の可能性を評価する試験は実施されていない。

6.　医薬品詳細

6.1　添加物のリスト

リン酸二水素ナトリウム一水和物
無水リン酸水素二ナトリウム
塩化ナトリウム

アルギニン塩酸塩
ポリソルベート 80
注射用水

6.2　配合禁忌

本剤は、セクション 6.6 に記載されているものを除き、他の医薬品とは混合しないこと。

6.3　保存期間

3 年

使用中の化学的および物理的安定性は、2～8°C で 24 時間まで確認されている。
微生物学的な観点からは、希釈方法によって微生物汚染のリスクが排除されない限り、製品は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合は、保管時間と条件は使用者の責任となる。

6.4　保管上の特別な注意事項

冷蔵庫（2～8℃）で保管すること。
凍結を避けること。
光を避け、元の箱に入れて保管すること。

医薬品の希釈後の保管条件については、セクション 6.3 項を参照。

6.5　容器の性質と内容物

ゴム栓（ブチル、シリコン処理）、アルミニウムシール、およびポリプロピレンのフリップオフキャップが付いた 1 回分の 20 mL ガラスバイアル（タイプ I）に濃縮されている。

包装単位 1 バイアル。

6.6　廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意事項

注射用の塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で希釈したエフガルチギモド　アルファ溶液は、ポリエチレン（PE）、ポリ塩化ビニル（PVC）、エチレン酢酸ビニル（EVA）およびエチレン/ポリプロピレン共重合体バッグ（ポリオレフィンバッグ）を使用して投与できる。また、PE、PVC、およびポリウレタン/ポリプロピレン製の投与ラインと、ポリエーテルスルホン（PES）またはポリフッ化ビニリデン（PVDF）製フィルター膜を有するポリウレタン（PUR）または PVC 製フィルターを用いることができる。

以下の表の式を使用して、次のように計算する。

- 推奨用量 10 mg/kg での患者の体重に基づく必要な Vyvgart の用量。体重が 120 kg を超える患者の場合は、体重 120 kg を使用して用量を計算する。投与 1 回あたりの最大総用量は 1,200 mg である。1 バイアルには、濃度 20 mg/mL でエフガルチギモド　アルファ 400 mg が含まれ

ている。

- 必要なバイアルの数。
- 注射用の塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液の量。希釈した医薬品の総量は 125 mL とする。

表 4. 計算式

ステップ 1 – 投与量（mg）を計算	10 mg/kg×体重（kg）
ステップ 2 – 濃縮液の容量（mL）を計算	用量（mg）÷20 mg/mL
ステップ 3 – バイアルの数を計算	濃縮液の容量（mL）÷20 mL
ステップ 4 – 注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液の量（mL）を計算	125 mL – 濃縮液の容量（mL)

希釈

- バイアルの内容物が透明から僅かに乳白色、無色から僅かに黄色で、粒子状物質がないことを目視検査する。目に見える粒子が認められたり、バイアル内の液体が変色している場合は、バイアルは使用しないようにすること。バイアルを振ってはならない。
- 希釈溶液の調製は無菌操作で行うこと。
  - 滅菌注射器と針を使用し、適切な数のバイアルから必要な量の Vyvgart を静かに抜き取る（表 4 を参照）。バイアルに残った未使用分は廃棄すること。
  - 計算された量を輸液バッグに移す。
  - 取り出した製品に、計算量の注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液を加えて希釈し、総量を 125 mL にする。
  - 希釈した製品が入った輸液バッグは振らずに静かに反転させ、製品と希釈用溶液を完全に混合する。

投与

- 投与前に希釈液に粒子状物質がないか目視で確認すること。
- 0.2 µm フィルターを用い、合計 125 mL の希釈液を 1 時間かけて投与する。希釈液全量を投与し、最後に注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液でライン全体を洗い流す。
- Vyvgart は希釈後直ちに投与し、希釈後 4 時間以内に投与を完了すること。
- 使用中の化学的および物理的安定性は、2～8°C で 24 時間まで確認されている。微生物学的観点からは、希釈方法によって微生物汚染のリスクが排除されない限り、直ちに使用する必要がある。すぐに使用しない場合、保管時間と条件は使用者の責任となる。凍結させないよう注意すること。希釈した医薬品は投与前に室温に戻すこと。冷蔵庫から出してから 4 時間以内に投与を完了すること。希釈した医薬品は、空気中に放置する以外の方法で加熱してはならない。
- Infusion reactions が発生した場合、一時的に投与を中止するか、投与速度を下げること（セクション 4.4 を参照）。

- 他の医薬品を注入用ポートから注入したり、Vyvgart と混合しないこと。

未使用の医薬品または廃棄物は、地域の要件に従って処分すること。

7. 製造販売業者

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
ベルギー

8. 販売承認番号

EU/1/22/1674/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2022 年 8 月 10 日

10. 改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁の Web サイト http://www.ema.europa.eu で見ることができる。

以下皮下投与製剤の内容につき、翻訳中略

附属書 II

A.　生物学的有効成分の製造業者及びバッチリリースに責任を有する製造業者

B.　供給および使用に関する条件または制限

C.　承認におけるその他の条件および要件

D.　医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件または制限

A.　生物学的有効成分の製造業者及びバッチリリースに責任を有する製造業者

生物学的有効成分の製造業者の名称及び住所

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
英国

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
シンガポール 637377

バッチリリースに責任を有する製造業者の名称及び住所

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
ベルギー

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
オランダ

印刷された医薬品のパッケージリーフレットには、当該バッチの発売を担当する製造業者の名称と住所を記載しなければならない。

B.　供給および使用に関する条件または制限

処方制限の対象となる医薬品（付属書 I：製品特性の概要、セクション 4.2 を参照）。

C.　承認におけるその他の条件および要件

- 定期的安全性報告書（PSUR)

本剤の PSUR の提出要件は、指令 2001/83/EC の第 107c(7）条に規定されている欧州連合基準日リスト（EURD リスト）および欧州医薬品ウェブサイトで公開される更新情報に記載されている。

製造販売承認保有者（MAH）は、承認後 6 か月以内に本製品の最初の PSUR を提出することとなっている。

D.　医薬品の安全かつ効果的な使用に関する条件または制限

- リスク管理計画（RMP)

製造販売承認保有者（MAH）は、製造販売承認のモジュール 1.8.2 に示されている合意された RMP および合意された RMP の更新版に詳述されている必要なファーマコビジランス活動および介入を実行しなければならない。

以下の場合に更新された RMP を提出しなければならない。

- 欧州医薬品庁から要請があった場合。
- リスク管理システムの変更ごと、特にリスク・ベネフィットプロファイルの大幅な変更につながる可能性のある新情報を入手した結果として、または重要な（医薬品安全性監視またはリスク最小化）計画の節目の時期に到達した結果として変更すること。

附属書Ⅲ

ラベルとパッケージのリーフレット

A.　　ラベル

外包装に記載される事項
外箱

1.　医薬品の名前

Vyvgart 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
エフガルチギモド　アルファ

2.　有効成分の記載

400mg/20mL
各 20 ml バイアルには 400 mg のエフガルチギモド　アルファが含まれている

3.　添加物のリスト

添加物：リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸水素二ナトリウム、塩化ナトリウム、アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80、注射用水。

詳細についてはパッケージリーフレットを参照

4.　薬学的形状および内容物

輸液用濃縮液
バイアル 1 本

5.　投与の方法と経路

希釈して静脈内に使用する。
振らないこと。
使用前にパッケージリーフレットを読むこと。

6.　子供の目に触れたり手の届く範囲に保管しないようにすべき医薬品における警告

子供の目や手の届かないところに保管すること。

7.　必要な場合、その他の特別な警告

8.　有効期限

EXP

9.　特別な保管条件

冷蔵庫に保管すること。
凍結を避けること。

光を避け、元の箱に入れて保管すること。

10. 適切な場合、未使用の医薬品または医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意事項

11. 販売承認者の氏名および住所

argenx BV

Industriepark-Zwijnaarde 7

9052 Gent

ベルギー

12. 販売承認番号

EU/1/22/1674/001

13. バッチ番号

Lot

14. 供給の一般分類

15. 使用上の注意

16. 点字による情報

点字を含めないことの妥当性は受け入れられた。

17. 固有の識別子–2D バーコード

一意の識別子を含む 2D バーコードが含まれている。

18. 固有の識別子 ・ 人間が判読可能なデータ

PC

SN

NN

小型の一次包装に記載する最小事項
バイアルラベル

1.　医薬品の名称と投与経路

Vyvgart 20 mg/mL sterile concentrate
エフガルチギモド　アルファ
希釈して静脈内に使用する。

2.　投与方法

3.　有効期限

EXP

4.　バッチ番号

Lot

5.　重量別、体積別、または単位別の含有量

400 mg/20 mL

6.　その他

冷蔵庫に保管すること。
凍結を避けること。
振らないこと。

光を避け、元の箱に入れて保管すること。

B.　　パッケージリーフレット

パッケージリーフレット：患者向け情報

Vyvgart 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

エフガルチギモド　アルファ

▼この薬は追加の監視の対象となります。本資料により新しい安全性情報を迅速に特定可能です。発生する可能性のある副作用を報告してください。副作用の報告方法については、セクション 4 の最後を参照してください。

このリーフレットにはあなたにとって重要な情報が含まれているため、この薬の使用を開始する前にすべてをよくお読みください。

- このリーフレットは保管しておいてください。もう一度読む必要があるかもしれません。
- さらにご質問がある場合は、医師、薬剤師または看護師にお問い合わせください。
- この薬はあなただけに処方されたものです。他人に譲渡しないでください。たとえ他の人の病気の症状があなたと同じであったとしても、有害な可能性があります。
- 副作用が発生した場合は、医師、薬剤師または看護師に相談してください。このリーフレットに記載されていない副作用が含まれる可能性があります。セクション 4 を参照してください。

このリーフレットに記載されている内容

1. Vyvgart とは何か、その用途
2. Vyvgart を使用する前に知っておくべきこと
3. Vyvgart の使用方法
4. 考えられる副作用
5. Vyvgart の保管方法
6. パックの内容とその他の情報

1. Vyvgart とは何か、その用途

Vyvgart とは

Vyvgart には有効成分エフガルチギモド　アルファが含まれています。エフガルチギモド　アルファは、新生児 Fc 受容（FcRn）と呼ばれる体内のタンパク質に結合してブロックします。エフガルチギモド　アルファは、FcRn をブロックすることにより、人自身の体の一部を誤って攻撃する免疫系のタンパク質である IgG 自己抗体のレベルを低下させます。

Vyvgart の用途

Vyvgart は、筋力低下を引き起こす自己免疫疾患である成人の全身性重症筋無力症（gMG）を治療するための標準治療と併用されます。gMG は、体全体の複数の筋肉群に影響を与える可能性があります。この状態は、息切れ、極度の疲労、嚥下困難を引き起こす可能性もあります。

gMG 患者では、IgG 自己抗体がアセチルコリン受容体と呼ばれる神経上のタンパク質を攻撃し、損傷します。この損傷により、神経は筋肉を正常に収縮させることができなくなり、筋力低下や動きの困難につながります。Vyvgart は、FcRn タンパク質に結合して自己抗体レベルを下げることにより、筋肉の収縮能力を改善し、病気の症状と日常活動への影響を軽減します。

2. Vyvgart を使用する前に知っておくべきこと

Vyvgart を使用しないでください

- エフガルチギモド　アルファまたはこの薬の他の成分（セクション 6 に記載）にアレルギーがある場合

警告と注意事項

Vyvgart を使用する前に医師に相談してください。

MGFA クラス V

gMG 筋力低下（重症筋無力症クリーゼ）のため人工呼吸器を使用している場合、医師はこの薬を処方できない場合があります。

感染症

Vyvgart 治療により、感染症に対する自然な抵抗力が低下する可能性があります。したがって、Vyvgart を開始する前に、感染症がある場合は医師に知らせてください。

Infusion reactions（アレルギー反応）

Vyvgart には、人によっては発疹やかゆみなどの反応を引き起こす可能性があるタンパク質が含まれています。投与中および投与後 1 時間、infusion reactions の兆候がないかモニターされます。

予防接種（ワクチン接種）

過去 4 週間以内にワクチン接種を受けた場合、または近い将来ワクチン接種を予定している場合は、医師に知らせてください。

小児および青少年

18 歳未満の小児には、Vyvgart の安全性と有効性が確立されていないため、この薬を投与しないでください。

高齢者

65 歳以上の患者の治療には特別な予防措置は必要ありません。

他の薬と Vyvgart

他の薬を使用している場合、最近使用した場合、または使用する可能性がある場合は、医師に伝えてください。

妊娠、授乳、生殖能力

妊娠中または授乳中、妊娠している可能性がある、または出産を予定している場合は、この薬を服用する前に医師または薬剤師に相談してください。

機械の運転と使用

Vyvgart は、機械の運転や使用の能力に影響を与えるとは考えられていません。

Vyvgart にはナトリウムが含まれています

この薬には、各バイアル中に 67.2 mg のナトリウム（料理/食卓塩の主成分）が含まれています。これは、成人の食事によるナトリウムの推奨最大 1 日摂取量の 3.4%に相当します。

3.　Vyvgart の使用方法

治療は医師または他の医療従事者によって行われます。医療従事者はまず製品を希釈します。希釈液は点滴バッグからチューブを通して静脈の 1 つに直接 1 時間かけて投与されます。

Vyvgart の投与量と頻度

投与量は体重によって異なり、週に 1 回の投与サイクルで 4 週間投与されます。さらなる投与サイクルがいつ必要かは医師が判断します。

この薬の適切な使用に関する医療従事者向けの説明は、この文書の最後に記載されています。

必要以上に Vyvgart を投与された場合

誤って処方量よりも多量の Vyvgart を投与された疑いがある場合は、医師に相談してアドバイスを求めてください。

Vyvgart の投与予約を忘れた場合

予約を忘れた場合は、直ちに医師に連絡してアドバイスを求め、以下の「Vyvgart の使用を中止した場合」のセクションを参照してください。

Vyvgart の使用を中止した場合

Vyvgart による治療を中断または中止すると、gMG の症状が再発する可能性があります。Vyvgart を中止する前に医師にご相談ください。医師は起こり得る副作用とリスクについてあなたと話し合うことになります。医師もあなたを注意深く観察したいと考えているでしょう。

この薬の使用に関してさらに質問がある場合は、医師に相談してください。

4.　考えられる副作用

すべての薬と同様に、この薬も副作用を引き起こす可能性がありますが、すべての人が副作用を経験するわけではありません。
医師は治療前に起こり得る副作用について話し合い、Vyvgart のリスクと利点について説明します。

以下の副作用が何であるかわからない場合は、医師に説明を求めてください。

非常に一般的（10 例に 1 例以上が影響を受ける可能性があります）

- 鼻と喉（上気道）感染

一般的（最大 10 例に 1 例が影響を受ける可能性があります）

- 尿路感染症の兆候である可能性がある排尿時の痛みまたは灼熱感
- 肺の気道の炎症（気管支炎）
- 筋肉痛（筋肉痛）
- Vyvgart 投与中または投与後の頭痛

副作用の報告

副作用が発生した場合は、医師に相談してください。これには、このリーフレットに記載されていない副作用が含まれる可能性があります。付録 V に記載されている国の報告システムを介して副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することで、この薬の安全性に関するより多くの情報を提供することができます。

5.　Vyvgart の保管方法

この薬は子供の目の届かないところに保管してください。

箱やラベルに「EXP」の後に記載されている使用期限を過ぎた薬は使用しないでください。有効期限はその月の末日となります。

冷蔵庫（2～8℃）に保管してください。

凍らせないでください。

光を避け、元の箱に入れて保管してください。

目に見える粒子が観察された場合、および/またはバイアル内の液体が変色した場合は、使用しないでください。

希釈後は直ちに使用し、希釈後 4 時間以内に点滴（点滴）を完了してください。希釈した医薬品は投与前に室温に戻してください。投与は冷蔵庫から取り出してから 4 時間以内に完了する必要

があります。

医薬品を廃水や家庭廃棄物として捨てないでください。使わなくなった薬の捨て方については薬剤師に相談してください。これらの措置は環境の保護に役立ちます。

6.　パック内容およびその他の情報

Vyvgart に含まれるもの

有効成分はエフガルチギモド　アルファです。

- 各 20 mL バイアルには 400 mg のエフガルチギモド　アルファ（20 mg/mL）が含まれています。

他の成分は以下の通りです。

- リン酸二水素ナトリウム一水和物
- 無水リン酸水素二ナトリウム
- 塩化ナトリウム
- アルギニン塩酸塩
- ポリソルベート 80
- 注射用水

Vyvgart の外観とパックの内容

Vyvgart は、静脈内（IV）注入用の滅菌濃縮物として提供されます（バイアルに 20 mL–包装単位 1）。

Vyvgart は液体です。無色からわずかに黄色、透明からほぼ透明です。

販売承認保有者および製造業者

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
ベルギー

製造業者

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
オランダ

この薬に関する情報については、地域のマーケティング担当者にお問い合わせください。

販売承認保有者：

ベルギー/エストニア
argenx BV
電話: +32 (0) 9 3969394 / +32 (0) 800 54477
medinfobe@argenx.com

ブルガリア
argenx BV
電話: 080046 273
medinfobg@argenx.com

チェコ共和国
argenx BV
電話: 800 040 854
medinfocz@argenx.com

デンマーク
argenx BV
電話: 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

ドイツ
argenx BV
電話: 08001803963
medinfode@argenx.com

ギリシャ
Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme 電話: +30 210 0100 188
medinfogr@argenx.com

スペイン
argenx BV
電話: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

フランス
argenx BV

ラトビア
argenx BV
電話: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

ルクセンブルク
argenx BV
電話: 800 25 233
medinfolu@argenx.com

ハンガリー
argenx BV
電話: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

マルタ
argenx BV
電話: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

オランダ
argenx BV
電話: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

ノルウェー
argenx BV
電話: 800 62 225
medinfono@argenx.com

オーストリア
argenx BV
電話: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

ポーランド
argenx BV

電話: +33 (0) 1 88898992
medinfofr@argenx.com

クロアチア
argenx BV
電話: 0800 806 524
medinfohr@argenx.com

アイルランド/イギリス（北アイルランド）
argenx BV
電話: 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

アイスランド
argenx BV
電話: 800 4422
medinfois@argenx.com

イタリア
argenx BV
電話: 800776813
medinfoit@argenx.com

キプロス
argenx BV
電話: 80 077122
medinfocy@argenx.com

電話: 800 005 155
medinfopl@argenx.com

ポルトガル
argenx BV
電話: 800 180 844
medinfopt@argenx.com

ルーマニア
argenx BV
電話: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

スロベニア
argenx BV 電
話: 080 688955
medinfosi@argenx.com

スロベンスカ共和国
argenx BV
電話: 0800002 646
medinfosk@argenx.com

スオミ/フィンランド
argenx BV
電話: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

このリーフレットの最新の改訂日

その他の情報源
この薬に関する詳細情報は、欧州医薬品庁の Web サイト http://www.ema.europa.eu でご覧いただけます。希少疾患や治療法に関する他のウェブサイトへのリンクもあります。

・・・

- バイアルの内容物が透明からわずかに乳白色、無色からわずかに黄色で、粒子状物質がないことを目視検査します。目に見える粒子が観察された場合、および/またはバイアル内の液体が変色した場合は、バイアルを廃棄する必要があります。バイアルを振らないでください。
- 希釈溶液の調製全体を通して無菌技術を使用します。
  - 滅菌注射器と針を使用して、適切な数のバイアルから必要量の Vyvgart を静かに抜き取ります。部分的に使用したバイアルや空のバイアルは廃棄してください。
  - 計算された量の製品を輸液バッグに移します。
  - 取り出した製品に、計算量の注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液を加えて希釈し、総量を 125 mL にします。
  - 希釈した製品が入った輸液バッグを振らずに静かに反転させ、製品と希釈剤が完全に混合するようにします。
- 注射用の塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で希釈したエフガルチギモド　アルファ溶液は、ポリエチレン(PE)、ポリ塩化ビニル（PVC)、エチレン酢酸ビニル（EVA）およびエチレン/ポリプロピレン共重合体バッグ（ポリオレフィンバッグ）を使用して投与できます。また、PE、PVC、およびポリウレタン/ポリプロピレン製の投与ラインと、ポリエーテルスルホン（PES）またはポリフッ化ビニリデン（PVDF）製フィルター膜を有するポリウレタン（PUR）またはPVC 製フィルターを併用します。

投与

- Vyvgart は医療従事者による静脈内投与によって投与される必要があります。急速静注またはボーラス注射として投与しないでください。
- 投与前に溶液に粒子状物質がないか目視で検査してください。
- 0.2 μm フィルターを使用して、合計 125 mL の希釈液を 1 時間かけて投与します。希釈液を全量投与します。製品の投与後、ラインを注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で洗い流す必要があります。
- 希釈後直ちに投与し、希釈後 4 時間以内に希釈液の投与を完了してください。
- 使用中の化学的および物理的安定性は、2～8°C で 24 時間まで確認されています。微生物学的観点からは、希釈方法によって微生物汚染のリスクが排除されない限り、製品は直ちに使用する必要があります。すぐに使用しない場合、保管時間と条件は使用者の責任となります。凍らせないでください。希釈液は投与前に室温に戻してください。冷蔵庫から取り出してから 4 時間以内に投与を完了してください。希釈した薬剤は、空気中に放置する以外の方法で加熱しないでください。
- Infusion reactions が発生した場合は、投与速度を下げるか、投与を中断することができます。
- 他の薬剤を注入用ポートから注入したり、Vyvgart と混合したりしないでください。

4.　特別な取り扱いと保管

バイアルは使用時まで冷蔵庫（2～8°C）に保管してください。凍らせないでください。光を避けて元の箱に入れて保管してください。

箱の「EXP」の後に記載されている使用期限を過ぎている場合はこの薬を使用しないでください。

有効期限はその月の末日となります。

Efgartigimod Alfa

[redacted]

CORE COMPANY DATA SHEET (CCDS)

argenx – Confidential – For internal use only*

[redacted]

[redacted] approval date: [redacted] Version: [redacted]

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、「特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果を有するトロンボポエチン受容体作動薬、リツキシマブ及び経口血小板破壊抑制薬を挙げる。トロンボポエチン受容体作動薬としてはレボレード錠並びにロミプレート皮下注を挙げた。

販売名	ウィフガート 400mg 点滴静注	タバリス錠 100mg, 150mg	リツキサン点滴静注 100mg, 500mg	ロミプレート皮下注 250μg 調製用	レボレード錠 12.5mg, 25mg
一般名	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）	ホスタマチニブナトリウム水和物	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ロミプロスチム（遺伝子組換え）	エルトロンボパグ　オラミン
会社名	アルジェニクスジャパン株式会社	キッセイ薬品工業株式会社	全薬工業株式会社	協和キリン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
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） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病	慢性特発性血小板減少性紫斑病	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○ 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○ 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○再生不良性貧血	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○再生不良性貧血

販売名	ウィフガート 400mg 点滴静注	タバリス錠 100mg, 150mg	リツキサン点滴静注 100mg, 500mg	ロミプレート皮下注 250μg 調製用	レボレード錠 12.5mg, 25mg
添付文書改訂日	―	2023 年 4 月改訂（第 2 版）	2023 年 12 月改訂（第 10 版、効能変更、用法及び用量変更）	2023 年 1 月改訂（第 4 版、効能変更、用法・用量変更）	2023 年 12 月改訂（第 1 版、用法及び用量変更）

＊2023年4月改訂(第2版)
2022年12月作成(第1版)

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬
ホスタマチニブナトリウム水和物錠

劇薬
処方箋医薬品注)

タバリス®錠100mg
タバリス®錠150mg
Tavalisse® Tablets

	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
承認番号	30400AMX00459000	30400AMX00460000
販売開始	2023年4月	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
有効成分	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物126.2mg(ホスタマチニブとして100mg)	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物189.3mg(ホスタマチニブとして150mg)
添加剤	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウムEP、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	薄い黄赤色	薄い黄赤色
外形		
大きさ	直径：9.0mm 厚さ：約4.8mm	長径：14.5mm 短径：7.25mm 厚さ：約5.5mm
質量	約343mg	約515mg
識別コード	R100	R150

4. 効能又は効果
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意
以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

6. 用法及び用量
通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的に実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜1段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.1-11.1.3、11.1.5、12.参照]

1日投与量	用法
300mg/日	150mgを1日2回a)
200mg/日	100mgを1日2回a)
150mg/日	150mgを1日1回
100mg/日b)	100mgを1日1回

a) 1日2回投与では8時間を目安に間隔を空けて投与すること。
b) 100mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。

7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
7.3 血小板数50,000/μL以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数が250,000/μL超に増加した場合には、減量又は休薬すること。[8.2参照]
7.4 本剤を12週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。
7.5 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。

発現事象	対処方法(目安)
下痢[7.1、11.1.1参照]	
グレード注)3又は4 以下のいずれかに該当する場合等 － 投与開始前と比較して1日7回以上の排便回数の増加 － 入院を要する － 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合	本剤を休薬する。 グレード1以下に下痢が改善した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
高血圧[7.1、8.3、11.1.2参照]	
収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上に上昇した場合	降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。

発現事象	対処方法(目安)
収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に上昇した場合	本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
好中球減少[7.1、8.4、11.1.3 参照]	
好中球数が1,000/μL未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/μL未満であった場合は、本剤を休薬する。 休薬により好中球数が1,500/μL超まで回復したら、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
肝機能障害[7.1、8.5、11.1.5、12.参照]	
以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	本剤を休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	AST又はALTの上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下を満たす場合 - AST又はALTが基準値上限の5倍以上	本剤を休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。 AST又はALTが基準値上限の5倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。
以下のいずれも満たす場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	本剤を中止する。

注)グレードはCTCAE ver 5.0による。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 血小板数が少なくとも50,000/μL以上に安定するまで、2週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.1、7.3参照]

8.3 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.2参照]

8.4 本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるので、2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.3参照]

8.5 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。[7.1、7.5、11.1.5、12.、16.7.6参照]

8.6 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴(動脈及び静脈血栓塞栓症など)や素因(第V因子ライデン変異、アンチトロンビンIII欠損症など)を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。非結合形R406の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験(雌ラット)において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験(ラット及びウサギ)において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常(変異及び奇形)が認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験(ラット)において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験(ラット、マウス及び幼若ウサギ)において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ホスタマチニブはP-糖蛋白質(P-gp)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)に対して阻害作用を有する。また、本剤の活性本体であるR406は主としてCYP3A4により代謝され、BCRPに対して阻害作用を有し、CYP3Aに対して弱い阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 [16.7.1参照]	R406の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 [16.7.2参照]	R406の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。 本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。	これらの薬剤の強いCYP3A誘導作用による。
シンバスタチン [16.7.3参照]	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有し、R406はCYP3Aの弱い阻害作用を有する。
ジゴキシン [16.7.4参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブはP-gpの阻害作用を有する。
ロスバスタチン [16.7.5参照]	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(1.7%)

必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5参照]

11.1.2 高血圧

高血圧(21.2%)、高血圧クリーゼ(0.6%)があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5、8.3参照]

11.1.3 好中球減少

好中球減少(5.6%)、発熱性好中球減少症(0.6%)があらわれることがある。[7.1、7.5、8.4参照]

11.1.4 感染症

肺炎(1.1%)等の感染症があらわれることがある。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.5 肝機能障害(17.3%)

ALT(8.4%)、AST(5.6%)、ビリルビン(2.2%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[7.1、7.5、8.5、12.参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
神経系		浮動性めまい	
消化器	下痢(31.3%)、悪心	腹痛	
皮膚			発疹
臨床検査			白血球減少
その他			胸痛、疲労

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はUGT1A1を阻害することから、本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合(間接)ビリルビンの上昇が認められることがある。[7.1、7.5、8.5、11.1.5、16.7.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

PTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること。[20.参照]

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

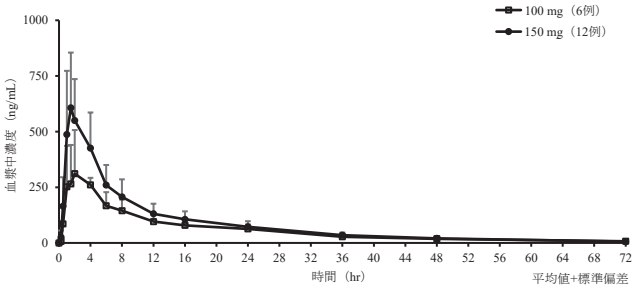
16.1.1 単回投与

日本人健康被験者を対象に本剤100～150mgを空腹時に単回経口投与したとき、活性本体であるR406の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[1)]。

用量	例数	t_{max}[a)] (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100mg	6	3 (1.5-6)	338 (39.8)	4150 (33.0)	15.9 (40.3)
150mg	12	1.5 (1-4)	626 (39.0)	5870 (27.6)	12.6 (34.9)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 中央値(最小値-最大値)



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者を対象に本剤150mgを1日1回又は100mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与したとき、反復投与7日目のR406の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。本剤100mgを1日2回投与したときのAUC_{τ}から算出した血漿中R406濃度の累積率は2.22倍であった[1)]。日本人健康被験者を対象に、本剤100mg又は200mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与したとき、反復投与7日目のR406のC_{max}(幾何平均値)はそれぞれ615～709及び1730～2360ng/mL、AUC_{τ}(幾何平均値)はそれぞれ4610～5040及び14100～17100ng・hr/mLであり、本剤を1日2回投与したときの曝露は用量比を上回る増加を示した[1),2)]。

用法及び用量	例数	$t_{max,\ ss}$[a)] (hr)	$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	AUC_{τ} (ng・hr/mL)	$t_{1/2,\ ss}$ (hr)
100mg 1日2回	6	2 (1.5-4)	615 (31.1)	4610 (31.0)	16 (35.1)
150mg 1日1回	11	4 (1-6)	643 (37.0)	5900 (33.5)	14.3 (30.6)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 中央値(最小値-最大値)

持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象に本剤150mgを1日2回反復経口投与したとき、定常状態のR406の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)](外国人データ)。

用法及び用量	例数	$t_{max,\ ss}$ (hr)	$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	AUC_{τ}[a)] (ng・hr/mL)
150mg 1日2回	12	2.17 (2.33)	810 (289)	5450 (2210)

平均値(標準偏差)

a) 10例

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

本剤は小腸で速やかに代謝された後、活性本体であるR406として

速やかに吸収される。健康被験者10例を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したときのR406の絶対的バイオアベイラビリティは54.6%であった[4](外国人データ)。ホスタマチニブの血漿中濃度はわずかであり、投与4時間後には検出されなかった[1]。

16.2.2 食事の影響

健康被験者28例を対象に、本剤150mgを食後(高脂肪/高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時と比べてR406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ1.23倍及び1.15倍であった[5](外国人データ)。

16.3 分布

R406のヒト血漿蛋白結合率は98.3%であった[6](*in vitro*)。精製ヒト血清アルブミン及び精製α_1-酸性糖蛋白に対する結合率はそれぞれ96.3%及び75.5%であった[6](*in vitro*)。R406は赤血球に分布し、血液／血漿中濃度比は2.6であった[6](*in vitro*)。健康被験者を対象に[^{14}C]R406 100μgを単回静脈内投与したとき、定常状態での分布容積(V_{ss})は256Lであった[4](外国人データ)。

16.4 代謝

本剤は小腸でアルカリホスファターゼにより活性本体であるR406に代謝される[6](*in vitro*)。R406は主にCYP3A4及びUDPグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)により代謝される[6](*in vitro*)。健康被験者6例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中では主にR406として存在し、R406の代謝物はわずかであった[7](外国人データ)。

16.5 排泄

健康被験者6例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与された放射能の19.3%が尿中に排出された。主にR406のN-グルクロン酸抱合体として存在し、R406の尿中排泄はわずかであった。残りの放射能(80.0%)は糞中に排泄され、主にR406及びR406のベンゼンジオール体として存在していた[7](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常者8例と比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は中等度の腎機能障害患者8例(Ccr：30以上50mL/min未満)でそれぞれ0.78倍及び0.58倍、血液透析を要する末期腎不全患者8例(透析後投与)でそれぞれ0.74倍及び0.62倍であった。また、末期腎不全患者に本剤150 mgを透析開始2時間前に単回経口投与したとき、透析により除去されたR406量は投与量の1%未満であった。非結合形R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は腎機能障害患者と腎機能正常者で同程度であった[8](外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常者8例と比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は軽度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類A)でそれぞれ0.71倍及び0.89倍、中等度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類B)でそれぞれ0.76倍及び0.87倍、重度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類C)でそれぞれ1.06倍及び0.84倍であった。重度の肝機能障害患者における非結合形R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、肝機能正常者と比べてそれぞれ1.7倍及び1.3倍であった[8](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール(経口剤：国内未承認)

健康被験者8例を対象に本剤80mg[注](単回投与)と強いCYP3A阻害剤であるケトコナゾール200mg(1日2回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ2.02倍及び1.37倍であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ0.25倍及び0.41倍であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 シンバスタチン

健康被験者21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP及びCYP3A基質であるシンバスタチン40mg(単回投与)を併用投与したとき、シンバスタチンを単独投与したときと比べて、シンバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.64倍及び2.13倍であり、シンバスタチン酸の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.66倍及び1.83倍であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ジゴキシン

健康被験者23例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とP-gp基質であるジゴキシン0.25mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、ジゴキシンを単独投与したときと比べて、ジゴキシンのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.37倍及び1.70倍であった[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ロスバスタチン

健康被験者21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP基質であるロスバスタチン20mg(単回投与)を併用投与したとき、ロスバスタチンを単独投与したときと比べて、ロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.96倍及び1.88倍であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 その他の薬剤

(1) 健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と中程度のCYP3A阻害剤であるベラパミル80mg(1日3回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.39倍及び1.06倍であった[9](外国人データ)。

(2) 健康被験者16例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP3A基質であるミダゾラム7.5mg(単回投与)を併用投与したとき、ミダゾラムを単独投与したときと比べて、ミダゾラムの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.25倍及び1.09倍であった[12](外国人データ)。

(3) 健康被験者33例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg、1日1回反復投与)を併用投与したとき、経口避妊薬を単独投与したときと比べて、エチニルエストラジオールのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.28倍及び1.34倍であり、レボノルゲストレルのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.05倍及び0.97倍であった[10](外国人データ)。

(4) 健康被験者28例を対象に本剤150mg(単回投与)とH_2受容体拮抗剤であるラニチジン150mg(単回投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ0.97倍及び0.98倍であった[5](外国人データ)。

(5) リウマチ患者12例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とOAT1/3の基質であるメトトレキサート5～25mg/週(単回投与)を併用投与したとき、メトトレキサートを単独投与したときと比べて、メトトレキサートのAUC_{0-48}及びC_{max}は、それぞれ1.12倍及び1.01倍であり、7-ヒドロキシメトトレキサートのAUC_{0-48}及びC_{max}は、それぞれ1.06倍及び1.06倍であった[13](外国人データ)。

(6) 健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とワルファリン25 mg(単回投与)を併用投与したとき、ワルファリンを単独投与したときと比べて、R-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び1.02倍であり、S-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.13倍及び0.99倍であった[10](外国人データ)。

(7) 健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP2C8基質であるピオグリタゾン30mg(単回投与)を併用投与したとき、ピオグリタゾンを単独投与したときと比べて、ピオグリタゾンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び0.83倍であり、ヒドロキシピオグリタゾンのAUC_{0-t}及びC_{max}は、それぞれ0.90倍及び0.91倍であった[14](外国人データ)。

(8) R406はUGT1A1、MATE1及びMATE2-Kに対し阻害作用を示した[6](*in vitro*)。[8.5、12.参照]

注)本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験(二重盲検期)

同意取得の6ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ又はIVIG製剤)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた20歳以上の慢性特発性血小板減少性

紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)34例(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、下表のとおりであり本剤群でプラセボ群と比較して高かった[15]。

副作用発現割合は、本剤群77.3%(17/22例)、プラセボ群8.3%(1/12例)であった。本剤群の主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)であった。中等度又は高度の出血関連の副作用は認められなかった。

	ホスタマチニブ群 N=22				プラセボ群 N=12			
	n	達成割合	95%信頼区間		n	達成割合	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
Stable platelet response達成	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0%	0.0%	26.5%
プラセボとの差	－	36.4%	3.1%	59.3%	－	－	－	－

17.1.2 国内第III相臨床試験(長期投与期)

上記の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者34例のうち、二重盲検期で本剤群に割り付けられた22例において長期投与時(最大52週間)の有効性及び安全性を評価した。血小板数の維持期間(血小板数が28日以上連続で50,000/μL以上を達成した最初の測定日から28日以上連続して血小板数が50,000/μL未満となった最初の測定日までの期間)の中央値は、309日(範囲：113～358日)であった[15]。副作用発現割合は、77.3%(17/22例)であった。主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)であった。

17.1.3 海外第III相検証試験(C788-047試験)

3ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)76例(本剤群51例、プラセボ群25例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、本剤群17.6%(9/51例)及びプラセボ群0%(0/25例)であり、プラセボ群と比較し本剤群で有意に高かった(P=0.0261、群間差(本剤－プラセボ)：17.6%、95%信頼区間：7.2%, 28.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群11.8%及びプラセボ群20.0%、重篤な出血関連事象は本剤群5.9%及びプラセボ群12.0%であった[16),17)]。

副作用発現割合は、本剤群76.5%(39/51例)及びプラセボ群28.0%(7/25例)であった。

17.1.4 海外第III相検証試験(C788-048試験)

3ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)74例(本剤群50例、プラセボ群24例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、本剤群18.0%(9/50例)及びプラセボ群4.2%(1/24例)であった(P=0.1519、群間差(本剤－プラセボ)：13.8%、95%信頼区間：0.5%, 27.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群8.0%及びプラセボ群12.5%、重篤な出血関連事象は本剤群4.0%及びプラセボ群8.3%であった[17),18)]。

副作用発現割合は、本剤群39.2%(20/51例[注)])及びプラセボ群26.1%(6/23例)であった。

注)プラセボ群に割り付けられ、誤って本剤が投与された1例について、安全性解析対象集団では本剤群として、ITT集団ではプラセボ群として解析された。

17.1.5 海外第III相長期継続投与試験

海外第III相検証試験(C788-047試験及びC788-048試験)から移行した上記の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者123例を対象に長期継続投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、57例が本剤の投与開始から12週以内に血小板数50,000/μL以上を達成し、血小板数維持期間(初めて血小板数が50,000/μL以上を達成した日から、4週以上間隔を空けた2回の来院で血小板数が50,000/μL未満となった最初の来院日までの期間)は127.0日(範囲：71～483日)であった。

副作用発現割合は54.5%(67/123例)であり、主な副作用は下痢24.4%(30/123例)及び高血圧10.6%(13/123例)であった[3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は生体内で活性本体であるR406に代謝され、脾臓チロシンキナーゼを阻害する。

R406は脾臓チロシンキナーゼを阻害することでマクロファージに発現するFcγ受容体を介したシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を軽減する[19)]。

また、B細胞に発現するB細胞受容体を介したシグナル伝達を抑制することで、B細胞の抗血小板抗体産生を抑制する可能性がある[19)]。

18.2 マクロファージに対する作用

ヒト初代培養マクロファージにおいて、R406は抗IgG抗体により誘導されるFcγ受容体シグナルの活性化を抑制した[19)](*in vitro*)。

18.3 B細胞に対する作用

ヒト初代培養B細胞において、R406は抗IgG抗体又は抗IgM抗体により誘導されるB細胞受容体シグナルの活性化を抑制した[19)](*in vitro*)。

18.4 ITPモデルに対する作用

マウスに抗血小板抗体を投与して作製したITPモデルにおいて、本剤は血小板数の減少を用量依存的に抑制した[19)]。

18.5 正常血小板機能に対する影響

血小板数が正常なマウスにおいて、R406は出血時間に影響を与えなかった[19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスタマチニブナトリウム水和物(Fostamatinib Sodium Hydrate)(JAN)

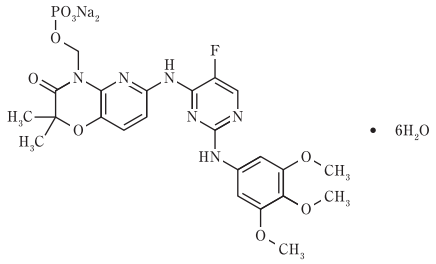
化学名：Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

分子式：$C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$

分子量：732.51

性状：白色の結晶性の粉末である。pH 1.2の水性緩衝液にほとんど溶けず、水に溶けにくく、メタノールにやや溶けやすい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、アルミピロー開封後はPTPシートの状態で保存すること。[14.1参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例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。

22. 包装

〈タバリス錠100mg〉

60錠[10錠(PTP)×6]

〈タバリス錠150mg〉

60錠[10錠(PTP)×6]

23. 主要文献

1)社内資料：白人及び日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.9)

2)社内資料：日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.10)

3)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第III相継続投与試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.27)

4)社内資料：バイオアベイラビリティ評価試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.1)

5)Flanagan T, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2017；73：185-195

6)社内資料：薬物動態試験(2022年12月23日承認、CTD 2.6.4)

7)Sweeny DJ, et al.：Drug Metab Dispos.2010；38：1166-1176

8)Martin P, et al.：Clin Ther. 2015；37：2823-2836

9)Martin P, et al.：Drugs R D.2016；16：81-92

10)Martin P, et al.：Drugs R D.2016；16：93-107

11)Martin P, et al.：Clin Ther.2015；37：2811-2822

12)社内資料：薬物相互作用試験(ミダゾラム)(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.14)

13)Baluom M, et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51：1310-1318

14)Martin P, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5：170-179

15)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の国内第III相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.23)

16)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験1(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.24)

17)社内資料：海外第III相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.3.2)

18)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験2(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.25)

19)社内資料：薬理試験(2022年12月23日承認、CTD 2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター

〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号

フリーダイヤル：0120-007-622

＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2024年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号

26.2 提携先

rigel

**2023年12月改訂（第10版、効能変更、用法及び用量変更）
*2023年８月改訂（第９版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

リツキサン®点滴静注100mg
リツキサン®点滴静注500mg
RITUXAN® Intravenous Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

*1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者[症状が悪化するおそれがある][1.6 参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

＊5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.6 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.7 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.9 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.10 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.11 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

5.12 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

＊＊5.13「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

＊＊6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m^{2}を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［1.2、7.8、11.1.1 参照］

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］

＊＊7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

＊7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.10 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.11 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

＊＊7.12 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

＊＊7.13 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等[2、3])を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.8、17.1.6 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4]。

**9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**(頻度不明)

AST上昇(8.7%)、ALT上昇(8.9%)、Al-P上昇(3.6%)、総ビリルビン上昇(3.4%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

****11.1.6 血球減少**

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(41.6%)、好中球減少(39.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

****11.1.7 感染症**(43.1%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

****11.1.10 心障害**(10.2%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

****11.1.11 腎障害**(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(0.8%)、BUN上昇(2.3%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

****11.1.13 血圧下降**(6.2%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
** 呼吸器	咽喉頭炎(26.5%)、鼻炎(16.6%)、口腔咽頭不快感(12.1%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
** 循環器	血圧上昇(12.5%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
** 消化器	悪心・嘔吐(16.3%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
** 過敏症	発熱(31.8%)、そう痒(14.6%)、発疹(14.2%)、悪寒(13.8%)、ほてり(10.0%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
** 全身状態	疼痛(26.8%)、倦怠感(16.6%)、虚脱感(15.9%)、頭痛(14.4%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
** 精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
** 血液・凝固	貧血(18.7%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
** その他	CRP上昇(14.4%)、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[5-8]。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[9](外国人データ)。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[10]。

(4) 難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された[11]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[13]。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15]。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[17]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD(n=8)

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD(n=15)

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD(n=12)

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

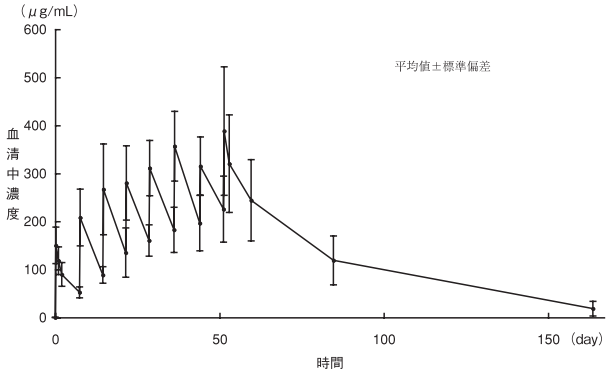


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

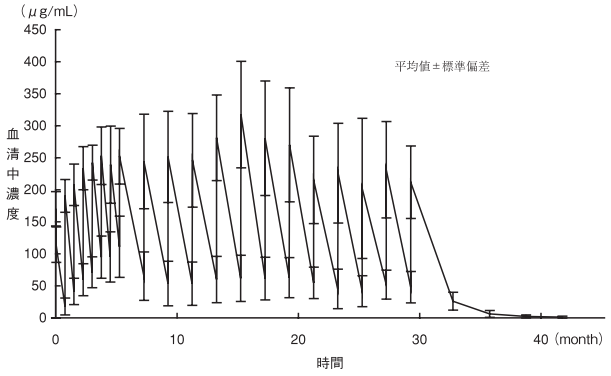


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

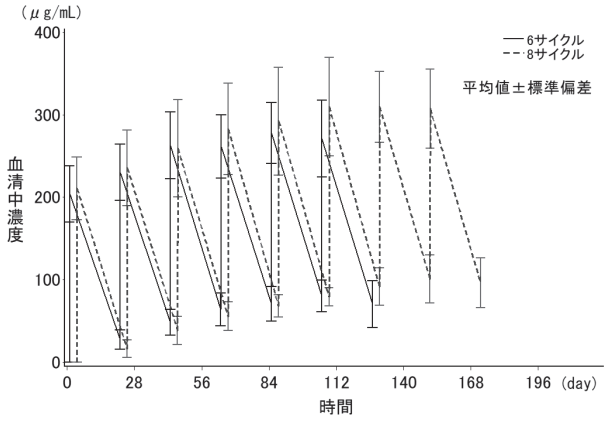


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-5

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m^2×1回 500mg/m^2×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD（n=5）

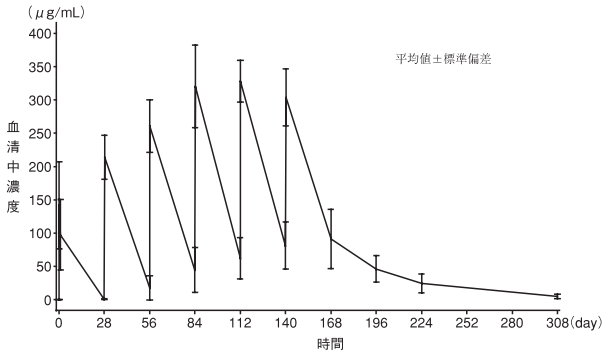


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m^2（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-6

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375mg/m^2（500mg/回）×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

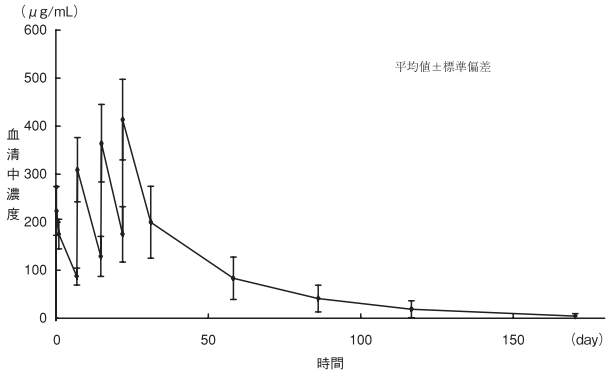


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-7

投与量（mg/m^2）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注1）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

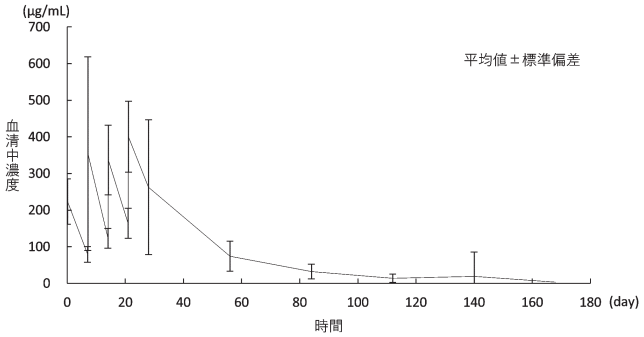


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注2）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

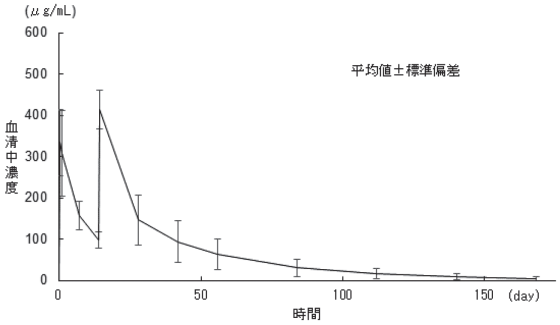


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.6 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m^{2}を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-9

投与量（mg/m^2）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

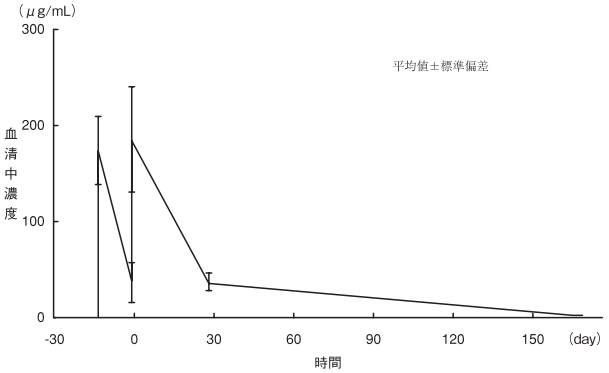


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

**16.1.7 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m^{2}を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m^{2}を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表16-10

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9[注3)]	115 ±61.8[注3)]	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3)n=12　　Mean±SD(2回：n=14、1回：n=6)

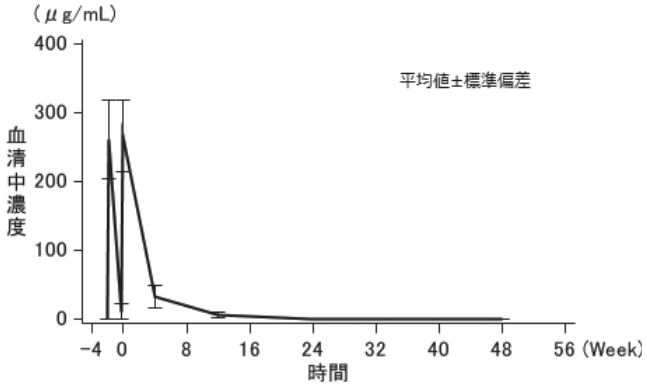


図16-9　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=14)

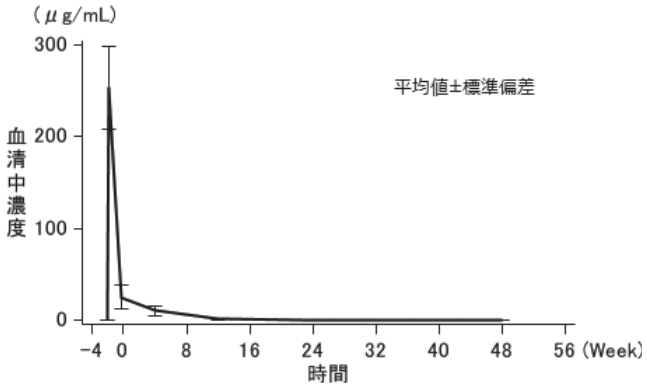


図16-10　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²[注4)]を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例($T_{1/2}$：21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[25)](外国人データ)。

注4)承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5、6)]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS(progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、そう痒(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、血液障害は以下のとおりであった[6)]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値(/μL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)] (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6、7)]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった[6)]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6)]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった[6)]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[6)]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった[6)]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[6)]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった[6)]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常

(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m^{2}を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[6]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[26]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

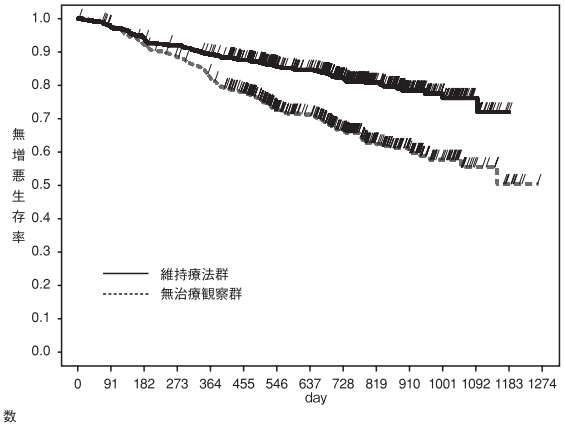


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった[26]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった[26]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[27]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)[27]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった[27]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった[27]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[6]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった[28]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった[29]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[28、30]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

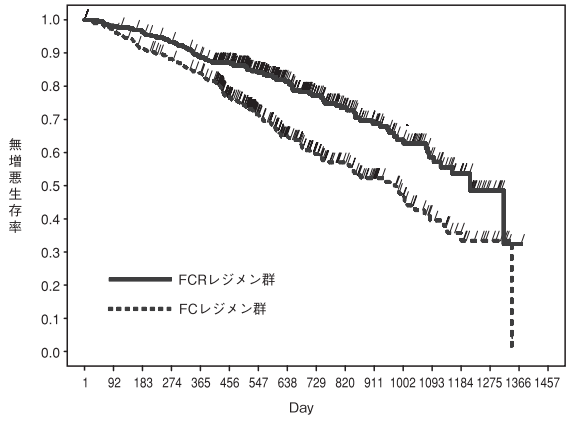


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった[30]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[28、31]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

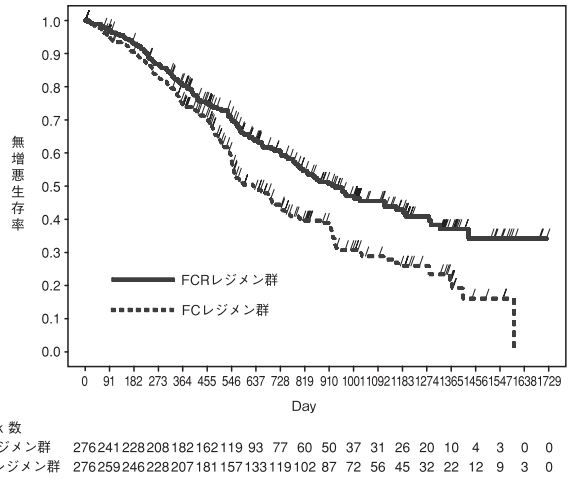


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった[31]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[32]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群)
完全寛解率[注5)] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6)] (-3%、24%)

注5)治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

注6)下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3%＞-20%)、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与[注7)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった[33、34]。

注7)本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注8)] (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8)登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

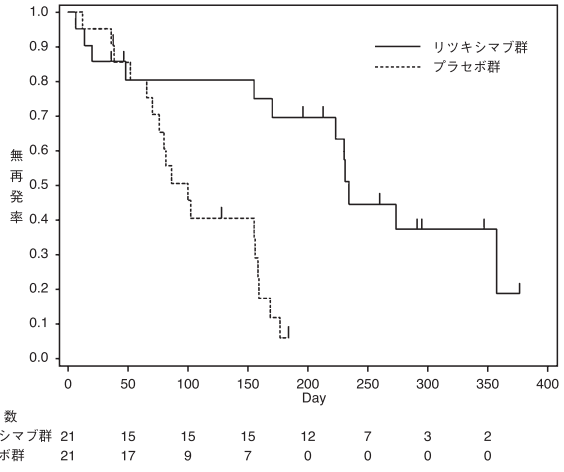


図17-4　無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[35]。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2(moderate)以上の全身性強皮症患者(%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外)を対象に、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与(第1クール)し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与(第2クール)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10)、注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[36]。

注9)アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10)第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11)罹病期間の中央値：52ヵ月(範囲：0～268ヵ月)。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注12)]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注12)][95%信頼区間] p値[注12)、注13)]	-8.4[-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析
mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)
平均値±標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差
注12)投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析)
注13)有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(42.3%)であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)であった。また、infusion reactionは1例に認められた[37、38)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合(寛解率)は以下のとおりであった[39)]。

注14)病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b)既存病変の拡大を認める。
注15)組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。
注16)併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。
注17)完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注18)]又は新たな紅斑[注19)]を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。
注18)水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。
注19)紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-12

	リツキシマブ群(20例)
投与24週時の寛解率[注20)] (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

full analysis set解析
Clopper-Pearson法により信頼区間を算出
注20)投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[40)]。

17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)

プレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注21)]を対象として、経口ステロイド併用下[注22)]で、「本剤[注23)]+ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ[注23)]+ミコフェノール酸　モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注24)]を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)は以下のとおりであった[41)]。

注21)組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。
注22)両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。
注23)本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。
注24)PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率[注25)]	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注26)] (95%信頼区間) p値[注27)]	30.80%(14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析[注28)]
注25)例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。
注26)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注27)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注28)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[42)]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注29)]で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[43、44)]。

注29)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析
NE(not estimable：評価不能)

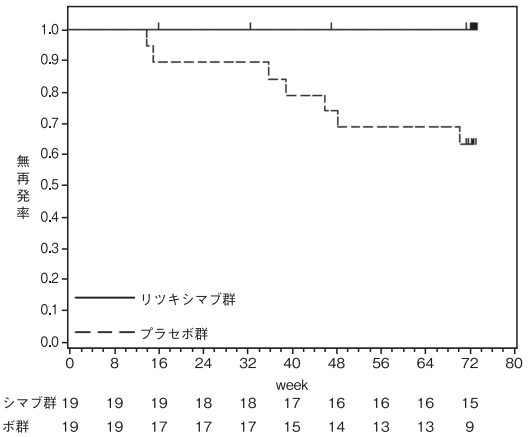


図17-5　無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[44)]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.10 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注30)]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[45)]。

注30)移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-15

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注31)]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
17	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）

per protocol set解析

注31）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[46、47)]。

17.1.11 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法[注32)]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[48)]。

注32）移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-16

例数	移植24週後時点の腎生着率[注33)]（95%信用区間）	移植48週後の抗体関連型拒絶反応無発現率[注34)]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
24	90.8%[注35)]（81.3%、95.6%）	81.8%[注36)]（59.7%、94.8%）	91.7%[注37)]（73.0%、99.0%）	100%（85.8%、100%）

full analysis set解析

注33）既報[49)]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38.5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注34）Banff分類2017により診断した[50)]。

注35）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注36）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注37）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染（25.0%）、下痢（16.7%）、嘔吐（12.5%）、貧血（12.5%）であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性（12.5%）、好中球数減少（8.3%）であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[51)]。

17.1.12 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m²[注38)]、500mg/回を1回[注38)]、又は本剤500mg/回と150mg/回[注38)]を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[52)]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（44.4%）、白血球数減少（22.2%）、尿路感染症（22.2%）であった[52)]。

注38）承認用量は375mg/m²である。

17.1.13 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²[注39)]、500mg/回[注39)]、300mg/回[注39)]又は100mg/回[注39)]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注39)]を2回投与し、観察期間[注40)]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[53)]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[53)]。

注39）承認用量は375mg/m²である。

注40）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

17.1.14 国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg（375mg/m²[注41)]、100mg/m²[注41)]、50mg/m²[注41)]、500mg/回[注41)]、300mg/回[注41)]）を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった[54)]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少（好中球数減少）であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[54)]。

注41）承認用量は375mg/m²である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.15 国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療[注42)]を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[55)]。

注42）ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-17

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率[注43)]（95%信頼区間）
25	76.0%（54.9%、90.6%）

full analysis set解析

注43）本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値（最悪値）以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感（25.0%）、上咽頭炎（10.7%）であり、臨床検査値異常は、血圧低下（3.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）、白血球数減少（3.6%）、好中球数減少（3.6%）であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[56)]。

17.1.16 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m²[注44)]、600mg/回[注44)]、660mg/回[注44)]を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例（20%）、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例（20%）であった[52)]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（40.0%）であった[52)]。

注44）承認用量は375mg/m²である。

17.1.17 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²[注45)]を1回又は132mg/m²[注45)]を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²[注45)]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間12日から7343日）を認めた[57)]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m²[注45)]を1回、368mg/m²又は383mg/m²[注45)]を2回投与し、小児1例に375mg/m²[注45)]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間121日から4599日）、3例で生存（期間121日から4599日）を認めた[58)]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²[注45)]を1回又は2回、小児1例に375mg/m²[注45)]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間27日から1727日）、4例で生存（期間27日から1727日）を認めた[59)]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/回[注45)]を1回投与し、1例で生着（期間45日から1284日）、4例で生存（期間1114日から2966日）を認めた[60)]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[57-60)]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[9)]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[61)]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[61)]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC_{50}(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた[62]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[63]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[61]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[64]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ(遺伝子組換え)
Rituximab(Genetical Recombination)(JAN)

分子量：144,510 Da(daltons)

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来($IgG1\kappa$)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用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。

22. 包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注500mg〉

50mL×1バイアル

**23. 主要文献

1) 日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020
2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
4) Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7(1)：e637
5) Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
6)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
7) Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
8) Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
9) 米国添付文書 2001
10)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
11)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
12)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
13)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
14)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3)
15)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
16)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.2)
17) Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
18)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
19)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
20)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
21)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
22)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
23)「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
24)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」(CTD 2.7.2.2.1)
25)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ. 吸収、分布、代謝、排泄)
26)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
27)「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
28)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
29)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
30)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
31)「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
32) Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
33)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
34)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験(RCRNS-01試験：中間解析)の概要」(社内資料)
35)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
36)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
37)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)
38)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
39)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
40)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
41)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
42)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
43)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2)
44)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
45)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
46)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
47)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
48)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.2)
49) Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
50) Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
51)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.4.2)
52) 江川ら.：移植. 2023；58：43-57
53) 江川ら.：移植. 2015；50：62-77
54) Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
55)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.2)
56)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.4.2)
57) Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
58) 縄田ら.：移植. 2021；56：43-52

59）芳川ら．：移植．2021；56：53-68
60）伊藤ら．：移植．2021；56：35-42
61）Reff ME，et al．：Blood．1994；83：435-445
62）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
63）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
64）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ．毒性）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ZENYAKU
全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

CHUGAI
Roche ロシュ グループ
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

＊＊2023年9月改訂（第4版、効能変更、用法・用量変更）
＊2023年1月改訂（第3版）
貯法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

CI

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品[注)]

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

ロミプレート®皮下注250μg調製用

Romiplate® for s.c. injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00437
販売開始	2011年4月

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

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用	
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg[注)] ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり0.72mLの注射用水に溶解した溶液0.5mL中に含まれるロミプロスチム（遺伝子組換え）は250μgである。	
添加剤	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	希塩酸	適量

注）本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから250μgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）
pH	5.0
浸透圧	約1（500μg/mL）

＊＊4．効能又は効果
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○再生不良性貧血

5．効能又は効果に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
〈再生不良性貧血〉
＊＊5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること[1)]。[17.1.4-17.1.6参照]

＊＊6．用法及び用量
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量1μg/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10μg/kgとする。
〈再生不良性貧血〉
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量10μg/kgを皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回20μg/kgとする。

7．用法及び用量に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL未満	1μg/kg増量する。
50,000/μL～200,000/μL	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/μL～400,000/μL	1μg/kg減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
〈再生不良性貧血〉
＊＊7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。

®登録商標

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休薬前の投与量が5μg/kg以下のときは、血小板数が50,000/μLまで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

＊＊7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。

3血球系統の改善の目安

血小板数	100,000/μL超 (既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超)
ヘモグロビン濃度	10g/dL超
好中球数	1,000/μL超

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に3血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること(休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

＊＊7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は､本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
・既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること。[9.1.2､11.1.3参照]

8.3 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]

8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

〈再生不良性貧血〉

＊＊8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある。[8.4参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある。[8.2､11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(18歳未満)を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので､観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 血栓症・血栓塞栓症[注)]

肺塞栓症(0.8%)､深部静脈血栓症(0.8%)､心筋梗塞(0.6%)､血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがある。[8.4参照]

注)発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。

＊＊11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)

骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]

11.1.3 出血(頻度不明)

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ピリピリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難､咳嗽､鼻出血

	10%以上	1～10%未満	1%未満
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、便秘
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、そう痒性皮疹、点状出血、多汗症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、筋骨格硬直
＊＊全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫、顔面腫脹を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、膣出血、動悸、フィブリンDダイマー増加

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水0.72mLにより溶解し、正確に測りとるために0.01mL又は0.1mL目盛り注射器等を用いる。注射用水以外のもので溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1バイアルあたり投与できる最大液量は0.5mLである。

本剤の含有量

1バイアル中の含量	注射用水0.72mLで溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	最終濃度
375μg	250μg/0.5mL	500μg/mL

14.1.2 バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は2分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

14.1.3 溶解後溶液は、室温(25℃)又は冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。

14.1.4 1バイアルから2回以上の薬液採取は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して必要量(mL)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μg)を「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量1μg/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は55μgである。これを溶解後溶液の最終濃度(500μg/mL)で割ると、患者に投与すべき必要量(mL)が算出される。この場合は、必要量は55(μg)/500(μg/mL)=0.11mLとなる。

14.2.2 1回当たり0.5mLを超える場合には、複数のバイアルから必要量(mL)を確保すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者[注)]では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある[2)]。

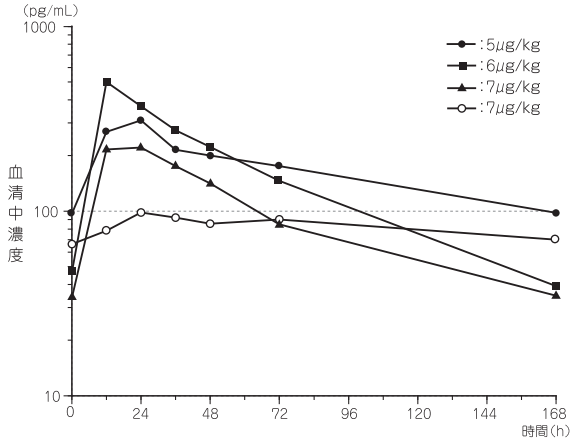
注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(4例)に本剤5～7μg/kgを週1回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移及び血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。



慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中濃度推移

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

投与量(μg/kg)	t_{max}(h)	C_{max}(pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$(pg・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
5	24	310	28500	116
6	12	501	27400	47.6
7	24	98.4	13900	−
7	24	221	16400	58.8

〈再生不良性貧血〉

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者(8例)に本剤10μg/kgを週1回4週間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4)]。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に反復皮下投与したときの投与4週目のロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

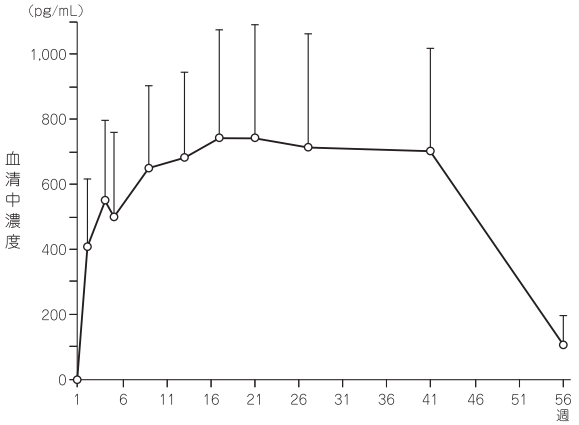
投与量(μg/kg)	例数	t_{max}(h)	C_{max}(pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$(pg・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
10	8	16.4 ±12.7	5810 ±3310	305000 ±175000	108.5 ±32.6

平均値±標準偏差

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対し、投与開始1～4週目に本剤10μg/kgを週1回皮下投与し、投与開始5～52週目に血小板反応及び血球数に応じて本剤5～20μg/kgを週1回皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移は以下のとおりであった[4)]。

本剤の投与量推移(μg/kg)

週	1～4	5	9	13	17	21	24	27	31	35	41
平均投与量	10.0	14.2	16.5	16.9	16.8	16.8	16.4	16.2	16.0	16.0	15.5



週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56[a)]
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

a)投与中止例は、本剤最終投与から4週間経過時の血清中濃度を用いた。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者におけるロミプロスチムの血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が30,000/μL未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象として、本剤を3μg/kgから投与開始した[注1)]。12週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応(投与第2～13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000/μL以上に増加すること)が認められた週数は、本剤群で9.5±3.3週(平均値±標準偏差)、プラセボ群で0.2±0.4週であり、本剤群で有意(P<0.0001)に高値であった[5)]。

副作用発現頻度は、本剤群で40.9%(9/22例)であった。主な副作用は、頭痛22.7%(5/22例)、疲労及び四肢痛 各9.1%(2/22例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有する患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者63例(本剤群42例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応(治療期間の最後の8週間のうち6週間以上で血小板数が50,000/μL以上であること)が認められた患者の割合は、本剤群で38.1%(16/42例)、プラセボ群で0%(0/21例)であり、本剤群で有意(P<0.0013)に高値であった[6)]。

副作用発現頻度は、本剤群で54.8%(23/42例)であった。主な副作用は、頭痛26.2%(11/42例)、筋痛16.7%(7/42例)、浮動性めまい及び疲労 各9.5%(4/42例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有さない患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者62例(本剤群41例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で61.0%(25/41例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、本剤群で有意(P<0.0001)に高値であった[6)]。

副作用発現頻度は、本剤群で26.2%(11/42例)であった。主な副作用は、頭痛11.9%(5/42例)、関節痛7.1%(3/42例)及び注射部位内出血4.8%(2/42例)であった。

注1)本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する承認された初回投与量は1μg/kgである。

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(既存治療で効果不十分な患者)

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者31例(日本人24例、韓国人7例)を対象として、本剤を10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時における血液学的反応率[95%信頼区間]は、83.9[66.3, 94.5]%であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善[注2)]を認めた患者の割合と定義した[7)]。

副作用発現頻度は、54.8%(17/31例)であった。主な副作用は、日本人では、頭痛及び筋痙縮 各16.7%(4/24例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、倦怠感及び四肢痛 各8.3%(2/24例)であった。なお、韓国人では、血小板数増加14.3%(1/7例)のみであった。[5.3参照]

注2)血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/μL以上増加したとき、又は血小板数が10,000/μL以上でありベースラインから100%以上増加したとき、又は8週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度	9g/dL未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少(8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少)。
好中球数	500/μL未満の被験者の好中球数が100%以上増加したとき、又は、好中球数が1,000/μL未満の被験者の好中球数が500/μL以上増加したとき。

＊＊17.1.5 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相3剤併用試験(シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の成人再生不良性貧血患者17例(日本人9例、韓国人7例、台湾人1例)に抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率[注3)] [95%信頼区間]は76.5[50.10, 93.19]%であった[8)]。

副作用発現頻度は、29.4%(5/17例)であった。認められた副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加11.8%(2/17例)、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腫瘍マーカー上昇、レチクリン増加及び関節痛 各5.9%(1/17例)であった。[5.3、7.5参照]

＊＊17.1.6 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相2剤併用試験(シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の成人再生不良性貧血患者24例(日本人9例、韓国人15例)にシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率[注3)] [95%信頼区間]は41.7[22.11, 63.36]%であった[9)]。

副作用発現頻度は、12.5%(3/24例)であった。認められた副作用は、悪心、肝機能検査異常、凝固検査異常及び浮動性めまい 各4.2%(1/24例)であった。[5.3、7.5参照]

注3)奏効率の定義

以下の基準で部分奏効以上の被験者割合

完全奏効	以下のすべての基準を満たす ヘモグロビン濃度　10g/dL以上 好中球数　1,000/μL以上 血小板数　100,000/μL以上
部分奏効	重症又は最重症の場合： 血小板輸血及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち2つ以上を満たす 好中球数　500/μL以上 血小板数　20,000/μL以上 網赤血球数　20,000/μL以上 輸血を要する非重症の場合：血小板輸血及び赤血球輸血非依存
反応なし	上記の基準を満たさない

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。また、本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることで、巨核球系前駆細胞の増殖及び分化を促進する。

さらに、骨髄造血幹細胞及び造血前駆細胞に作用し、これらの細胞の増殖及び分化を促進する。

18.2 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用(血小板数の増加)を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また、血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈するW/BF1系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した[10)]。さらに、化学療法剤／放射線により多系統の骨髄不全を惹起した骨髄抑制マウスへの皮下投与により、血小板数及び赤血球数の減少に対して改善作用を示した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

ロミプロスチム（遺伝子組換え）
（Romiplostim（Genetical Recombination））

分子量

59,085

本質

ロミプロスチム（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えFc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228番目はヒトIgG1のFc領域、また229～269番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

21.2 国内での治験症例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。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）再生不良性貧血診療の参照ガイド（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班）
2）米国添付文書
3）社内資料：日本人成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13）
4）社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における血清中濃度及び薬物動態パラメータ
5）Shirasugi Y，et al.：Int J Hematol. 2011; 94: 71-80
6）Kuter DJ，et al.：Lancet. 2008; 371: 395-403
7）社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2）
＊＊8）社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（3剤併用）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1）
＊＊9）社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（2剤併用）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2）
10）社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2）
11）McElroy PL，et al.：Exp Hematol. 2015; 43: 479-487

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

＊2023年12月改訂（第1版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存

有効期間：3年

	12.5mg	25mg
承認番号	22200AMX00960000	22200AMX00961000
販売開始	2010年12月	2010年12月

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬
エルトロンボパグ オラミン錠

レボレード®錠12.5mg
レボレード®錠25mg
REVOLADE® Tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

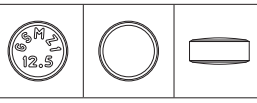
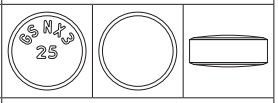
NOVARTIS

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

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
有効成分	1錠中エルトロンボパグ オラミン15.9mg（エルトロンボパグとして12.5mg）	1錠中エルトロンボパグ オラミン31.9mg（エルトロンボパグとして25mg）
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80	

3.2 製剤の性状

販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
性状	白色円形のフィルムコーティング錠	白色円形のフィルムコーティング錠
外形		
識別コード	GSMZ1 12.5	GSNX3 25
大きさ（約）	直径：7.9mm　厚さ：3.5mm 質量：184mg	直径：10.3mm　厚さ：4.2mm 質量：364mg

4．効能又は効果
○**慢性特発性血小板減少性紫斑病**
○**再生不良性貧血**

5．効能又は効果に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
〈再生不良性貧血〉
5.3 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。［17.1.4-17.1.6参照］

6．用法及び用量
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量12.5mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は50mgとする。
＊**〈再生不良性貧血〉**
抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして75mgを1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして37.5mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
既存治療で効果不十分な場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量25mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は100mgとする。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので、食事の前後2時間を避けて空腹時に服用すること。［16.2.1参照］
7.2 制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。［10.2、16.2.1、16.7.1参照］
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
7.3 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記7.3.1-7.3.7を参照の上、調節すること。本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を、血小板数が安定する（血小板数50,000/μL以上が少なくとも4週間）までは毎週、安定した後は毎月検査することが望ましい。
7.3.1 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
7.3.2 本剤の効果は、通常1～2週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも2週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも3週間は同一用量を維持すること。
7.3.3 血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
7.3.4 血小板数が50,000/μL～200,000/μLの場合には、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
7.3.5 血小板数が200,000/μL～400,000/μLの場合には本剤を減量すること。
7.3.6 血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。この場合血小板数の測定は週に2回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が150,000/μLまで減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で投与を再開すること。
7.3.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
7.4 本剤を1日50mg、4週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

®登録商標

〈再生不良性貧血〉

＊**7.5** 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記7.6、7.6.1-7.6.4、7.7、7.7.1-7.7.4を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25mg/日（抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の6歳以上12歳未満の小児は12.5mg/日）ずつとする。用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

7.6 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合

7.6.1 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の電子添文を熟読すること。

7.6.2 血小板数が200,000/μLを超えた場合には本剤の減量を考慮すること。

7.6.3 血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が200,000/μL未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

7.6.4 本剤を26週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

7.7 既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

7.7.1 血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。

7.7.2 血小板数が100,000/μL～200,000/μLの場合には減量を考慮すること。

7.7.3 血小板数が200,000/μLを超えた場合には少なくとも1週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が50,000/μL未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

7.7.4 本剤を16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

7.8 3血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で血小板数50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン値10g/dLを超える、好中球数1,000/μLを超える）が8週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に8週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数30,000/μL未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/μL未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び用量調節時は2週間毎、用量の変更がなければ1ヵ月毎に肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を実施すること。[11.1.1参照]

8.3 血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意すること。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるので、観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮する等注意すること。[11.1.2参照]

8.4 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下し、出血を生じることがあるので、本剤の投与中止後4週間程度は頻回に血小板数を測定すること。[11.1.3参照]

8.5 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には末梢血塗抹標本検査を行い、細胞の形態学的異常を確認すること。また、本剤の投与中は、毎月白血球分画を含む全血球計算を検査し、未熟細胞又は異型細胞が観察された場合には、末梢血塗抹標本検査を行い、形態学的異常（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等）の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検（染色による骨髄線維化の評価等）の実施を考慮すること。[11.1.4参照]

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

8.7 げっ歯類を用いた毒性試験において、白内障がみられた。また、臨床試験において白内障が報告されているので、白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい。

〈再生不良性貧血〉

8.8 重症再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が認められた例や骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血球計算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査（染色体異常の評価を含む）の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

血小板数の推移に加えて安全性についても慎重に観察すること。腎機能障害患者を対象に有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加する可能性がある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胎児の血小板への影響は不明である。動物試験（ラット）において母体毒性用量で胚致死、胎児体重の低値及び低頻度の頸肋（変異）の増加が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。

9.7 小児等

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊〈再生不良性貧血〉

9.7.2 免疫抑制療法で未治療の低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。既存治療で効果不十分の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.6参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン [16.7.2参照]	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある[1)]。 ロスバスタチンの減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性がある。
制酸剤 乳製品 多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等 [7.2、16.2.1、16.7.1参照]	同時に服用すると本剤の吸収が著しく妨げられることがあるので、本剤投与の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること[2,3)]。	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。
ロピナビル・リトナビル配合剤 [16.7.3参照]	本剤のAUCが減少したとの報告があるので[4)]、ロピナビル・リトナビル配合剤と併用する場合には、注意すること。	機序は不明であるが、ロピナビル・リトナビル配合剤が本剤の代謝酵素を誘導する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン［16.7.4参照］	本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告がある[5]。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある[6]。シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。	機序は不明である。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

AST（3.3%）、ALT（16.7%）、ALP（5.6%）、ビリルビン（25.6%）の増加等があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）、一過性脳虚血発作（1.1%）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3参照］

11.1.3 出血（頻度不明）

［8.4参照］

11.1.4 骨髄線維化（頻度不明）

［8.5参照］

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
＊消化器	悪心、腹痛、嘔吐	下痢、口内乾燥
＊皮膚	発疹、皮膚変色	脱毛症
＊筋骨格	筋肉痛、四肢痛	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
＊感染症	—	咽頭炎、尿路感染
＊その他	頭痛、疲労、浮動性めまい、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	—

12．臨床検査結果に及ぼす影響

エルトロンボパグは赤～褐色であるため、臨床検査に影響を及ぼす可能性がある。本剤を投与された患者において、血清の変色や総ビリルビン及びクレアチニン検査に影響が認められたとの報告がある。

13．過量投与

13.1 症状

本剤5,000mgを過量投与した症例では、軽度の発疹、一過性の徐脈、疲労、AST及びALT上昇が報告され、血小板数は929,000/μLまで増加した。

13.2 処置

吸収を抑えるために、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム等の多価陽イオンを含有する製剤の経口投与を考慮すること。また、血小板数の検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもたず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤25、50あるいは75mgを空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後3～4時間（中央値）で最高血漿中濃度（Cmax）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（Cmax及びAUC）は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約7日で定常状態に達すると考えられた。表-1に薬物動態パラメータを示した[7,8]。

表-1　健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	AUC[a]（μg・hr/mL）	tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	CL/F（L/hr）
単回投与						
25	10	3.56±1.13	55.4±23.2	3.0（2.0-5.0）	29.6±5.0	0.534±0.256
50	10	6.44±2.14	106.6±32.4	3.0（1.5-5.0）	31.0±5.9	0.525±0.218
75	10	8.39±2.84	134.9±37.4	3.0（2.0-6.0）	32.4±7.6	0.604±0.201
反復投与						
25	10	4.83±1.17	58.9±18.4	3.0（1.5-5.0）	39.7±3.2	0.478±0.196
50	9	10.6±2.38	133.8±33.6	4.0（2.0-5.0）	51.3±12.2	0.396±0.102
75	10	12.78±2.84	164.2±35.5	4.0（2.0-5.0）	47.8±11.5	0.476±0.102

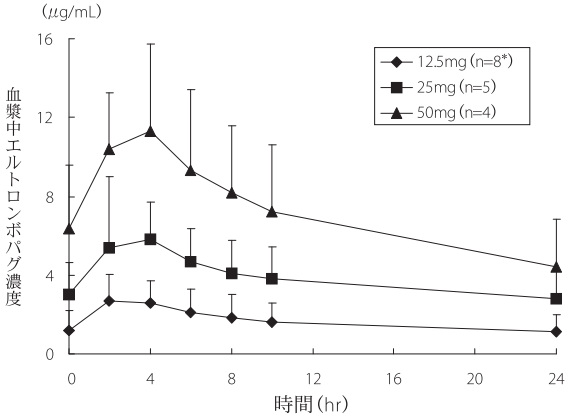
算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）単回投与：$AUC_{0-\infty}$、反復投与：$AUC_{0-\tau}$

日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤12.5、25あるいは50mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1に示した[9,10]。

表-2　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$（μg・hr/mL）	$t_{1/2}$[b]（hr）
12.5	8	2.99±1.25	3.19（2.00-4.17）	41.64±24.36[a]	19.5±7.16[a]
25	5	6.78±2.62	4.00（2.00-4.00）	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97（1.92-4.17）	171.6±75.24	18.2±4.94

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n＝7　b）24時間までのポイントから算出のため、参考値



*：24時間のポイントのみ　n＝7

図-1　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における血漿中エルトロンボパグ濃度推移（平均値±標準偏差）

なお、日本人及び外国人の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、エルトロンボパグの$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者（主に白人）と比較して、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値を示した。また、日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約85%高値を示した[11,12]。

母集団薬物動態解析の結果、女性特発性血小板減少性紫斑病患者における$AUC_{0-\tau}$は、男性に比べて約50%高かった。また、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[11]。

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤25mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-3に示した[6]。

表-3　日本人再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$[a]（μg・hr/mL）
25	5	6.41±4.20	2.00（1.90-7.58）	99.20±119.0

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n＝3

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤50mgを、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事（カルシウム427mg含有）とともに単回経口投与した時、空腹時に比べて$AUC_{0-\infty}$は59%、Cmaxは65%低下した。また、本剤75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い（50mg未満）食事とともに投与した時、いずれもエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxに影響を与えなかった[2]（外国人データ）。

（参考）

健康成人にエルトロンボパグの経口懸濁液用粉末（以下、PfOS）製剤25mg（国内未承認）を高カルシウム食（カルシウム約448mg）摂取2時間前に単回投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下した。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下した[3]（外国人データ）。［7.1、7.2、10.2参照］

16.3 分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2～100μg/mLの濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。

本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質（Pgp）及びOATP1B1の基質ではないことが確認された。また、本剤は*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害（IC_{50}値：いずれも約2.7μM）した。

16.4 代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ24.8μM（11μg/mL）及び20.2μM（8.9μg/mL）であった[13]。

健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった[14]（外国人データ）。

本剤は*in vitro*試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7及びUGT2B15の活性を阻害（IC_{50}値：3.0～33μM）した[13]。

健康成人男性に本剤の^{14}C-標識体75mgを経口投与した時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝された（外国人データ）。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた[13]。

16.5 排泄

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の^{14}C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で投与量の30.7%が尿中に、投与量の58.9%が糞中に排泄された。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は認められず、糞中には投与量の約20%が未変化体として排泄された[15]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎機能障害患者（CLcr：50～80mL/min）で32%、中等度の腎機能障害患者（CLcr：30～49mL/min）で36%、重度の腎機能障害患者（CLcr：30mL/min未満）で60%低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎機能障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に32.65～99.32、22.54～83.51、21.10～109.95、3.44～117.54μg・hr/mLとばらつきが大きかった[16,17]（外国人データ）。［9.2参照］

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5～6）で41%、中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：7～9）で93%、重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：10以上）で80%高かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の肝機能障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51μg・hr/mLとばらつきが大きかった[16,17]（外国人データ）。［9.3参照］

＊16.6.3 小児等

免疫抑制療法で未治療の日本人小児再生不良性貧血患者に、抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンとの併用において6歳以上12歳未満の患者に本剤37.5mgを、12歳以上18歳未満の患者に本剤75mgを投与した時のエルトロンボパグの定常状態における薬物動態パラメータを表-4に示した[18]。

表-4　日本人小児再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

年齢	投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$（μg・hr/mL）
6歳以上12歳未満[a]	37.5	3	17.7±8.36	3.93（1.87-3.95）	352±194
12歳以上18歳未満[b]	75	2	42.3（40.6,44.0）	3.06（2.12,4.00）	713（705,721）

a）算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
b）算術平均値（個別値）、tmaxは中央値（個別値）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人に、本剤75mgと多価陽イオン（水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウム）を含む制酸剤を単回併用投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはともに約70%低下した[2]（外国人データ）。［7.2、10.2参照］

16.7.2 ロスバスタチン

健康成人に本剤75mg投与の定常状態時に、OATP1B1及びBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$は55%、Cmaxは103%増加した（n＝39）。層別解析の結果、アジア人では、$AUC_{0-\infty}$は32%、Cmaxは61%増加した（n＝21）。なお、ロスバスタチンは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[1]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ロピナビル/リトナビル配合剤

健康成人にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤1日2回反復投与時に、本剤100mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$は17%低下した（n＝40）[4]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 シクロスポリン

健康成人に本剤50mg単回投与時に、シクロスポリン200mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ18%及び25%低下した（n＝37及びn＝39）。また、シクロスポリン600mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ24%及び39%低下した（n＝33及びn＝37）[5]（外国人データ）。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に本剤50mgを1日1回反復投与した時のエルトロンボパグのトラフ値（平均値）は、シクロスポリン非併用患者（n＝12）と比べてシクロスポリン25～250mgを1日2回反復併用投与した患者で73%高値を示した（n＝8）[6]（日本人データ）。［10.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第II/III相試験

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）23例を対象として、二重盲検下で本剤

12.5又は25mgを1日1回空腹時に、7週間投与した。投与は12.5mgから開始し、投与3週目の血小板数に応じて25mgに用量調節した。その結果、投与6週目における本剤の有効率（血小板数が50,000/μL以上、400,000/μL以下に増加した患者の割合［95%信頼区間］）は60%［32.29,83.66］であり、プラセボ（0%［0.00,36.94］）に比べて明らかな血小板数増加効果が認められた。

二重盲検期終了後は、本剤の投与期間が26週間になるように本剤を継続投与した。用量は血小板数に応じて12.5、25又は50mgに調節した。その結果、投与5週目から26週目までの血小板数（中央値）は50,000/μLを超えて推移し、血小板数の増加に伴い出血症状が改善した（図-1、2）[9,10]。

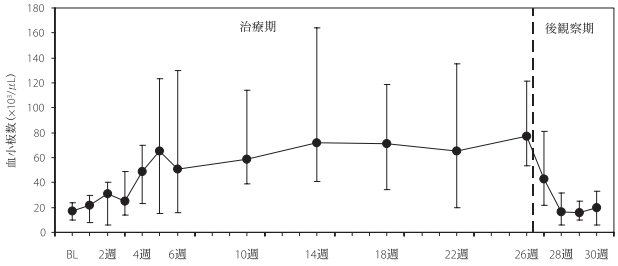


図-1　血小板数（中央値）の推移：TRA108109試験
Bars represent the 25th and 75th percentiles

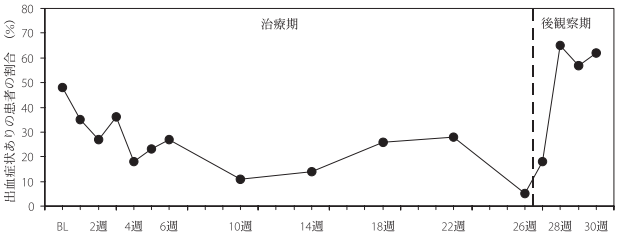


図-2　出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

副作用発現頻度は本剤投与群で48%（11/23例）であった。主な副作用は、疲労、ALT増加、血小板数増加、低カリウム血症各9%（2/23例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。用量は血小板数に応じて12.5～50mgに調節し、19例中10例では異なる用量の組み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は833.0日（範囲：301～981日）であった（最終報告時）[19,20]。

国内長期継続投与試験に移行した26%（5/19例）に副作用が報告された。主な副作用は、白内障、胸痛各11%（2/19例）であった（最終報告時）。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）197例を対象として、本剤25、50又は75mgを1日1回空腹時に、26週間投与する二重盲検試験を実施した（本剤135例、プラセボ62例）。投与は50mgから開始し、血小板数に応じて25、50又は75mgに用量調節した。その結果、本剤群のプラセボ群に対する血小板数増加効果のオッズ比［99%信頼区間］は8.2［3.59,18.73］であり、有意に高かった（p〈0.001）。また、本剤群の血小板数（中央値）は、投与1週目より増加し、投与2～26週目まで50,000/μLを超えて推移した（図-4）。本剤投与により出血症状（WHO Bleeding Scaleを用いて評価、Grade2～4）が認められた患者の割合について、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比［95%信頼区間］は0.35［0.19,0.64］であり、本剤群の方が有意に低下した（p＜0.001）[21,22]。

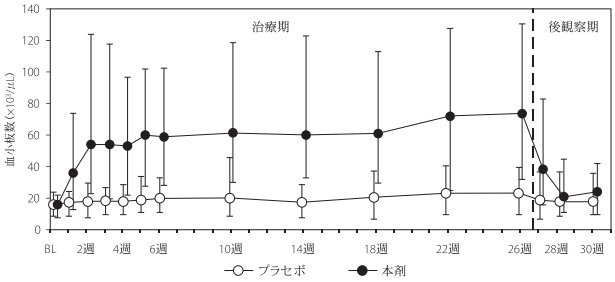


図-3　血小板数（中央値）の推移

副作用発現頻度は、本剤投与群で37%（50/135例）であった。主な副作用は、頭痛11%（15/135例）、ALT増加4%（6/135例）、悪心4%（6/135例）、白内障4%（5/135例）、下痢3%（4/135例）であった。

（本剤の国内承認用量は12.5～50mgを1日1回投与である。）

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者（中等症以上）10例を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリンに本剤を併用投与した。抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始後、15日目から初回投与量として本剤75mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ減量した。その結果、投与26週時の奏効率［95%信頼区間］は70.0%［34.8,93.3］であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した[23]。

副作用発現頻度は50.0%（5/10例）であった。主な副作用は、筋肉痛30.0%（3/10例）、血中ビリルビン増加、悪心各20.0%（2/10例）であった。［5.3参照］

17.1.5 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない再生不良性貧血患者（中等症以上）21例を対象として、初回投与量として本剤25mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ、最大100mg/日まで用量調節した。その結果、投与26週時における血液学的反応率［95%信頼区間］は、47.6%［25.7,70.2］であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善［血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当］を認めた患者の割合と定義した。投与継続により血球系統（血小板、赤血球及び好中球）の更なる改善を認め、投与26週時で2系統に改善を認めた4例では投与52週時には3系統が改善した[6]。

副作用発現頻度は57.1%（12/21例）であった。主な副作用は、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症、発疹が各9.5%（2/21例）であった。［5.3参照］

＊17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験（成人、小児）

免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人再生不良性貧血患者（重症以上）36例（日本人小児5例を含む）を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始日より本剤を併用投与した。初回投与量として本剤75mg（6歳以上12歳未満の患者には本剤37.5mg）を1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ（6歳以上12歳未満の患者では12.5mgずつ）減量した。その結果、投与26週時の完全奏効率［95%信頼区間］、奏効率［95%信頼区間］は16.7%［6.4,32.8］、77.8%［60.8,89.9］であった。また、日本人小児5例における投与26週時の完全奏効率［95%信頼区間］、奏効率［95%信頼区間］は20.0%［0.5,71.6］、80.0%［28.4,99.5］であった。なお、完全奏効率は完全奏効［好中球数が>1,000/μL、血小板数が>100,000/μL、ヘモ

グロビン値が>10g/dLのすべてを満たす］が得られた患者の割合、奏効率は完全奏効又は部分奏効［好中球数が≥500/μL、血小板数が≥20,000/μL、網赤血球数が≥20,000/μLのうち2項目以上を満たすが、完全奏効の基準には不十分である］の基準を満たした患者の割合と定義した。
副作用発現頻度は83.3%（30/36例）であった。主な副作用は、ALT増加、高ビリルビン血症が各30.6%（11/36例）、γ－GTP増加が19.4%（7/36例）であった。また、日本人小児5例の副作用発現頻度は80.0%（4/5例）であった。主な副作用はALT増加40.0%（2/5例）であった[18]。
［5.3、9.7.2参照］

18．薬効薬理

〈効能共通〉

18.1 作用機序

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる[24]。

18.2 血小板産生促進作用

18.2.1 *In vitro*において、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髄前駆細胞の巨核球への分化を誘導した[24]。

18.2.2 チンパンジーへの5日間経口投与により、最終投与の6～10日後に血小板数は約2倍に増加した[24]。

18.3 正常血小板機能に及ぼす影響

ヒト正常血小板においてアデノシン二リン酸誘発の血小板凝集に影響を及ぼさず、P-セレクチンの発現を誘導しなかった[25]。

〈再生不良性貧血〉

18.4 造血促進作用

*In vitro*及び*in vivo*において、ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加した[26]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エルトロンボパグ　オラミン（Eltrombopag Olamine）

化学名

3'-｛(2*Z*)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene]hydrazino｝-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

分子式

$C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$

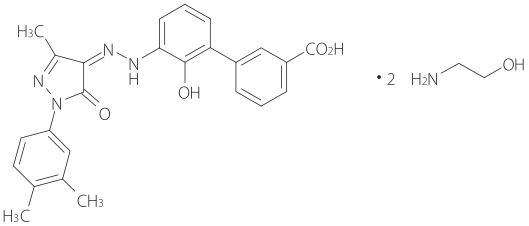
分子量

564.63

性状

赤色～褐色の粉末

化学構造式



分配係数（log P）

4.05

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈レボレード錠12.5mg〉

70錠［7錠（両面アルミニウムPTP）×10］

〈レボレード錠25mg〉

70錠［7錠（両面アルミニウムPTP）×10］

23．主要文献

1）Allred,A.J.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol. 2011; 72（2）: 321-329 ［20152521］
2）Williams,D.D.et al.：Clin.Ther. 2009; 31（4）: 764-776 ［20152327］
3）Wire,M.B.et al.：Clin.Ther. 2012; 34（3）: 699-709 ［20152652］
4）Wire,M.B.et al.：Antimicrob.Agents Chemother. 2012; 56（6）: 2846-2851 ［20152670］
5）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.2-2.1.1） ［20160747］
6）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20170501］
7）Shida,Y.et al.：臨床薬理2011; 42（1）: 11-20 ［20154538］
8）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（TRA104603試験,TRA105580試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1, 2.7.2.2.2.1.2） ［20160020］
9）Tomiyama,Y.et al.：J.Thromb.Haemost.2012; 10（5）: 799-806 ［20152644］
10）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.3.3.2.1.1, 2.7.3.3.2.1.2, 2.7.4.2.1.1.3.1.1） ［20155833］
11）Gibiansky,E.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2011; 51（6）: 842-856 ［20152522］
12）社内資料：母集団薬物動態解析（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3.2.1.2, 2.7.2.3.3） ［20160021］
13）社内資料：代謝（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.1, 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.2.2.4.2） ［20160022］
14）Jenkins,J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol. 2010; 66（1）: 67-76 ［20152334］
15）社内資料：排泄（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.5） ［20160023］
16）Bauman,J.W.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2011; 51（5）: 739-750 ［20152523］
17）社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.3） ［20160024］
＊18）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（ETB115G2201試験）（2023年12月22日承認、CTD2.5.4.2.2, 2.7.4.7付録-Table 7-3, 2.7.6.4.2.1） ［20230108］
19）Katsutani,S.et al.：Int.J.Hematol. 2013; 98（3）: 323-330 ［20152700］
20）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433試験） ［20155834］
21）Cheng,G.et al.：Lancet 2011; 377（9763）:393-402 Department of Error：Lancet. 2011; 377（9763）: 382 ［20152366］
22）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537試験；RAISE試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.4.7付録-表2.7.4.7-5, 2.7.6-TRA102537試験） ［20155835］
23）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.6-4.2.2） ［20170502］
24）Erickson-Miller,C.L.et al.：Stem Cells 2009; 27（2）: 424-430 ［20152326］
25）Erhardt,J.A.et al.：Exp.Hematol. 2009; 37（9）; 1030-1037 ［20152344］
26）Sun,H.et al.：Stem Cell Res. 2012; 9（2）: 77-86 ［20170519］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1



0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

(07)

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

**202x 年 X 月改訂（第 X 版、効能変更、用法変更）
*2023 年 12 月改訂（第 8 版）

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
876399

抗 FcRn 抗体フラグメント製剤
エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

ウィフガート®点滴静注 400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg
Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

承認番号	30400AMX00013000
販売開始	2022 年 5 月

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24 箇月
注)注意―医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤 1 バイアル（20.0mL）中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート 80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性　　状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8（対生理食塩液比）

**4. 効能又は効果

〇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）
〇慢性特発性血小板減少性紫斑病

** 5. 効能又は効果に関連する注意

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞
以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

** 6. 用法及び用量

＜全身型重症筋無力症＞
通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞
通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。週 1 回投与で開始し、投与開始後 4 週以降は血小板数及び臨床症状に基づき 2 週に 1 回投与に調節することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜全身型重症筋無力症＞
7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。
＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞
7.3 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。
7.4 投与開始後 4 週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週 1 回測定し、その後は血小板数反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。
7.5 投与頻度は、下表を参照の上、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。[8.3 参照]

血小板数	調節方法
30,000/μL 未満になった場合	2 週に 1 回投与の場合、週 1 回投与に変更する。
30,000/μL 以上 100,000/μL 未満で安定した場合	2 週に 1 回投与の場合、患者の状態に応じて週 1 回投与に変更することを考慮する。
100,000/μL 以上で安定した場合	週 1 回投与の場合、2 週に 1 回投与に変更する。
400,000/μL 以上に達した場合	投与を中断する。血小板数測定を継続し、血小板数 150,000 /μL 以下まで減少したら、本剤投与を 2 週に 1 回で再開する。

7.6 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床

上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数の増加が期待できないと考えられる場合には、遅くとも投与開始後 12 週までに本剤投与の中止を検討すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4 週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.1 本剤の投与により、血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1 参照]

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

** **8.2** 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

** **8.3** 血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 *

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＜効能共通＞

9.1.1 感染症のある患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

** **9.1.3 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者**

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度（eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照] *

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え））		
抗 FcRn モノクローナル抗体製剤（ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え））	本剤又は抗 FcRn モノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。 抗 FcRn モノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含む FcRn に結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から 2 週間以降にワクチンを投与するこ	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。

	とが望ましい。	
＊ 生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 感染症

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。感染症は全身型重症筋無力症患者で 6.8%、特発性血小板減少性紫斑病患者で 1.6%みられた。［8.1、9.1.1 参照］

＊ 11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

＊ 11.1.3 Infusion reaction（頻度不明）

異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		帯状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

- 患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）[注)] ×10mg/kg（体重あたりの投与量）
- 本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）/20mg/mL（本剤の濃度）
- 必要なバイアル数＝本剤の必要量（mL）/20mL（1 バイアルの容量）
- 必要な日局生理食塩液の量
  ＜体重 96kg 以下の場合＞
  （100mL 又は 125mL）－本剤の必要量（mL）
  ＜体重 96kg を超える場合＞
  125mL－本剤の必要量（mL）

注）体重が 120kg を超える場合は 120kg として計算する。

14.1.2 調製方法

(1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。
(2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
(3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
(4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。
(5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が 100mL 又は 125mL になるようにする。
(6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

14.2.3 孔径 0.2μm のメンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液 100mL 又は 125mL を 1 時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後 4 時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2～8℃で、8 時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

＜全身型重症筋無力症＞

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤が投与され抗体が測定された 83 例のうち、本剤に対する抗体が 17 例（20.5%）、中和抗体が 6 例（7.2%）に認められた [1)]。

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801)において、本剤が投与され、抗体が測定された 85 例のうち、本剤に対する抗体が 3 例（3.5%）、中和抗体が 1 例（1.2%）に認められた [2)]。

16. 薬物動態

＊＊16.1 血中濃度

＜健康被験者＞

外国人健康被験者 20 例に本剤 0.2～50mg/kg を単回静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}inf}$は 2.0～50mg/kg の範囲で用量に依存せず線形であった（外国人データ）[3)]。

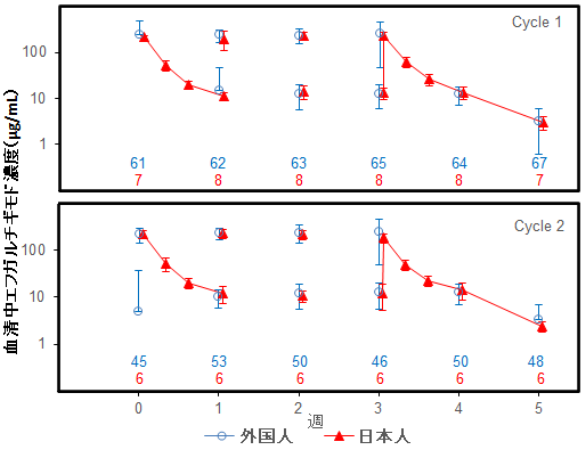
＜全身型重症筋無力症＞

全身型重症筋無力症患者 82 例（日本人患者を 8

例含む）に本剤 10mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与を 1 又は 2 サイクル行ったとき、初回サイクルと 2 回目のサイクルを通じ、全体集団における C_{max}（範囲 221～253μg/mL）及び C_{trough}（範囲 10.4～13.9μg/mL）は一定であり、蓄積性は認められていない。日本人患者 8 例の初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータを下表に示す[4]。

投与回数	C_{trough} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)
1 回目	NA	213 (20.1)	7376 (1024)
4 回目	13.4 (3.71)	237 (43.3)	8879 (1667)

日本人 n＝8、平均値（標準偏差）を示す。NA：該当せず



数値上段（青）は外国人、下段（赤）は日本人の例数を示す。

図　本剤反復投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）で、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者 86 例（日本人 5 例を含む）に本剤 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与したとき、平均 C_{max}（範囲 219～252μg/mL）及び平均 C_{trough}（範囲 10.3～17.4μg/mL）は投与期間（最初の 4 週間及び投与頻度の調節は不可とされた投与 16 週後以降 23 週後まで）を通して一定であり、蓄積性は認められなかった。投与 16 週後以降 23 週後までに本剤を 2 週に 1 回投与した 10 例において、平均 C_{max} は 164～371μg/mL、平均 $C_{through}$ は 2.5～5.8μg/mL であった[5]。

日本人 5 例に本剤 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

投与回数	日本人			
	C_{trough} (μg/mL)		C_{max} (μg/mL)	
	n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
1 回目	—	NA	5	222 (47.6)
2 回目	5	6.53 (2.40)	5	247 (83.6)
3 回目	4	8.03 (3.22)	4	223 (62.8)
4 回目	4	10.7 (3.22)	5	212 (62.6)

NA：該当せず

16.3 分布

本剤静脈内投与時の分布容積は 15～20L であった（外国人データ）[6]。

16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

健康成人に本剤 10mg/kg 単回投与後の本剤の尿中排泄率は投与量の 0.1%未満であった（外国人データ）[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤 10mg/kg を週 1 回計 4 回投与したとき、軽度腎機能障害患者（eGFR:60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）は、腎機能正常患者（eGFR:90mL/min/1.73m^2 以上）と比較して、4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ が 28%高くなると推定された。また、eGFR が中央値である 100mL/min/1.73m^2 の患者と比較して、eGFR が 5 パーセンタイル値の 62.2mL/min/1.73m^2 の患者では 4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ が 23%高くなると推定された[7]。［9.2 参照］

16.8 その他

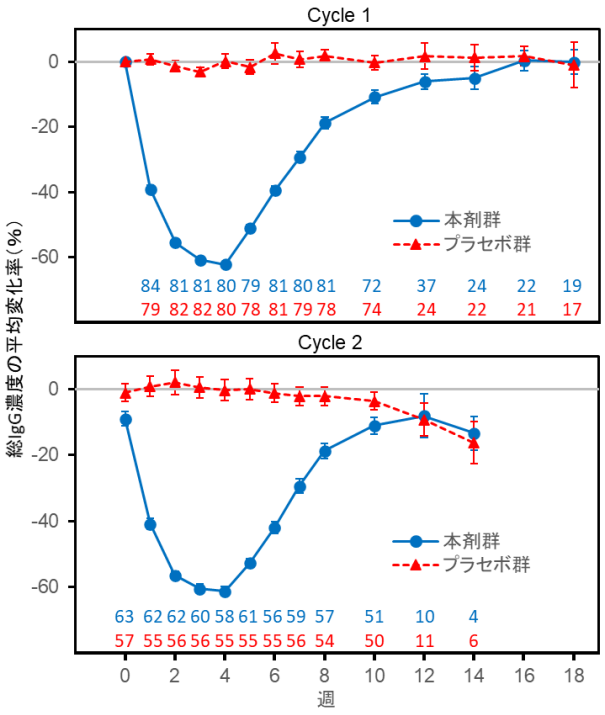
**16.8.1 薬力学

＜効能共通＞

本剤は IgG 以外の免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE 及び IgM）濃度への影響はなくアルブミン濃度は減少させない[8]。

＜全身型重症筋無力症＞

国際共同第III相試験（ARGX-113-1704）において、本剤 10mg/kg 又はプラセボを 1 週間間隔で計 4 回投与したときの各サイクルにおける総 IgG 濃度の推移は、以下のとおりであった[9]。



数値上段（青）は本剤群、下段（赤）はプラセボ群の例数を示す。

図　総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（%）（全患者、平均値 ± 標準誤差）

国際共同第III相試験（ARGX-113-1704）及び国際共同第III相継続投与試験（ARGX-113-1705）における統合解析の結果から、本剤投与後の総 IgG 濃度の最低値の分布は、中央値[25 パーセンタイル値, 75 パーセンタイル値]は 2.54[2.04, 3.25]、[最小値, 最大値]は[0.98, 6.86]g/L であった。[8.1 参照]

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

国際際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）で、本剤 10 mg/kg 又はプラセボを 週 1 回又は 2 週に 1 回 24 週間投与したときの全患者の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率を下図に示す[10]。

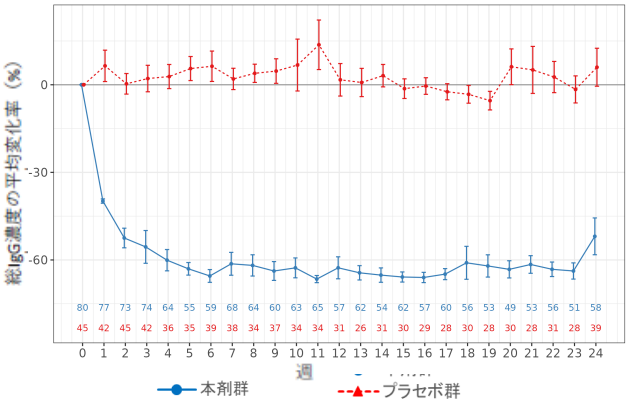


図　総 IgG 濃度のベースラインからの変化率（%）（全患者、平均値 ± 標準誤差）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜全身型重症筋無力症＞

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）[11), 12)]

全身型重症筋無力症患者 167 例（日本人患者 15 例を含む）を対象として、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。本試験は、治験薬投与期の 3 週間後に 5 週間の観察を行う 8 週間を 1 サイクルとし、次のサイクルは 8 週間以降において基準[注1)]に合致した場合に開始することが可能とされた（最大 3 サイクル（最長 28 週間））。初回サイクルの本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）の中央値（範囲）は本剤群で 7.3 週間（5.3～23.4 週間）であった。治験薬投与期（3 週間）において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤 10mg/kg 又はプラセボを 1 週間間隔[注2)]で計 4 回 1 時間かけて静脈内投与したとき、主要評価項目である抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者の初回サイクルの MG-ADL レスポンダー[注3)]の割合は、プラセボ群で 29.7%（19/64 例）、本剤群で 67.7%（44/65 例）であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（オッズ比［95%信頼区間］: 4.95［2.21,11.53］、p<0.0001、ロジスティック回帰分析、両側正確検定、有意水準両側 5%）。抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者、抗体陰性患者及び全体集団（抗アセチルコリン受容体抗体陽性及び陰性患者）における初回サイクルの MG-ADL レスポンダー[注3)]の割合及び QMG レスポンダー[注4)]の割合は、下表のとおりであった。

	投与群	例数	MG-ADL レスポンダーの割合	QMG レスポンダーの割合
抗 AChR 抗体陽性集団	プラセボ群	64	29.7%（19/64 例）	14.1%（9/64 例）
	本剤群	65	67.7%（44/65 例）	63.1%（41/65 例）
抗 AChR 抗体陰性集団	プラセボ群	19	63.2%（12/19 例）	36.8%（7/19 例）
	本剤群	19	68.4%（13/19 例）	52.6%（10/19 例）
全体集団	プラセボ群	83	37.3%（31/83 例）	19.3%（16/83 例）
	本剤群	84	67.9%（57/84 例）	60.7%（51/84 例）

副作用発現頻度は、本剤群で 31.0%（26/84 例）であった。主な副作用は、処置による頭痛（4 例、4.8%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705）[13)]

国際共同第III相試験（ARGX-113-1704）に参加し、継続投与試験に移行した全身型重症筋無力症患者 139 例（日本人患者 10 例を含む）を対象として、非盲検非対照試験が実施された。本試験は、治験薬投与期の 3 週間後に 4 週間間隔で来院し観察を

行うこと（サイクル間観察期）を 1 サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準[注 1)]に合致した場合に開始することが可能とされた。本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）の中央値（各サイクルの中央値の範囲）は約 4.1～6.1 週間であった。各サイクルの治験薬投与期（3 週間）において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤 10mg/kg を 1 週間間隔[注 2)]で計 4 回 1 時間かけて静脈内投与したとき、各サイクルでのベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は下表のとおりであった。

表 各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコアの変化量（ARGX-113-1705）

MG-ADL 総スコア		抗 AChR 抗体陽性集団		抗 AChR 抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）
サイクル 1	ベースライン	106	9.7 (0.29)	33	10.8 (0.59)	139	9.9 (0.27)
	3 週目	103	-5.1 (0.34)	33	-5.4 (0.76)	136	-5.1 (0.32)
サイクル 2	ベースライン	95	9.8 (0.33)	30	11.3 (0.58)	125	10.2 (0.29)
	3 週目	92	-5.4 (0.38)	28	-5.3 (0.72)	120	-5.4 (0.33)
サイクル 3	ベースライン	82	10.1 (0.38)	24	11.3 (0.64)	106	10.3 (0.33)
	3 週目	78	-5.5 (0.40)	21	-5.4 (0.88)	99	-5.4 (0.37)
サイクル 4	ベースライン	63	10.7 (0.46)	18	11.3 (0.80)	81	10.9 (0.40)
	3 週目	60	-6.3 (0.51)	17	-5.6 (1.00)	77	-6.1 (0.45)
サイクル 5	ベースライン	47	10.6 (0.53)	15	11.3 (0.80)	62	10.7 (0.44)
	3 週目	42	-6.1 (0.53)	15	-6.3 (0.96)	57	-6.1 (0.46)
サイクル 6	ベースライン	24	10.5 (0.72)	13	10.5 (0.85)	37	10.5 (0.55)
	3 週目	18	-7.1 (0.92)	9	-5.0 (1.13)	27	-6.4 (0.73)
サイクル 7	ベースライン	11	12.6 (1.03)	6	13.2 (0.98)	17	12.8 (0.73)
	3 週目	10	-8.9 (1.19)	4	-7.0 (1.96)	14	-8.4 (1.00)

上段：ベースラインの MG-ADL 総スコア
下段：ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの MG-ADL 総スコアの変化量

表 各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量（ARGX-113-1705）

QMG 総スコア		抗 AChR 抗体陽性集団		抗 AChR 抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）
1	3 週目	100	-4.7 (0.41)	33	-5.2 (0.74)	133	-4.8 (0.36)
サイクル 2	ベースライン	95	16.3 (0.59)	30	16.2 (1.01)	125	16.3 (0.50)
	3 週目	86	-5.4 (0.43)	25	-3.8 (0.74)	111	-5.0 (0.38)
サイクル 3	ベースライン	79	15.7 (0.65)	24	16.5 (0.90)	103	15.9 (0.54)
	3 週目	67	-4.5 (0.54)	20	-5.7 (1.03)	87	-4.8 (0.48)
サイクル 4	ベースライン	57	15.7 (0.79)	17	15.4 (1.66)	74	15.6 (0.71)
	3 週目	48	-4.5 (0.64)	11	-4.8 (1.00)	59	-4.6 (0.55)
サイクル 5	ベースライン	39	16.6 (0.90)	12	16.2 (1.18)	51	16.5 (0.74)
	3 週目	31	-4.2 (0.68)	10	-4.6 (1.10)	41	-4.3 (0.57)
サイクル 6	ベースライン	20	16.9 (1.25)	10	17.1 (1.59)	30	16.9 (0.97)
	3 週目	13	-6.3 (1.15)	5	-5.4 (1.96)	18	-6.1 (0.97)
サイクル 7	ベースライン	11	19.1 (1.44)	5	20.2 (1.46)	16	19.4 (1.07)
	3 週目	9	-5.9 (1.21)	3	-7.7 (2.19)	12	-6.3 (1.03)

上段：ベースラインの QMG 総スコア
下段：ベースラインから 3 週目（本剤最終投与時）までの QMG 総スコアの変化量

副作用発現頻度は、25.9%（36/139 例）であった。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛（各 1 例、0.7%）であった。

注1）次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。
- MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている患者
- MG-ADL 総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して 2 点以上の減少が認められない患者

注2）1 週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1 日と設定された。

注3）各サイクル投与における治験薬最終投与から 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて 2 点以上減少し、かつその減少が連続して 4 週間以上維持された患者

注4）各サイクル投与における治験薬最終投与から 1 週間後までに QMG 総スコアが当該サイクル投与のベースラインから 3 点以上減少し、かつその減少が連続して 4 週間以上維持された患者

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

****17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801 試験）[14)]**

ITP に対する前治療で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった成人 ITP 患者 131 例（日本人患者 8 例を含む）を対象として、ランダム化二重

盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。
本試験は、診断後 3～12 か月又は診断から 12 か月超の ITP 患者（平均血小板数＜30,000/μL）で、ITP 治療薬を投与中かつ過去に 1 種類以上の ITP 治療を受けたことがある、又は ITP 治療薬を投与中ではないが過去に 2 種類以上の ITP 治療を受けたことがある患者を対象とした。
ITP に対する前治療は、副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ、IVIG 製剤及び脾臓摘出術であった。
最初の 3 週間は 10 mg/kg を週 1 回投与（計 4 回）を受けることとした。投与 4 週後以降 15 週後までは血小板数及び患者の状態に応じて週 1 回又は 2 週に 1 回に投与頻度を調節可能とした。投与 16 週後以降 23 週後までは、投与頻度の調節は不可とし、この期間に、本剤群の 57 例（85.1%）が週 1 回、10 例（14.9%）が 2 週に 1 回の投与を受けた。［7.6 参照］
主要評価項目である診断から 12 か月超の ITP 患者における持続的血小板数反応（投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上血小板数 50,000/μL 以上であると定義）の達成割合は、本剤群でプラセボ群と比較して有意に高かった。副次評価項目である診断後 3 か月超の ITP 患者における持続的血小板数反応の達成割合を下表に示す[15]。

表 持続的血小板数反応$の達成割合

	本剤群	プラセボ群
診断後 12 か月超の ITP 患者, n/N （%）	17/78 (21.8)	2/40 (5.0)
	p=0.0316*	
診断後 3 か月超の ITP 患者, n/N （%）	22/86 (25.6)	3/45 (6.7)

N=解析対象例数
n=達成例数
$ 持続的血小板数反応は、投与 19 週後から 24 週後までの 6 回の来院のうち 4 回以上血小板数 50,000/μL 以上であると定義した
* 脾摘の既往の有無、ベースラインの併用 ITP 治療薬の有無、ベースラインの血小板数（15,000/μL 未満 ／以上）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 5%（両側）

副作用発現頻度は、本剤群で 17.4%（15/86 例）であった。主な副作用は、頭痛（3 例、3.5%）であった[14]。

**** 17.1.4 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1803 試験）[16]**

ARGX-113-1801 試験から移行した 101 例の ITP 患者（本剤群から 63 例及びプラセボ群から 38 例、日本人患者 5 例を含む）を対象として、非盲検非対照試験を実施した。血小板数及び患者の状態に応じて本剤 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回投与した。6 週間ごとの血小板数反応（6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上であると定義）の達成割合は、下表のとおりであった[17]。

表 持続的血小板数反応$の達成割合

	プラセボ-本剤群£	本剤-本剤群*
投与1週から6週	23.7(9/38)	33.3(21/63)
投与7週から12週	28.9(11/38)	31.7(20/63)
投与13週から18週	23.7(9/38)	33.3(21/63)
投与19週から24週	26.3(10/38)	36.5(23/63)
投与25週から30週	21.1(8/38)	41.3(26/63)
投与31週から36週	22.2(8/36)	38.1(24/63)
投与37週から42週	20.0(7/35)	39.3(22/56)
投与43週から48週	21.9(7/32)	25.0(12/48)

割合%（達成例数/解析対象例数）
$ 持続的血小板数反応は、6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上を達成と定義した。
£ 1801 試験でプラセボ群に割り付けられた患者集団
* 1801 試験で本薬群に割り付けられた患者集団

副作用発現頻度は、10.9%（11/101 例）であった。主な副作用は、頭痛（3 例、3.0%）であった[18]。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体の Fc フラグメントであり、内因性 IgG の FcRn への結合を競合阻害することによって、内因性 IgG のリサイクルを阻害して、IgG 分解を促進し、IgG 自己抗体を含む血中 IgG 濃度を減少させる[19),20)]。

18.2 FcRn に対する結合作用（*in vitro*）

本剤のヒト FcRn に対する平衡解離定数（Kd）（平均値±標準偏差）は、pH6.0 及び pH7.4 の条件下において、それぞれ 0.35±0.06 nmol/L 及び 8.59±1.35 nmol/L であった[21)]。

18.3 内因性 IgG に対する作用（*in vivo*）

本剤 20mg/kg をサルに単回静脈内投与したとき、血清中 IgG 濃度の減少が認められた[22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
Efgartigimod Alfa
（Genetical Recombination）（JAN）

本　　質：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。

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜全身型重症筋無力症＞

21.2 国内での治験症例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。

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

21.3 国内での治験症例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。

22. 包装

ウィフガート点滴静注 400mg：1 バイアル

****23. 主要文献**

1）社内資料：免疫原性（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.4.1）
2）社内資料：免疫原性（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.4.1）
3）社内資料：用量比例性（ARGX-113-1501 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3.2）
4）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3.1.1.1）
5）社内資料：ITP 被験者でのエフガルチギモドの薬物動態（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2）
6）社内資料：第 I 相試験（ARGX-113-1501 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1）
7）社内資料：腎機能障害（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.3.7.5）
8）社内資料：ARGX-113-1501 試験、ARGX-113-1602 試験、Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.4.3.1.1; 3.2.1; 3.3.2）
9）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
10）社内資料：ARGX-113-1801（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2）
11）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.4）
12）Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.
13）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.5）
14）社内資料：第 3 相試験 ARGX-113-1801 試験（20X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.4）
15）社内資料：有効性の結果（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.3.2.1.2）
16）社内資料：第 3 相試験 ARGX-113-1803 試験（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.5）
17）ウィフガート点滴静注 400mg 審査報告書（202X 年 X 月 X 日承認）
18）社内資料：副作用（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.4.2.1.5.2）
19）Ulrichts P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372–4386.
20）Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283–1288.
21）社内資料：ヒト FcRn への結合親和性（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
22）社内資料：カニクイザル内因性 IgG に対する薬理作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.2.2.3.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052 東京都港区赤坂二丁目 5 番 8 号
ヒューリック JP 赤坂ビル
TEL：0120-174-103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目 5 番 8 号

目次

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠.....11
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....11
1.8.2.2　用法及び用量（案）.....13
1.8.2.3　効能又は効果（案）に関連する使用上の注意（案）.....14
1.8.2.4　用法及び用量（案）に関連する使用上の注意（案）.....15
1.8.2.5　使用上の注意（案）.....17
1.8.2.6　参考文献.....23

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案は、医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について（令和 3 年 6 月 11 日薬生発 0611 第 1 号）に基づき、本申請資料における臨床試験の結果及びアルジェニクス BV の企業中核データシートより作成した。

1.8.2.1　効能又は効果（案）

【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） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病

（下線部：今回の変更箇所）

【設定根拠】

本申請の対象は、慢性特発性血小板減少性紫斑病 *を適応とするエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「エフガルチギモド」）の静脈内投与用製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）である。エフガルチギモド（ARGX-113）は抗体フラグメントであり、病原性免疫グロブリン G（IgG）自己抗体が介在する ITP などの重度の自己免疫疾患の治療を目的に開発中の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。エフガルチギモドは、FcRn を遮断することにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018）。

一次性 ITP は、主に病原性 IgG 自己抗体が介在する後天性の自己免疫疾患である。血小板減少をきたす他の原因がなく、循環血小板数が低い（100×10^9/L 未満）ことを特徴とする。重度の血小板減少をきたす一次性 ITP では、出血及び紫斑を伴うことも少なくない（Rodeghiero, 2009）。

ITP 治療の主な目標は、血小板数を正常レベルに戻すことではなく、副作用を最小限に抑えながら、止血効果を維持し、出血を予防する安全な血小板数を得ることである（Rodeghiero, 2009; Neunert, 2019; Provan, 2019）。

多くの一次性 ITP 患者に対する現在の治療選択肢は、持続的な有効性が得られない、又は重大な毒性を有することから（2.5.1.2 及び表 2.5.1-1）（Ghanima, 2021）、依然として、安全で効果的な治療に対してアンメット・メディカルニーズが存在する。エフガルチギモドは、一次性 ITP 患者に対する新たな治療選択肢となる。

有効性

---

* 疾患名について
本薬の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症（一次性 ITP）患者において示されたが、本薬の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病（指定難病 63、特発性血小板減少性紫斑病）に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とする。

一次性 ITP 患者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床試験での有効性評価項目は、ITP に対する妥当な有効性の代替エンドポイントである血小板数に基づくものとした（Neunert, 2019）。ITP を対象とした他の臨床試験と同様に、血小板数 50×10^9/L 以上を有効性の代替エンドポイントの閾値としたが、ここには出血性イベントは考慮されていない（Neunert, 2019）。

エフガルチギモドは、全ての血小板数関連の評価項目について、慢性 ITP 被験者及び全被験者で一貫した有効性シグナルを示した。一次性 ITP 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（ARGX-113-1801 試験、以下 1801 試験）の慢性 ITP 被験者では、エフガルチギモド群の持続的血小板数反応のレスポンダーの割合が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。エフガルチギモド IV の治療効果は、治療開始後、早期に認められた。概して、血小板数は、投与開始後 1 週間以内に速やかに増加し、3 分の 2 の被験者において 3 週間以内に臨床的に意味のある増加を認めた。しかしながら、一部の被験者では、血小板数が増加し始めるまでに 12 週間を要した。

有効性については、WHO の出血スケールを用いる評価も行った。ITP の臨床試験では WHO の出血スケールが用いられており、このスケールは ITP に特異的ではないが、複数の病態に対してバリデートされている（Fogarty, 2012）。1801 試験及びその非盲検継続投与試験（ARGX-113-1803 試験、以下 1803 試験）については、WHO の出血スケールをそのまま用いた。WHO スケールによる出血性イベント（Grade 1 以上）の発現回数の中央値は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に少なかったが、群間差は統計学的に有意ではなかった。

さらに、IWG の効果判定基準を用いて有効性を評価した。IWG の効果判定基準には、血小板数及び出血性イベントが認められないことの両方が含まれており、臨床医及び治療ガイドラインに対して標準化した定義及び転帰を提供するものである（Rodeghiero, 2009）。全被験者を対象とした IWG 基準によるレスポンダーの割合はエフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に高く、血小板数反応のレスポンダーの結果と一致した。IWG 基準に基づく解析の結果はエフガルチギモド群の被験者にとって良好であり、臨床的に意味があるものであった。

週 1 回又は 2 週に 1 回のエフガルチギモド IV の連続投与により、全ての血小板数関連評価項目で頑健な有効性シグナルが認められた。その効果は 1801 試験のエフガルチギモド群で観察されたものと一貫しており、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して維持された。1803 試験でも、先行の 1801 試験での投与群（エフガルチギモド群又はプラセボ群）にかかわらず、臨床効果の一貫性及び持続性が認められた。

安全性

概して、安全性データより、一次性 ITP 被験者におけるエフガルチギモド IV 長期連続投与の高い忍容性と、予測可能で良好な安全性プロファイルが示された。エフガルチギモド IV サイクル投与のリスクは全身型重症筋無力症（以下 gMG）被験者で確認されている（承認されたウィフガート点滴静注 400mg の申請資料概要（以降、「gMG IV CTD」2.5.6.3）。gMG 被験者で既に確認されたエフガルチギモド IV サイクル投与時のリスクと比較して、一次性 ITP 被験者にエフガルチギモド IV を長期連続投与した際の安全性所見に違いは認めら

れず、gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書（ウィフガート点滴静注 400mg 添付文書（2023 年 6 月改訂第 6 版）に追加して記載する新しい副作用は確認されなかった。

エフガルチギモドはその作用機序上、一過性かつ選択的に IgG 濃度を減少させるため、感染症のリスクが高まる可能性はあるが、ほとんどの感染症は軽度又は中等度であった。また、エフガルチギモドの長期連続投与により、曝露量で調整した感染症のリスクの増加は見られなかった。

治療用タンパク質は、抗体又は他の免疫反応を惹起することにより、過敏症又はアレルギー反応を引き起こす可能性があるが、これまでの臨床試験では、エフガルチギモド投与によるアナフィラキシー反応や高度の過敏症などの反応は認められなかった。Infusion-related reaction (IRR) の発現割合は低く（9.7%）、エフガルチギモドの投与中止に至っ IRR はなかった。

エフガルチギモドに対する抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合は低く、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響は認められなかった。

以上の試験結果から、一次性 ITP 患者の全集団に対する本剤の長期連続点滴静注による治療法のリスク・ベネフィットのバランスは良好であったことから、効能又は効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」と設定した。

1.8.2.2　用法及び用量（案）

【用法及び用量（案）】

＜全身型重症筋無力症＞ 通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。 ＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞ 通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。週 1 回投与で開始し、投与開始後 4 週以降は血小板数及び臨床症状に基づき 2 週に 1 回投与に調節することができる。

（下線部：今回の変更箇所）

【設定根拠】

ITP 患者に対するエフガルチギモド IV の推奨用法・用量は、1 回 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回、1 時間かけて点滴静注とする。ITP 患者に対するエフガルチギモドによる治療は少なくとも 4 回の週 1 回投与から開始し、その後血小板数と臨床的評価に基づいて、2 週に 1 回に調節できる（2.5.1.4）。

1801 試験での用量選択をサポートするため、ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験での健康被験者の薬物動態及び薬力学的データに基づく母集団 PK/PD モデルを用い、エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg 週 1 回 26 週間投与時の総 IgG の減少のシミュレーションを行った（2.7.2.3.8）。シミュレーション結果は ITP 被験者を対象とした第 2 相 ARGX-113-1603 試験（以下 1603 試験）の結果と一致し、10 mg/kg IV でより大きな薬力学的効果が予測されたため、第 3 相臨床試験でのこの用量の選択が支持された。

ITP 被験者を対象とした第 2 相 1603 試験での短期投与で認められた一過性の臨床反応に基づき、ITP 被験者を対象とした第 3 相試験は、治療反応に応じて、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回で連続投与する投与レジメンとした。連続投与レジメンは、血小板の破壊や産生低下に至る持続的な自己免疫機構を介する ITP のような疾患には、適切であると考えられた（Cooper, 2006）。

1801 試験の結果、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回の連続投与は、良好な安全性プロファイルを示し（2.7.4.2）、投与開始後 4 週間でほぼ最大の総 IgG の減少を示した後、総 IgG の減少が一定に維持され、その結果として統計学的に有意な血小板数反応が得られ、1803 試験でも反応が持続した。また 1803 試験で、2 週に 1 回投与での血小板数反応の持続が認められた（2.7.3.3.2.1.5）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg で 4 回の週 1 回投与から開始し、投与開始後少なくとも 4 回は週 1 回投与として、その後は血小板数と臨床的評価に基づいて、投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に調節して連続投与することが、ITP 患者に適した投与レジメンと考えられる（2.7.3.4）。

1.8.2.3　効能又は効果（案）に関連する使用上の注意（案）

【効能又は効果（案）に関連する使用上の注意（案）】

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞
以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

（下線部：今回の変更箇所）

【設定根拠】

現在の ITP 治療は 2.5.1.2, 表 2.5.1-1 示すとおり、薬剤の承認状況に多少の差異はあるものの、国内外の一次性 ITP 治療は概ね同じである。

副腎皮質ステロイド療法は ITP 診断後の標準的な初期治療である（Guidry, 2009）。副腎皮質ステロイドで効果不十分若しくは副腎皮質ステロイドが禁忌の患者では、免疫グロブリン大量療法（IVIg）を行う。抗 D 免疫グロブリン静注療法は、脾臓摘出術を受けたことのない RhD 陽性患者で有効性が期待できる IVIg の代替療法であるが、地域差はあるものの、使用されることはまれである（Arnold, 2022; Tarantino, 2007）。副腎皮質ステロイド依存性を示した場合又は副腎皮質ステロイドに反応しなくなった場合は、次の治療に移行する。B 細胞除去抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、慢性 ITP 患者において有効性が示されている（Arnold, 2007）。ロミプロスチム、エルトロンボパグ、及びアバトロンボパグを含むトロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）は、トロンボポエチンの機能と同様に骨髄巨核球による血小板産生を刺激し、血小板数を増加させる（Kuter, 2008; Roumier, 2021; Garnock, 2011; Jurczak, 2018）。脾臓摘出術は、手術関連リスク及び侵襲性感染症リスクを伴うため、

リツキシマブ及びTPO-RAの登場により実施頻度は低くなっている。さらに、治療によるベネフィットを示す信頼性の高いバイオマーカーは存在しない（Singh, 2021）。ホスタマチニブは、脾臓チロシンキナーゼ阻害作用を示す活性本体である R406 に代謝されるようにデザインされた経口プロドラッグであり、過去の治療で十分な効果が得られない成人慢性 ITP の治療薬として承認されている（Bussel, 2018）。その他、過去の ITP 治療が有効でなかった場合の治療として、免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、ビンカアルカロイド、シクロホスファミドなど）、ダナゾール及びジアフェニルスルホンが挙げられる。しかしながら、これらの治療の有効性を示すエビデンスは乏しく、有効率や有効性の持続性も低い。また、免疫抑制剤の種類によって副作用も様々である。

既存の全ての治療選択肢及びそれらの使用制限を考慮した上で、一部の ITP 患者では治験段階の治療が最良の選択肢となる場合もある。また、単剤治療に反応しない重度かつ症候性の血小板減少症の治療を必要とする患者では、併用療法が最も効果的なことがある（TPO-RA と副腎皮質ステロイドの併用等）。

なお、国内治療ガイドライン（柏木, 2019）によれば、一次性 ITP と診断された場合、最初にピロリ菌の感染の有無を確認し、ピロリ菌陽性患者では除菌療法を行うことを推奨している。したがって、国内では、除菌療法が奏効しない患者及びピロリ菌陰性患者に対しては、副腎皮質ステロイド療法が第一選択治療となる。

1.8.2.4　用法及び用量（案）に関連する使用上の注意（案）

【用法及び用法（案）に関連する使用上の注意（案）】

＜全身型重症筋無力症＞

7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

7.3 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。

7.4 投与開始後 4 週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週 1 回測定し、その後は血小板数反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。

7.5 投与頻度は、下表を参照の上、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。[8.3 参照]

血小板数	調節方法
30,000/μL 未満になった場合	2 週に 1 回投与の場合、週 1 回投与に変更する。
30,000/μL 以上 100,000/μL 未満で安定した場合	2 週に 1 回投与の場合、患者の状態に応じて週 1 回投与に変更することを考慮する。
100,000/μL 以上で安定した場合	週 1 回投与の場合、2 週に 1 回投与に変更する。
400,000/μL 以上に達した場合	投与を中断する。血小板数測定を継続し、血小板数 150,000 /μL 以下まで 減少したら、本剤投与を 2 週に 1 回で再開する。

7.6 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数の増加が期待できないと考えられる場合には、遅くとも投与開始後 12 週までに本剤投与の中止を検討すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4 週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。［17.1.3 参照］

【設定根拠】

7.3　治療上必要最小限の頻度で使用することが適切であること、来院頻度を可能な限り減らして利便性の高い投与計画を提供すること、及び潜在的な安全リスクを軽減することを目的として記載した。

7.4　ARGX-113-1801 試験及び ARGX-113-1803 試験の治験実施計計画書、試験結果及び実臨床において推奨される血小板数の測定頻度に基づいて設定された。

7.5　臨床試験で用いられた投与頻度の調節基準に用いられた血小板数の閾値に基づき推奨される投与頻度及び対応を記載した。

7.6　ARGX-113-1801 試験で、被験者の 79% が 12 週目までに反応を示し、12 週間後に血小板数が増加し始めたのは 4.7% の参加者のみであった（CTD 2.7.3.2.1.2.3 、図 2.7.3-2）ことから、効果不十分な場合の本剤の投与中止に関する注意喚起のため、本剤の投与期間中は定

期的に投与継続可否を検討し、血小板数反応に基づき本剤の有効性が期待できないと判断した時点で、投与開始後 12 週を待たずに速やかに本剤投与本薬の投与中止を検討する旨の注意喚起を、さらに投与開始 12 週後も 4 週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合は漫然と投与を継続しない旨を注意喚起することを記載した。

1.8.2.5　使用上の注意（案）

使用上の注意案	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。
8. 重要な基本的注意 ＜効能共通＞ 8.1 本剤の投与により、血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。［9.1.1、11.1.1、16.8.1 参照］	本剤投与により IgG 濃度が減少することで感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起した。 下線部は、CTD 2.7.4.2.1.4.4 (1) 感染症および寄生虫症の記載により、本剤の連続投与がサイクル投与に比べて感染症の発症リスクを増加させないことを追加した。
＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞ 8.2 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。	本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用することを記載した。
8.3 血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。［7.5 参照］	血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることを記載した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 ＜効能共通＞ 9.1.1 感染症のある患者 感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］	8.1、11.1.1 と同様の理由により設定した。
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者 肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを	本剤の臨床試験の選択基準及び除外基準では肝機能障害を有する被験者の参加は許容されていたが、実際には肝機能障害を有する被験者の臨床試

使用上の注意案	設定根拠
行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。	験参加はなかった。したがって、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床データは得られていない（2.7.4.5.1.6.1）。肝炎ウイルスキャリア患者に対して、FcRn 拮抗作用が影響を及ぼす可能性は不明であるが、現時点では、このような患者に本剤を使用する際は十分注意すべきであるため記載した。
＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞ 9.1.3 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者 血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。	血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないことを記載した。
9.2 腎機能障害患者 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度（eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［16.6.1 参照］	「16.6.1 腎機能障害」の項に記載するように、軽度腎機能障害患者に本剤を投与した場合の PK に対する影響は小さく、臨床的な意義はないと考えられたが、中等度及び重度腎機能障害患者の臨床試験データは十分ではないことから、注意喚起のため記載した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。	妊婦における臨床データがなく、エフガルチギモドの生殖毒性に関する臨床試験は実施されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を記載した（2.7.4.5.4）。 理論的には本剤を投与された母親からの出生児において、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種による感染症発現のリスクが高くなる可能性はあるため、注意喚起した。
9.6 授乳婦	本剤のヒト乳汁への移行への影響は不明であるので、治療上の有益性及び母乳栄養の有

<table>
<tr><th>使用上の注意案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。</td><td>益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を記載した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>小児患者を対象とした臨床試験は行っていないか終了していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)</td><td rowspan="2">これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。
これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。</td><td rowspan="2">本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤(エクリズマブ(遺伝子組換え)、ラブリズマブ(遺伝子組換え))</td></tr>
<tr><td>抗 FcRn モノクローナル抗体製剤(ロザノリキシズマブ(遺伝子組換え))</td><td>本剤又は抗 FcRn モノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。
抗 FcRn モノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。</td><td>本剤を含む FcRn に結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>血液浄化療法</td><td>本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。</td><td>本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>生ワクチン及び弱毒生ワクチン</td><td>本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。
接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも 4 週間前</td><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。
本剤は、その作用機序によりヒト FcRn に結合する化合物（すなわち、人免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の消失に影響を与える可能性がある（2.7.2.3.7.2）。
gMG IV CTD 2.7.2.3.8.2 で説明したように、抗体医薬品を本剤の最終投与の 2 週間後以降に投与する場合には、抗体医薬品の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に重要な影響は与えないと考えられる。なお、ITP 被験者を対象とした 1801 試験ではレスキュー療法として使用された IVIg（1 g/kg）の免疫調節作用が維持されていたことから、エフガルチギモドは IVIg の使用に影響を及ぼさないと考えられる（2.7.2.3.7.2）。
gMG の治療において血液浄化療法が行われることが想定され、血液浄化療法により循環血液中の本薬が除去され効果が減弱する可能性があることを注意喚起した。
gMG 及び ITP 患者を対象としたいずれの臨床試験でも、生ワクチン又は弱毒生ワクチンは、試験中及びスクリーニング前 4 週間から接種を禁止した。これらには、弱毒化した複製ウイルス又は細菌が少量</td></tr>
</table>

使用上の注意案			設定根拠
	までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。		含まれており、免疫力が低下している者、長期的な健康問題のある者、又は臓器移植を受けた者への使用は注意する必要がある。本剤は理論上、これらのワクチンに対する強力な免疫応答を妨げる可能性があるとして、併用を避けることが望ましいとしたが、接種が必要な場合の接種タイミングを記載した。 その他のワクチンについては、ITP患者を対象とした1801試験及び1803試験では不活化ワクチン、サブユニットワクチン、多糖体ワクチン又は結合型ワクチンについてはスクリーニング前のいずれの時点でも使用可能とした。gMG患者を対象としたARGX-113-1704試験及びARGX-113-1705試験では、スクリーニング前4週間以内の接種を禁止し、試験中、治験薬投与の48時間前まで又は48時間後以降は接種を許容した。gMG IV CTD 2.7.2.3.8.2に記載したとおり、エフガルチギモドIV最終投与から2週間以上経過した後に治療用抗体を投与する場合、その抗体の薬物動態及び薬力学に臨床的に意味のある影響は認められないと考えられる（2.7.4.5.3.2）。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症 帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。感染症は全身型重症筋無力症患者で6.8%、一次性免疫性血小板減少症患者で1.6%見られた。［8.1、9.1.1参照］			gMG患者を対象とした第2相試験（ARGX-113-1602）、国際共同第3相試験（ARGX-113-1704）及び国際共同第3相継続投与試験（ARGX-113-1705 IA2）の統合解析データ、並びに一次性ITPを対象とした1801試験及び1803試験の統合解析データの結果、治験薬との因果関係が否定できない感染症（器官別大分類「感染症およ

<table>
<tr><th>使用上の注意案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>び寄生虫症」）の事象及びそれぞれの発現割合を記載した。</td></tr>
<tr><td>11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
11.1.3 Infusion reaction（頻度不明）
異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>gMG を対象とした本剤の市販後の報告を参考に、ショック・アナフィラキシーを記載した。また、エフガルチギモド IV の市販後の報告を参考に、ショック、アナフィラキシーを記載した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5～15%未満</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr><tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td>処置による頭痛</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>リンパ球数減少、好中球数増加</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>帯状疱疹</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr></table></td><td>gMG 患者を対象とした第 II 相試験（ARGX-113-1602）、国際共同第 III 相試験（ARGX-113-1704）及び国際共同第 III 相継続投与試験（ARGX-113-1705 IA2）の統合解析データの治験薬との因果関係が否定できない TEAE のデータに基づき、3 名（1.9%）以上の被験者に発現した事象を表に記載した。
ITP 患者を対象とした 1801 試験及び 1803 試験では治験薬との因果関係が否定できない TEAE で 3 名以上（3.0%）の被験者に発現したのは頭痛（3.0%）のみであり、表中に含まれている。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。
・ 患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）[注)]×10mg/kg（体重あたりの投与量）
・ 本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）/20mg/mL（本剤の濃度）
・ 必要なバイアル数＝本剤の必要量（mL）/20mL（1 バイアルの容量）
・ 必要な日局生理食塩液の量
＜体重 96kg 以下の場合＞
（100mL 又は 125mL）－本剤の必要量（mL）
＜体重 96kg を超える場合＞
125mL－本剤の必要量（mL）</td><td>用法・用量欄に記載した情報以外の薬剤の調製、保存、投与及び廃棄方法の詳細を記載した。これらは 1801 試験及び 1803 試験、並びに市販されている gMG 患者の使用方法に基づいている。</td></tr>
</table>

使用上の注意案	設定根拠
注）体重が 120kg を超える場合は 120kg として計算する。	
14.1.2 調製方法 (1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。 (2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。 (3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。 (4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。 (5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が 100 又は 125mL になるようにする。 (6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。	同上
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 急速静注は行わないこと。 14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。 14.2.3 孔径 0.2μm のフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液 100 又は 125mL を 1 時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。 14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後 4 時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2～8℃で、8 時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。 14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。	同上

使用上の注意案	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 ＜全身型重症筋無力症＞ 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤が投与され抗体が測定された 83 例のうち、本剤に対する抗体が 17 例（20.5%）、中和抗体が 6 例（7.2%）に認められた[1)]。 ＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞ 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1801)において、本剤が投与され、抗体が測定された 85 例のうち、本剤に対する抗体が 3 例（3.5%）、中和抗体が 1 例（1.2%）に認められた[2)]。	gMG 患者及び ITP 患者を対象とした第 III 相試験において、抗体産生がみられた症例数及び発現率をそれぞれ記載した。

（下線部：今回の変更箇所）

1.8.2.6　参考文献

Arnold DM, Cuker A, Kelton JG. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. UpToDate. Accessed 25 Nov 2022. https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-immune-thrombocytopenia-itp-in-adults

Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-930.

Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006;133(4):364-374.

Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin. 2012;28(1):79-87.

Garnock-Jones, KP. Spotlight on eltrombopag in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. BioDrugs. 2011;25(6):401-404.

Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021;137(20):2736-2744.

Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol. 2009;83(3):175-182.

Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-490.

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393.

Roumier M, Le Burel S, Audia S, et al. High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2021;96(2):E43-E46.

Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. J Clin Med. 2021;10(4):789.

Tarantino MD, Bussel JB, Cines DB, et al. A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2007;109(12):5527.

Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288

柏木 浩和, 桑名 正隆, 羽藤 高明, ほか. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. 臨床血液. 2019;60(8):877-96

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　国際一般的名称（INN）

INN 収載名称	efgartigimod alfa
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol.31, No.3, 2017 List 78, Page 516

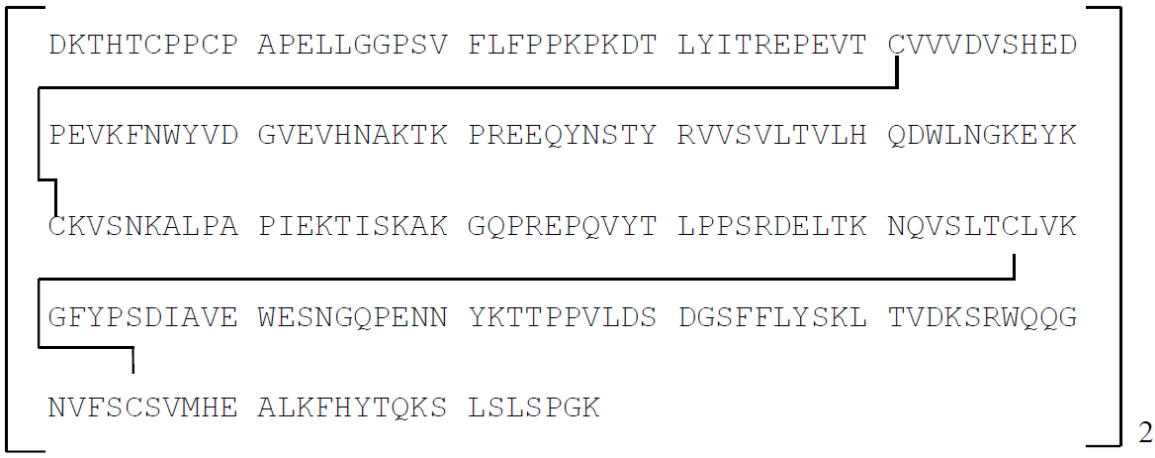
1.9.2　一般的名称（JAN）

令和 2 年 11 月 9 日付薬生薬審発 1109 第 7 号により通知された。

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
化学名又は本質記載	[英　名] 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. [日本名] 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．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$：51,279.46（タンパク質部分，2 量体） 単量体　$C_{1155}H_{1779}N_{301}O_{346}S_{7}$：25,641.75	

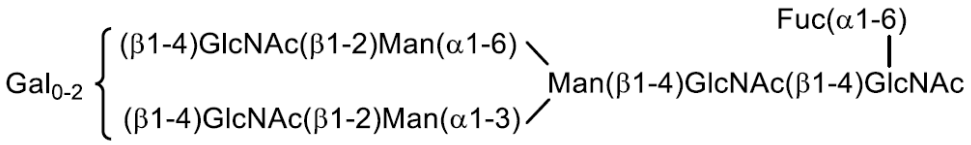
別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



C6-C6，C9-C9：サブユニット間ジスルフィド結合
N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">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．
［別名：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）］及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常、成人には、エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6">劇薬、生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
製剤：ウィフガート点滴静注 400 mg（1 バイアル（20.0 mL）中にエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）400 mg を含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">毒　性</td><td colspan="2">単回</td><td colspan="4">概略の致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>♂♀</td><td colspan="4">>100</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg）</td><td>無毒性量（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>静脈内</td><td>10, 30, 100
2 日に 1 回投与</td><td>30</td><td>肝臓：軽微～軽度のクッパー細胞の肥大／増加が 100 mg/kg の雄 3 例及び雌 2 例に認められた。</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週間</td><td>静脈内</td><td>10, 30, 100
7 日に 1 回投与</td><td>100</td><td>いずれの用量でも特記すべき異常は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">全身型重症筋無力症患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験）

副作用（本剤群で 5%以上の被験者で報告され、プラセボ群と比較して本剤群で 3%以上発現割合が高かった有害事象）：
上気道感染　9/84 例（10.7%）
尿路感染　8/84 例（9.5%）
気管支炎　5/84 例（6.0%）
筋肉痛　5/84 例（6.0%）
処置による頭痛　4/84 例（4.8%）

本剤との因果関係が否定できない有害事象
発現割合：26/84 例（31.0%）
主な本剤との因果関係が否定できない有害事象：</td></tr>
</table>

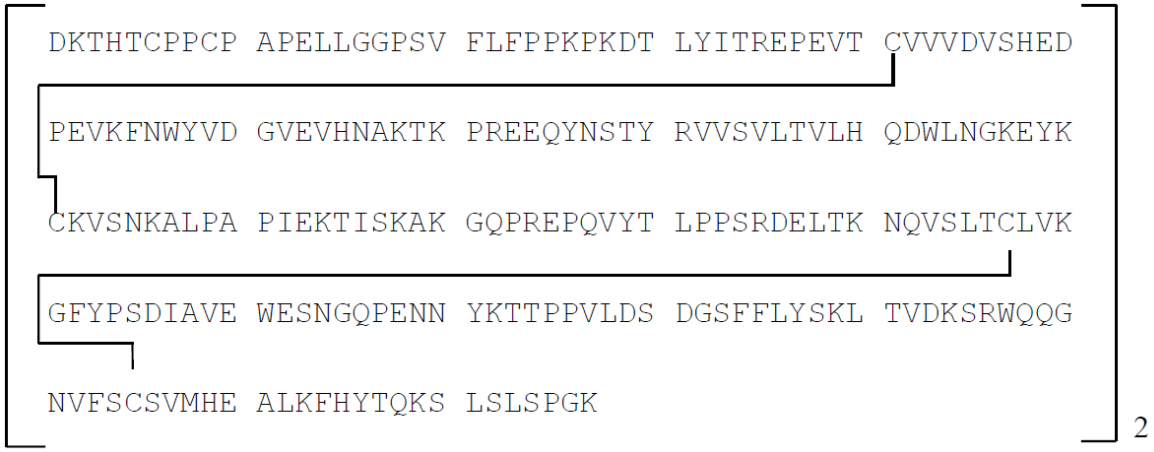
	頭痛　10/84 例（11.9%） 処置による頭痛　4/84 例（4.8%） 悪心　3/84 例（3.6%） 眼瞼痙攣　2/84 例（2.4%） 疲労　2/84 例（2.4%） 感覚鈍麻　2/84 例（2.4%） 臨床検査値異常（CTCAE Grade 3 以上） リンパ球数減少　8/84 例（9.5%） 高ナトリウム血症　2/84 例（2.4%） 高トリグリセリド血症　2/83 例（2.4%）
会　社	アルジェニクスジャパン株式会社　　製剤：輸入

［追加］

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
用法・用量	通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。週 1 回投与で開始し、投与開始後 4 週以降は血小板数及び臨床症状に基づき 2 週に 1 回投与に調節することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	一次性免疫性血小板減少症を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同第 3 相試験（ARGX-113-1801 試験） 本剤との因果関係が否定できない有害事象 発現割合：15/86 例（17.4%） 主な本剤との因果関係が否定できない有害事象 　頭痛　　3/86 例（3.5%） 　悪寒　　2/86 例（2.3%） 　そう痒症　　2/86 例（2.3%） 臨床検査値異常（CTC　　AE Grade 3 以上） 　クレアチニン・クリアランス減少　　3/86 例（3.5%） 　GGT 増加　　3/86 例（3.5%） 　リンパ球数減少　　3/86 例（3.5%） 　好中球減少　　3/86 例（3.5%） 　貧血　　2/86 例（2.3%） 　白血球数減少　　2/86 例（2.3%）
会社	

別紙

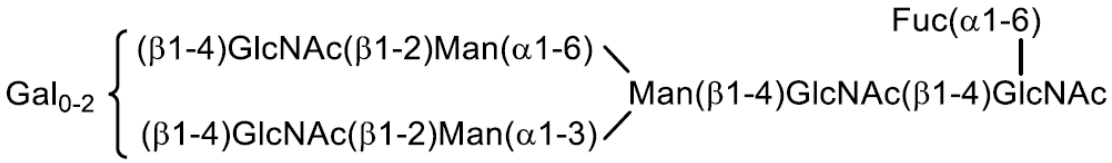
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C6-C6，C9-C9：サブユニット間ジスルフィド結合

N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造



$C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体 $C_{1155}H_{1779}N_{301}O_{346}S_7$

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	評価資料・参考資料の別
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT [EFGARTIGIMOD]	評価
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT ATTACHMENT 1: COMPARABILITY STUDY 3	評価
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT ATTACHMENT 2: COMPARABILITY STUDY 4	評価
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES [EFGARTIGIMOD]	評価
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES [EFGARTIGIMOD,CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION (400 MG/20 ML)]	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
4.2.1.1-1	ARGX-NC-077	Efficacy of ARGX-113 in a passive transfer model for primary immune thrombocytopenia (non-GLP)	海外	評価資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ の提出有無
5.2	－	臨床試験一覧表	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	ARGX-PTBA-0447	Statistical analysis of PK cross-validation data for efgartigimod obtained with the ELISA and [redacted] methods at [redacted] and [redacted] UK respectively	海外	参考資料	無
5.3.1.4-2	ARGX-PTBA-0457	Statistical analysis of total IgG cross-validation data obtained with the ELISA and IVD methods at [redacted] and PPD using human serum samples from study ARGX-113-1907	海外	参考資料	無
5.3.1.4-3	AR-CL-US-20[redacted]-August-101	ARGENX STUDY ARGX-113-1801 (ARGX0020) TOTAL IMMUNOGLOBULIN G (IGG) CL-US	海外	参考資料	無
5.3.1.4-4	CP190517	STABILITY OF ARGX-113 IN HUMAN SERUM TO STORAGE AT [redacted]°C±[redacted]°C AND [redacted]°C±[redacted]°C FOR [redacted] MONTHS	海外	参考資料	無
5.3.1.4-5	CP200323	DETERMINATION OF ARGX-113 IN CROSS-VALIDATION QC SAMPLES PROVIDED BY ARGENX	海外	参考資料	無
5.3.1.4-6	D-R-502-EN-011681	Test report interference of ARGX-113 in the auto antibody detection MAIPA assay	海外	参考資料	無
5.3.1.4-7	D-VR-502-EN-010368	Validation MAIPA for platelet autoantibody detection	海外	参考資料	無
5.3.1.4-8	[redacted]314331QB10	Validation of an Immunogenicity Assay for the Determination of Anti-ARGX-113 Antibodies In Human Serum	海外	参考資料	無
5.3.1.4-9	[redacted]325305QB20	Supplemental Validation of a Method for the Determination of Anti-ARGX-113 Antibodies In Human Serum	海外	参考資料	無
5.3.1.4-10	[redacted]327456QB10	Validation of a PK assay for the determination of ARGX-113 in human serum using the [redacted] platform	海外	参考資料	無

5.3.1.4-11	[redacted]329686QB10	Validation of an Immunoassay for the Determination of Neutralizing Anti-ARGX-113 antibodies in Human Serum	海外	参考資料	無
5.3.1.4-12	[redacted]349215QB10	Supplemental method validation for selectivity assessment in Japanese sera within the ARGX-113 ADA (ELISA) and NAb (MSD ECL) methods	海外	参考資料	無
5.3.1.4-13	[redacted]349622QB10	Selectivity testing of Japanese sera within the ARGX-113 PK method	海外	参考資料	無
5.3.1.4-14	[redacted]-2019-048	Study phase: Bioanalysis of indirect monoclonal antibody immobilization of platelet antigens (MAIPA) in support of primary immune thrombocytopenic purpura trial with protocol number ARGX-1 13-1801	海外	参考資料	無
5.3.1.4-15	VR-GCL-US-20[redacted]-9-687	IMMUNOGLOBULINS G (IGG) IN SERUM BY IMMUNOTURBIDIMETRIC ASSAY ([redacted]) ON [redacted] - CLIENT VALIDATION ADDENDUM SUMMARY	海外	参考資料	無
5.3.1.4-16	VR-GCL-US-20[redacted]-05-383	IMMUNOGLOBULINS G, A, M (IGG, IGA, IGM), TRANSFERRIN, COMPLEMENT C3, COMPLEMENT C4, AND HAPTOGLOBIN IN SERUM BY IMMUNOTURBIDIMETRIC ASSAY ([redacted]) ON [redacted] - VALIDATION SUMMARY	海外	参考資料	無
5.3.1.4-17	VR-GCL-US-20[redacted]-4-687a	IMMUNOGLOBULINS G (IGG) IN SERUM BY IMMUNOTURBIDIMETRIC ASSAY ([redacted]) ON [redacted] - CLIENT VALIDATION ADDENDUM SUMMARY	海外	参考資料	無
5.3.1.4-18	[redacted]321343QB20	Determination of ARGX-113 in Human Serum from Clinical Study ARGX-113-1801	海外	参考資料	無
5.3.1.4-19	[redacted]321344QB20	Determination of anti-ARGX-113 antibodies from clinical study ARGX-113-1801	海外	参考資料	無
5.3.1.4-20	[redacted]335580QB20	Determination of neutralising anti-ARGX-113 antibodies from clinical study ARGX 113 1801	海外	参考資料	無
5.3.1.4-21	[redacted]327456QB40	Long Term Stability of a PK Method for the Determination of ARGX-113 in Human Serum	海外	参考資料	無
5.3.1.4-22	CP190521	DETERMINATION OF ARGX-113 AND DETECTION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1907	海外	参考資料	無

5.3.1.4-23	CP190522	DETERMINATION OF TOTAL IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1907	海外	参考資料	無
5.3.1.4-24	[redacted]338396QB20	Determination of total ARGX-113 in human serum samples from Phase III clinical study ARGX-113-2001, using a [redacted] assay	海外	参考資料	無
5.3.1.4-25	CP200434	DETERMINATION OF TOTAL IgG AND ANTI-AChR ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-2001	海外	参考資料	無
5.3.1.4-26	CP185289	DETERMINATION OF TOTAL IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, ANTI-AChR ANTIBODIES AND ANTI-MuSK ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1705	海外	参考資料	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-1	ARGX-113-1907	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Intravenous Infusions of Efgartigimod With Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Healthy Subjects	海外	参考資料	無

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	20 058	Population PK/PD/MG-ADL score analysis to support the bridging of egartigimod IV to egartigimod PH20 SC in gMG patients	海外	参考資料	無
5.3.3.5-2	18 012	Simulations to support dose selection of efgartigimod IV for the Phase 3 study in patients with primary immune thrombocytopenia	海外	参考資料	有
5.3.3.5-3	18 021	Population PK/PD/platelet model of ARGX-113 in patients with Primary Immune Thrombocytopenia	海外	参考資料	有

5.3.3.5-4	21 037	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling in the Phase 3 study of efgartigimod intravenously administered in patients with primary immune thrombocytopenia	海外	参考資料	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	ARGX-113-1603	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia, followed by an Open-Label Treatment Period	海外	評価資料	有
5.3.5.1-2	ARGX-113-1801	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Efgartigimod (ARGX-113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia	国際共同	評価資料	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	ARGX-113-1803	A Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia	国際共同	評価資料	有

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	ARGX-113-9101-ISS	ARGX-113 Primary Immune Thrombocytopenia Integrated Summary of Safety (IV)	海外	参考資料	無

5.3.5.3-2	ARGX-113-9021-9031-ISS	ARGX-113 Generalized Myasthenia Gravis Integrated Summary of Safety (SC and IV)	海外	参考資料	無
5.3.5.3-3	ARGX-113-9103-ISI	ARGX-113 Primary Immune Thrombocytopenia Integrated Summary of Immunogenicity (IV)	海外	参考資料	無
5.3.5.3-4	ARGX-113-9102	Additional Analyses Supporting Clinical Summary of Efficacy Efgartigimod IV	海外	参考資料	無

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-1	ARGX-113-1705	A Long-term, Single-Arm, Open-label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness	海外	参考資料	無
5.3.5.4-2	ARGX-113-2001	A Phase 3, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC With Multiple Intravenous Infusions of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	海外	参考資料	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.6-1	－	ウィフガート点滴静注400mg、新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	国内	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1	Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.
5.4.2	Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. Semin Thromb Hemost. 2020;46(3):275-288.
5.4.3	Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33.
5.4.4	Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-930.
5.4.5	CellCept (mycophenolate mofetil). Package insert. Genentech; 2022.
5.4.6	Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002;346:995-1008.
5.4.7	Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006;133(4):364-374.
5.4.8	Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin. 2012 Jan;28(1):79-87.
5.4.9	Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ, Carmichael SL, et al. Platelet function in ITP, independent of platelet count, is consistent over time and is associated with both current and subsequent bleeding severity. Thromb Haemost. 2018 Jan;118(1):143-151.
5.4.10	Garnock-Jones, KP. Spotlight on eltrombopag in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. BioDrugs. 2011;25(6):401-404.
5.4.11	Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021;137(20):2736-2744.
5.4.12	Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, et al. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. Ann Hematol. 2010;89(S1):11-17.
5.4.13	Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol. 2009;83(3):175-182.
5.4.14	Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018;183(3):479-490.
5.4.15	Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2013 Jul;98(1):24-33.
5.4.16	Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-708.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.17	Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, et al. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 1991;79:256-62.
5.4.18	Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.
5.4.19	Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM et al. Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. J Clin Endocrinol Metab. 1979;48(3):393-397.
5.4.20	Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.
5.4.21	McCrae K. Immune thrombocytopenia: No longer “idiopathic”. Cleve Clin J Med. 2011;78(6):358-73.
5.4.22	McMillan R, Longmire R, Yelenosky R. The effect of corticosteroids on human IgG synthesis. J Immunol. 1976;116:1592-1595.
5.4.23	Mishra K, Pramanik S, Sandal R, et al. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. Am J Blood Res. 2021;11(3):217-226.
5.4.24	Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. J Thromb Haemost. 2017;15(4):785-791.
5.4.25	Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteriod risk function of severe infection in primary immune thrombocytopenia adults. A nationwide nested case-control study. PLoS One. 2015;10(11): e0142217.
5.4.26	Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.
5.4.27	Nugent D, McMillan R, Nichol J, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. Br J Haematol. 2009;146:585-96.
5.4.28	Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(22):3780-3817.
5.4.29	Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393.
5.4.30	Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.
5.4.31	Roumier M, Le Burel S, Audia S, et al. High dose romiplostim as a rescue therapy for adults with severe bleeding and refractory immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2021;96(2):E43-E46.
5.4.32	Sandvad M, Pedersen EA, Frederiksen H, Mannering N. Risk of infection in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP): a systemic review. Expert Rev Hematol. 2021;14(10):961-974.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.33	Settipane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 1978;62:162.
5.4.34	Shah S, Vervan M. Use of i.v. immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(7):720-725.
5.4.35	Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res. 2011;20(10):1737-1744.
5.4.36	Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. J Clin Med. 2021;10(4):789.
5.4.37	Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. Front Immunol. 2018 Apr 30;9:880.
5.4.38	Tarantino MD, Bussel JB, Cines DB, et al. A closer look at intravascular hemolysis (IVH) following intravenous anti-D for immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2007;109(12):5527.
5.4.39	Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.
5.4.40	Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288.
5.4.41	Ward ES, Zhou J, Ghetie V, et al. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.
5.4.42	Xu W, Jiang H, Titsch C, et al. Development and characterization of a pre-treatment procedure to eliminate human monoclonal antibody therapeutic drug and matrix interference in cell-based functional neutralizing antibody assays. J Immunol Methods. 2015;416:94-104.
5.4.43	Yanabu M, Suzuki M, Soga T, Sone N, Nagata H, et al. Influences of antiplatelet autoantibodies on platelet function in immune thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 1991: 46: 101-106.
5.4.44	柏木 浩和, 桑名 正隆, 羽藤 高明, ほか. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版. 臨床血液. 2019;60(8):877-96.

提出すべき資料がない項目リスト
第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.2.1 製造業者
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
3.2.S.2.3 原材料の管理
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.S.3 特性
3.2.S.4.1 規格及び試験方法
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
3.2.S.5 標準品又は標準物
3.2.S.6 容器及び施栓系
3.2.S.7 安定性
3.2.P.1 製剤及び処方
3.2.P.2 製剤開発の経緯
3.2.P.3 製造
3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.5.1 規格及び試験方法
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.5.5 不純物の特性
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.6 標準品又は標準物質
3.2.P.7 容器及び施栓系
3.2.P.8 安定性
3.2.A その他

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2 吸収
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.2 反復投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7　その他の毒性試験
4.3　参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録