

審議結果報告書

令和6年12月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ヒフデュラ配合皮下注
[一般名] エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申請者名] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年4月25日

[審議結果]

令和6年12月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年11月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ヒフデュラ配合皮下注
[一般名] エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申請者] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年4月25日
[剤形・含量] 1バイアル中（5.6 mL）にエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）11,200 単位を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号（R5 薬）第600号、令和6年3月21日付け医薬薬審発0321第1号）
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

通常、成人には本剤 1 回 5.6 mL (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として 1,008 mg 及び
ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 11,200 単位) を週 1 回皮下投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年10月10日

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

申請品目

- [販売名] ヒフデュラ配合皮下注
 [一般名] エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) / ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
 [申請者] アルジェニクスジャパン株式会社
 [申請年月日] 令和6年4月25日
 [剤形・含量] 1バイアル中 (5.6 mL) にエフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 11,200 単位を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

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

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

通常、成人には本剤1回5.6 mL (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として11,200 単位) を週1回皮下投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、発症機序は解明されていないものの、末梢神経のミエリン又は Schwann 細胞を標的とする自己免疫によって発症すると考えられており、8 週間以上に亘り進行性又は再発性の経過をとり、四肢筋力低下及び感覚障害をきたす自己免疫性疾患である（CIDP 診療ガイドライン）。本邦では指定難病とされている（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 告示番号 14）。

CIDP は、50%以上の患者で、典型的 CIDP として上肢及び下肢の近位筋と遠位筋が同様に障害される特徴があるが、臨床症状として遠位優位型や多発性単ニューロパチーの表現型を有する等、CIDP バリエーション（遠位型、多巣性、局所性、運動型又は感覚型 CIDP）と称される臨床病型が報告されており、多様な臨床像を示す疾患とされている。治療後も再発・寛解を繰り返し、慢性的に進行することがあり、疾患が進行すると、末梢神経の軸索が障害され、不可逆的な障害を引き起こす可能性があり、日常生活、生活の質（QOL）及び精神状態に深刻な影響を及ぼすとされている（Mayo Clin Proc 2018; 93: 777-93、Eur J Neurol 2021; 28: 3556-83 等）。

本剤は、FcRn を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体 Fc フラグメントであるエフガルチギモドと結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する rHuPH20 を含有する皮下投与製剤であり、本邦では、2024 年 1 月に「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」の効能・効果で承認されている。海外では、本剤は米国で 2023 年 6 月に全身型重症筋無力症に対する治療薬として承認されて以降、2024 年 9 月現在、米国、欧州、英国及び中国で承認されており、CIDP に対しては、2024 年 6 月に米国にて承認され、欧州では審査中である。

今般、2020 年 4 月から実施された本邦を含む国際共同試験の成績に基づき、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（R5 薬）第 600 号、令和 6 年 3 月 21 日付け医薬品審発 0321 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、CIDP の発症機序は解明されていないものの CIDP は IgG 自己抗体が関与していることが報告されていること（Nat Rev Neurol 2017; 13: 533-47、Ann Neurol 2000; 47: 765-75 等）を踏まえ、エフガルチギモド及び rHuPH20 を含有する本剤皮下投与時における総 IgG 濃度減少作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血清中エフガルチギモド濃度はサンドイッチ ELISA 法（定量下限：200 ng/mL）又は ECLIA 法（定量下限：200 ng/mL）を用いて測定された。血清中の抗エフガルチギモド抗体及びエフガルチギモドに対する中和抗体はそれぞれ ACE ブリッジング ELISA 法及び ECLIA 法を用いて測定され、血漿中の抗 rHuPH20 抗体及び rHuPH20 に対する中和抗体はそれぞれ ECLIA 法及び ELISA 法を用いて測定された。なお、本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位）を皮下投与したときの rHuPH20 の全身曝露量は極めて限られ、血清中濃度は定量下限未満であると考えられることから（令和 5 年 11 月 28 日付けヒフデュラ配合皮下注審査報告書）、本申請において rHuPH20 の薬物動態は評価していない。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 CIDP 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1802 試験）

日本人及び外国人 CIDP 患者（薬物動態評価例数 非盲検期：321 例、二重盲検治療中止期：221 例）を対象に、本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位¹⁾）を 1 週間間隔で皮下投与したとき（試験計画等は 7.1 参照）の血清中エフガルチギモドのトラフ濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率の推移は表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 非盲検期における本剤を 1 週間間隔で皮下投与したときの血清中エフガルチギモドのトラフ濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率

評価時点	エフガルチギモドのトラフ濃度 (µg/mL)	総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%)
1 週目	14.9 ± 6.92 (298)	-36.1 ± 9.90 (294)
4 週目	18.9 ± 9.96 (250)	-66.2 ± 14.31 (257)
8 週目	18.8 ± 8.93 (82)	-64.5 ± 39.65 (86)
12 週目	20.0 ± 6.89 (24)	-67.3 ± 22.18 (25)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

表 2 二重盲検治療中止期におけるプラセボ又は本剤を 1 週間間隔で皮下投与したときの総 IgG 濃度のベースライン^{a)}からの変化率

評価時点	総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%)	
	プラセボ群	本剤群
0 週目 ^{b)}	-69.1 ± 8.81 (110)	-67.2 ± 9.30 (108)
8 週目	-10.9 ± 19.25 (64)	-68.2 ± 11.87 (91)
24 週目	1.7 ± 24.62 (34)	-67.2 ± 10.83 (51)
48 週目	-0.9 ± 30.33 (17)	-66.6 ± 10.31 (31)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 非盲検期のベースライン

b) 非盲検期から二重盲検治療中止期へ移行直後

本剤皮下投与後に血清中抗エフガルチギモド抗体が陽性と判断された被験者は、非盲検期で 20/322 例、二重盲検治療中止期の本剤群で 2/111 例であった。中和抗体が陽性と判断された被験者は、非盲検期で 1/322 例であり、二重盲検治療中止期の本剤群では認められなかった。また、本剤皮下投与後に血漿中抗

1) エフガルチギモド濃度及び rHuPH20 濃度がそれぞれ 180 mg/mL 及び 2,000 単位/mL の配合皮下注製剤（市販製剤）を用いて 5.6 mL が投与された。なお、一部の被験者ではエフガルチギモド濃度及び rHuPH20 濃度がそれぞれ ■ mg/mL 及び ■ 単位/mL の配合皮下注製剤を用いて ■ mL が投与された。*投与量としてエフガルチギモド 1,006.5 mg、rHuPH20 12,200 単位。

rHuPH20抗体が陽性と判断された被験者は、非盲検期で45/322例、二重盲検治療中止期の本剤群で52/111例であり、中和抗体が陽性と判断された被験者は認められなかった。

6.2.2 母集団薬物動態/薬力学解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1)

健康成人及び gMG 患者を対象とした本剤の臨床試験データに基づき構築した母集団薬物動態/薬力学モデル (初回申請時資料 CTD 5.3.3.5-5) を基本モデルとして使用し、CIDP 患者を対象とした 1802 試験で得られたデータ (血清中エフガルチギモド濃度: 233 例 1869 測定点、血清中総 IgG 濃度: 255 例 2444 測定点) を用いて基本モデルを更新し、母集団薬物動態/薬力学解析を実施した (NONMEM version 7.5)。エフガルチギモドの薬物動態は 2 つの末梢コンパートメントを仮定した線形 3-コンパートメントモデルで記述され、本剤による IgG 分解速度の促進は間接反応モデルを用いて記述された。基本モデルには、エフガルチギモドの薬物動態パラメータに対する共変量として CL 及び分布容積に対して体重、CL に対して eGFR 及びアルブミン、分布容積に対して性別の影響が組み込まれ、薬力学パラメータに対する共変量として、ベースラインの血清中総 IgG 濃度に対して ALP 及び人種、血清中総 IgG の消失速度定数に対して AST、EC₅₀ に対して体重の影響が組み込まれた。エフガルチギモドの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータに対する共変量探索²⁾を行った結果、CL 及び分布容積に対して体重、CL に対して eGFR、分布容積に対して性別が統計学的に有意な共変量として選択され、薬力学パラメータに対してはいずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。

当該母集団薬物動態/薬力学モデルに基づき、本剤を 1 週間間隔で皮下投与したときのエフガルチギモドの血清中濃度を推定した結果、AUC_{ss} は、体重 79.6 kg (中央値) の被験者と比較して、体重 52.7 kg (5 パーセンタイル値) の患者では 34.7% 高値、体重 114.0 kg (95 パーセンタイル値) の患者では 22.8% 低値となることが推定され³⁾、eGFR が 105.0 mL/min/1.73 m² (中央値) の患者と比較して、eGFR が 76.4 mL/min/1.73 m² の患者 (5 パーセンタイル値) では 20.4% 高値、eGFR が 137.0 mL/min/1.73 m² (95 パーセンタイル値) の患者では 14.4% 低値となることが推定された⁴⁾。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態及び薬力学の国内外差について

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

1802 試験の非盲検期において本剤を 1 週間間隔で皮下投与したときの日本人集団及び外国人集団における血清中エフガルチギモドのトラフ濃度及び総 IgG 濃度のベースラインからの変化率は表 3 のとおりであり、日本人と外国人で薬物動態及び薬力学いずれも明らかな差は認められず、二重盲検治療中止期においても同様であった。

2) 基本モデルに組み込まれた共変量に加えて、CL に対する日本人、中国人、人種又は民族の影響が検討され、ベースラインの血清中総 IgG 濃度、血清中総 IgG の消失速度定数及び EC₅₀ に対する日本人、中国人又は人種の影響が検討された。

3) eGFR は中央値である 105.0 mL/min/1.73 m² に固定された。

4) 体重は中央値である 79.6 kg に固定された。

表3 日本人及び外国人に本剤を1週間間隔で投与したときの血清中エフガルチギモドのトラフ濃度及び総IgG濃度のベースラインからの変化率（1802試験非盲検期）

評価時点	エフガルチギモドの トラフ濃度 (µg/mL)		総IgG濃度のベースラインからの 変化率 (%)	
	日本人	外国人	日本人	外国人
1週目	16.1 ± 6.57 (24)	14.8 ± 6.95 (274)	-34.0 ± 6.32 (24)	-36.3 ± 10.15 (270)
4週目	19.6 ± 9.30 (22)	18.8 ± 10.0 (228)	-69.8 ± 5.61 (23)	-65.9 ± 14.85 (234)
8週目	18.7 ± 3.79 (5)	18.8 ± 9.18 (77)	-77.6 ± 2.01 (5)	-63.7 ± 40.73 (81)
12週目	17.8, 26.7 ^{a)}	19.8 ± 7.04 (22)	-80.3, -75.8 ^{a)}	-66.4 ± 22.91 (23)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 個別値

機構は、提出された試験成績を踏まえると、本剤を投与したときのエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学について、日本人と外国人で明らかな差異は認められていないと判断する。

6.R.2 臨床薬理学的観点における用法・用量の適切性について

申請者は、CIDP患者に対する本剤の申請時用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から、以下のように説明した。

CIDP患者に対する本剤の用法・用量について、既承認製剤であるエフガルチギモドIV製剤10mg/kgを1週間間隔で4回静脈内投与するときに、総IgG濃度の変化率が概ね最大になると考えられたことを踏まえ、本剤の既承認効能・効果であるgMGと同様に、エフガルチギモドIV製剤10mg/kg投与時と同程度の総IgG濃度を減少させることが期待できる用法・用量として、1802試験及び1902試験は、CIDP患者を対象に本剤（エフガルチギモド1,008mg、rHuPH20 11,200単位^リ）を1週間間隔で投与することとした。

その結果、1802試験の非盲検期における投与4週目の総IgG濃度のベースラインからの変化率（平均値）は-66.2%であり（表1）、2001試験（初回承認申請時資料CTD 5.3.5.1-1）においてgMG患者を対象に本剤又はエフガルチギモドIV製剤を1週間間隔で投与した時の総IgG濃度のベースラインからの変化率（本剤群：-64.7%、エフガルチギモドIV製剤群：-62.3%）と同程度であった。また、1802試験において、投与4週目以降の総IgG濃度のベースラインからの変化率は約-60~-70%で維持され（表1及び表2）、1902試験においても同様に維持された。

以上より、CIDP患者に対する申請時用法・用量は臨床薬理学的観点から適切と考える。

機構は、申請者の説明、並びに1802試験及び1902試験において、CIDP患者を対象に本剤（エフガルチギモド1,008mg、rHuPH20 11,200単位）を1週間間隔で投与したときに得られた総IgG濃度のベースラインからの変化率を踏まえると、本剤の申請時用法・用量について、臨床薬理学的観点からは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す臨床試験の成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	1802 試験 5.3.5.1-1	II	CIDP 患者	非盲検期：322 例 二重盲検治療中止期 プラセボ群：111 例 本剤群：110 例	非盲検期： 本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位）を 1 週間間隔で皮下投与 二重盲検治療中止期： プラセボ又は本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位）を 1 週間間隔で皮下投与	有効性、安全性 薬物動態、薬力学
	国際共同	1902 試験 5.3.5.2-1	II		228 例	本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位）を 1 週間間隔で皮下投与	安全性、有効性 薬物動態、薬力学

7.1 国際共同第II相試験（CTD 5.3.5.1-1: 1802 試験<2020年4月～2023年5月>）

18歳以上のCIDP患者（目標症例数：非盲検期の組入れ症例として最大360例）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験が22の国又は地域⁵⁾で実施された。

主な選択基準は、2010年のEFNS/PNSガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 356-63）に基づき probable 又は definite のCIDPと診断され⁶⁾、スクリーニング時のCIDP Disease Activity Statusスコアが2点以上⁷⁾、かつ無治療期又は非盲検期のベースライン時のINCATスコア⁸⁾2点以上の疾患活動性を有するCIDP患者とされた。

本試験は、無治療期⁹⁾（最長12週間）、非盲検期（最長13週間）及び二重盲検治療中止期（最長48週間）で構成された。非盲検期間中に調整INCATスコア、I-RODSスコア¹⁰⁾及び握力の有効性評価項目を用いて判断された臨床的改善のエビデンス（ECI）¹¹⁾が確認された被験者は、二重盲検治療中止期に移行することとされ、二重盲検治療中止期において、ベースラインから臨床的悪化（調整INCATスコアの

-
- 5) オーストリア、ベルギー、ブルガリア、中国、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国及び米国
- 6) 治験担当医師によりCIDPの診断をした後、スクリーニング期間中に10年以上のCIDPの診療経験を有する医師から構成される独立判定委員会（CIDP確認委員会）により、2010年のEFNS/PNSガイドラインの診断基準の probable 又は definite に該当するか確認され、該当しないと判断された患者は除外することとされた。
- 7) CIDPの疾患活動性を評価するスコアで、1（治癒）～5（不安定な活動性疾患）の5段階で評価する指標。
- 8) 炎症性神経症の機能障害を評価するスコアで、上肢及び下肢でそれぞれ0（障害はない）～5（最重症）の6段階で評価する指標。調整INCATスコアは、上肢スコアのみが1から0又は0から1に変化する場合は改善又は悪化とみなさない。
- 9) CIDPに対して前治療（IVIg、SCIg、コルチコステロイドパルス療法又は経口コルチコステロイド）を行っている患者は無治療期で前治療を中止することとされ、CIDPに対して未治療の患者については、スクリーニング前6カ月以内と3カ月以内の調整INCATスコアを比較して臨床的悪化（調整INCATスコア1点以上の増加）が確認された場合は無治療期に入らないこととされた。
- 10) 生活にかかわる24の質問（本を読む、食べる、歯を磨く、走る等）を患者自身が0（できない）、1（やや困難であるができる）、2（簡単にできる）の3段階で評価する指標。
- 11) ECIは以下のとおり定義され、ECIが2回連続で示された場合、ECIが確認された被験者とされた。
- ・CIDPに対する前治療を行っていた被験者：
 - ① 無治療期で調整INCATスコアが1点以上増加した被験者
調整INCATスコアが非盲検期のベースラインから1点以上減少した場合
 - ② 無治療期で調整INCATスコアが1点以上増加しなかったものの、I-RODSスコアが4点以上減少又は握力が8kPa以上減少した被験者
調整INCATスコアが非盲検期のベースラインから1点以上減少した場合、又は非盲検期のベースラインから1点以上減少しなかったものの以下に該当する場合
 - 無治療期にI-RODSスコアが4点以上減少した被験者では、I-RODSスコアが非盲検期のベースラインから4点以上増加した場合
 - 無治療期に握力が8kPa以上減少した被験者では、握力が非盲検期のベースラインから8kPa以上増加した場合
 - 無治療期にI-RODSスコアが4点以上減少し、かつ、握力が8kPa以上減少した被験者では、I-RODSスコアが非盲検期のベースラインから4点以上増加、又は、握力が非盲検期のベースラインから8kPa以上増加した場合
 - ・CIDPに対する前治療を行っていなかった被験者：
調整INCATスコアが非盲検期のベースラインから1点以上減少した場合

1点以上の増加¹²⁾のイベントが88件認められる時点まで¹³⁾、プラセボ又は本剤群に無作為に割り付け¹⁴⁾ることとされた。なお、二重盲検治療中止期において、調整 INCAT スコアがベースラインから1点以上増加した被験者、及び48週間の治験薬投与を完了した被験者、並びに、二重盲検治療中止期へ88件のイベントが認められた時点で無治療期又は非盲検期で試験中の被験者は、長期継続投与試験（1902試験）（7.2参照）に移行できることとされた。

用法・用量は、非盲検期では、本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位¹⁾）を1週間間隔で皮下投与することとされ、二重盲検治療中止期では、プラセボ又は本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位¹⁾）を1週間間隔で皮下投与することとされた。

本試験に組み入れられた342例のうち、非盲検期で本剤が投与された322例¹⁵⁾全例が安全性解析対象集団及び有効性解析集団とされた。また、二重盲検治療中止期で無作為化された221例（プラセボ群110例、本剤群111例）¹⁶⁾全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の mITT 集団とされた。非盲検期での中止例は101例であり、主な中止理由は、有効性の欠如36例、長期継続投与試験（1902試験）への移行¹⁷⁾22例であった。二重盲検治療中止期での中止例は22例（プラセボ群10例、本剤群12例、以下同順）であり、主な中止理由は被験者の申し出6例（3例、3例）、併用禁止薬の使用3例（1例、2例）、有害事象3例（0例、3例）であった。

非盲検期における主要評価項目である非盲検期間中に ECI が確認された被験者の割合は、66.5%（214/322例） [95%信頼区間：61.0, 71.6] であった。

また、二重盲検治療中止期における主要評価項目である二重盲検治療中止期のベースラインから臨床的悪化（調整 INCAT スコアの1点以上の増加）が最初に認められるまでの期間についての解析結果は表5、Kaplan-Meier 曲線は図1のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた。

表5 二重盲検治療中止期における臨床的悪化が最初に認められるまでの期間（mITT 集団）

投与群	評価例数	臨床的悪化 ^{a)} 例数 (%)	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)c)}
プラセボ群	110	59 (53.6)	0.394	< 0.0001
本剤群	111	31 (27.9)	[0.253, 0.614]	

a) 調整 INCAT スコアが1点以上増加した被験者

b) CIDP に対する前治療と非盲検期における調整 INCAT スコアの変化量で層別した Cox 比例ハザードモデルにより算出。信頼区間は Wald 法に基づき算出。

c) Wald 検定に基づく p 値。有意水準は両側 5%。

12) 調整 INCAT スコアが二重盲検治療中止期のベースラインから2回連続で1点増加、又は2点以上増加した場合。なお、その場合を臨床的悪化と定義した。

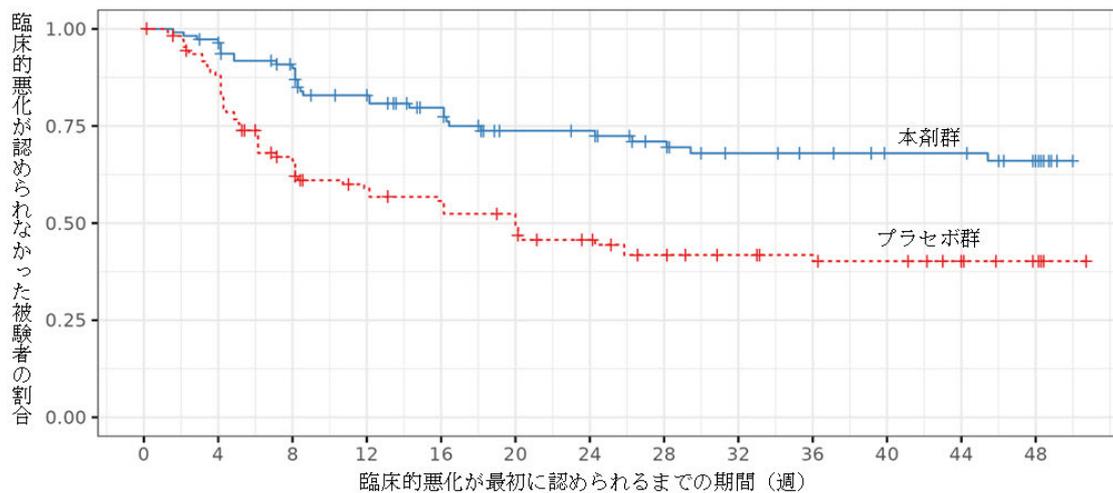
13) プラセボ群に対する本剤群のハザード比を0.5、有意水準を片側2.5%としたとき、検出力を90%確保するには88件のイベントが必要とされた。なお、88件目のイベントが発現してから最後の被験者が最終来院するまでに2件のイベントが追加で発現したことから、二重盲検治療中止期では最終的に90件のイベントが発現した。

14) 非盲検期間中の調整 INCAT スコア（変化なし、又は1点以上減少）及びCIDP治療歴（未治療、スクリーニング前6カ月以内の副腎皮質ステロイド治療歴、又はスクリーニング前6カ月以内のIVIg/SCIg治療歴）が層別因子とされた。

15) 322例のうち、無治療期に入らず、非盲検期に直接組み入れられた被験者は36例であった。

16) 無作為化された221例のうち、13例（プラセボ群9例、本剤群4例）は非盲検期で ECI が確認されていない被験者であったが、二重盲検治療中止期に移行された。また、非盲検期で ECI が確認された被験者のうち6例は被験者の申し出等により二重盲検非盲検期に移行せず、試験中止とされた。

17) 二重盲検治療中止期においてイベントが88件認められ、非盲検期から二重盲検治療中止期への移行が中止され、1902試験に移行された被験者。



At risk number	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
プラセボ群	110	94	67	55	51	47	38	31	28	26	24	21	16
本剤群	111	107	93	80	68	56	55	48	42	40	36	36	28

図1 二重盲検治療中止期における臨床的悪化が最初に認められるまでの期間のKaplan-Meier曲線

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で2%以上に認められた有害事象の発現状況は、表6のとおりであった。

表6 すべての有害事象及びいずれかの群で2%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	非盲検期		二重盲検治療中止期	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	322	110	111	111
すべての有害事象	204 (63.4)	62 (56.4)	71 (64.0)	71 (64.0)
重篤な有害事象	21 (6.5)	6 (5.5)	6 (5.4)	6 (5.4)
投与中止に至った有害事象	22 (6.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.7)
いずれかの群で2%以上認められた有害事象				
注射部位紅斑	33 (10.2)	0	6 (5.4)	6 (5.4)
CIDP	17 (5.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
頭痛	16 (5.0)	2 (1.8)	4 (3.6)	4 (3.6)
注射部位疼痛	15 (4.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)
上気道感染	11 (3.4)	11 (10.0)	2 (1.8)	2 (1.8)
発疹	11 (3.4)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)
注射部位発疹	11 (3.4)	1 (0.9)	0	0
関節痛	9 (2.8)	5 (4.5)	4 (3.6)	4 (3.6)
四肢痛	8 (2.5)	4 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.8)
下痢	8 (2.5)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
COVID-19	7 (2.2)	14 (12.7)	19 (17.1)	19 (17.1)
背部痛	7 (2.2)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)
上咽頭炎	5 (1.6)	3 (2.7)	5 (4.5)	5 (4.5)
疲労	5 (1.6)	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.7)
発熱	4 (1.2)	4 (3.6)	3 (2.7)	3 (2.7)
便秘	4 (1.2)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
注射部位内出血	4 (1.2)	1 (0.9)	6 (5.4)	6 (5.4)
筋痙攣	2 (0.6)	3 (2.7)	0	0
錯感覚	2 (0.6)	3 (2.7)	0	0
肺炎	1 (0.3)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	3 (2.7)	3 (2.7)

発現例数（発現割合（%））

死亡は非盲検期において2例（心停止、CIDP各1例）、二重盲検治療中止期においてプラセボ群1例（肺炎）に認められ、非盲検期において認められたCIDP¹⁸⁾及び二重盲検治療中止期のプラセボ群におい

18) 本剤投与終了36日後にCIDPが発現（臨床症状が悪化）し、その80日後に死亡した。

て認められた肺炎¹⁹⁾は治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表7のとおりであった。

表7 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

非盲検期	本剤群	CIDP 13 例 ^{a)} 、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 ^{b)} 、COVID-19、COVID-19 肺炎、COVID-19 の疑い、皮膚有棘細胞癌 ^{b)} 、四肢不全麻痺、尿路結石各 1 例
二重盲検治療中止期	プラセボ群	片耳難聴 ^{b)} 、虫垂炎、脂肪腫、CIDP ^{b)} 、肺炎 ^{b)} ・脱水、膜性糸球体腎炎 ^{b)} 各 1 例
	本剤群	胆石症、COVID-19 肺炎、脳振盪、足骨折、前立腺癌、移行上皮癌・尿道狭窄・膀胱ポリープ各 1 例

a) 13 例中 7 例は治験薬との因果関係が否定されていない事象

b) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象は、非盲検期において 22 例（CIDP 15 例、心停止、注射部位発疹、COVID-19、COVID-19 肺炎、筋力低下、四肢不全麻痺、そう痒症各 1 例）、二重盲検治療中止期において、プラセボ群 1 例（肺炎）、本剤群 3 例（COVID-19 肺炎、前立腺癌、移行上皮癌各 1 例）に認められ、非盲検期に認められた CIDP 9 例、注射部位発疹、そう痒症各 1 例、二重盲検治療中止期のプラセボ群に認められた肺炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: 1902 試験<2020 年 9 月～継続中（2023 年 6 月データカットオフ）>）

1802 試験に参加した被験者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤（エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位¹⁾）を 1 週間間隔で皮下投与することとされた²⁰⁾。

1802 試験から本試験に移行した 229 例（無治療期及び非盲検期から移行した被験者 29 例、二重盲検治療中止期のプラセボ群から移行した被験者 101 例、二重盲検治療中止期の本剤群から移行した被験者 99 例）のうち、1902 試験で本剤が投与されなかった 1 例（二重盲検治療中止期プラセボ群）を除く、228 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 29 例であり、主な中止理由は、被験者の申し出 8 例、有害事象 7 例、有効性の欠如 6 例であった。

有効性評価項目であるベースラインからの調整 INCAT スコアの変化量の経時的推移は、表 8 のとおりであった。

19) 非盲検期における本剤投与終了 281 日後に肺炎が発現し、その 2 日後に死亡した。

20) 任意のサブスタディとして、本剤 1 週間間隔皮下投与を 24 週間以上完了し、12 週間以上臨床状態が安定している被験者には本剤を 2 週間間隔で皮下投与できるとされた。なお、2023 年 6 月時点で 5 例の被験者が当該用量にて投与された。

表 8 調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量の経時的推移 (有効性解析対象集団)

組入れ前の 1802 試験の投与期又は群	無治療期又は 非盲検期	二重盲検治療中止期		全体
		プラセボ群	本剤群	
非盲検期の ベースライン		4.7 ± 1.66	4.5 ± 1.53	4.6 ± 1.67
		110	110	317
二重盲検治療中止期の ベースライン		3.3 ± 1.57	3.1 ± 1.51	3.2 ± 1.54
		110	111	221
1902 試験の ベースライン	3.9 ± 1.79	4.2 ± 1.91	3.1 ± 1.87	3.7 ± 1.94
	29	100	99	228
4 週目	3.7 ± 1.70	3.3 ± 1.69	2.9 ± 1.79	3.2 ± 1.75
	0.0 ± 0.62	-0.9 ± 1.48	-0.2 ± 0.92	-0.5 ± 1.22
12 週目	5.0	3.0 ± 1.79	3.2 ± 1.59	3.1 ± 1.69
	-2.0	-1.5 ± 1.66	-0.5 ± 0.90	-1.0 ± 1.44
24 週目	1	64	58	123
	—	2.8 ± 1.82	3.1 ± 1.73	2.9 ± 1.78
36 週目	—	-1.7 ± 1.92	-0.6 ± 1.40	-1.2 ± 1.79
	—	55	44	99
48 週目	—	3.0 ± 1.59	3.2 ± 1.62	3.0 ± 1.60
	—	-1.5 ± 1.49	-0.7 ± 1.47	-1.1 ± 1.53
72 週目	—	45	33	78
	—	2.9 ± 1.42	3.3 ± 1.85	3.0 ± 1.61
96 週目	—	-1.7 ± 1.51	-0.9 ± 1.60	-1.3 ± 1.58
	—	34	24	58
180 週目	—	2.3 ± 1.45	3.8 ± 1.48	2.8 ± 1.60
	—	-2.2 ± 1.35	-1.3 ± 1.50	-1.9 ± 1.44
240 週目	—	18	9	27
	—	2.7 ± 1.25	4.0, 5.0 ^{a)}	3.0 ± 1.35
300 週目	—	-2.3 ± 1.34	-4.0, -2.0 ^{a)}	-2.4 ± 1.31
	—	10	2	12

上段：調整 INCAT スコア (平均値 ± 標準偏差)

中段：1902 試験のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差)

下段：評価例数

—：該当データなし

a) 個別値

安全性について、すべての有害事象及び全体集団で 2%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表9 すべての有害事象及び全体集団で2%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

組入れ前の 1802 試験の投与期又は群	無治療期又は 非盲検期	二重盲検治療中止期		全体
		プラセボ群	本剤群	
評価例数	29	100	99	228
すべての有害事象	14 (48.3)	69 (69.0)	48 (48.5)	131 (57.5)
重篤な有害事象	2 (6.9)	11 (11.0)	8 (8.1)	21 (9.2)
投与中止に至った有害事象	0	8 (8.0)	1 (1.0)	9 (3.9)
全体集団で2%以上に認められた有害事象				
COVID-19	2 (6.9)	16 (16.0)	13 (13.1)	31 (13.6)
上気道感染	2 (6.9)	8 (8.0)	4 (4.0)	14 (6.1)
転倒	3 (10.3)	5 (5.0)	2 (2.0)	10 (4.4)
頭痛	2 (6.9)	3 (3.0)	3 (3.0)	8 (3.5)
注射部位紅斑	0	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.1)
上咽頭炎	0	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.1)
尿路感染	0	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.1)
注射部位内出血	1 (3.4)	3 (3.0)	2 (2.0)	6 (2.6)
関節痛	0	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (2.6)
発疹	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (3.0)	6 (2.6)
四肢痛	1 (3.4)	1 (1.0)	3 (3.0)	5 (2.2)
浮動性めまい	0	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.2)
CIDP	0	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.2)
注射部位そう痒感	0	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.2)

発現例数（発現割合（%））

死亡は1例（CIDP）に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表10のとおりであった。

表10 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

無治療期又は 非盲検期 ^{a)}	無力症 ^{b)} ・COVID-19・転倒 ^{b)} 、心房細動 ^{b)} 各1例
二重盲検治療中止 期のプラセボ群 ^{a)}	CIDP 2例 ^{c)} 、肺炎 ^{b)} 、肝機能異常、リンパ節炎 ^{b)} 、尿路感染 ^{b)} ・急性腎障害、創傷感染・COVID-19・気管狭窄、事故・胸骨骨折・肋骨骨折・外傷性血腫、脳神経障害・痙攣発作、血中クレアチンホスホキナーゼ増加・心筋症・COVID-19 各1例
二重盲検治療中止 期の本剤群 ^{a)}	CIDP 2例 ^{c)} 、鼠径ヘルニア、橈骨骨折、下肢骨折 ^{b)} 、不安定狭心症、良性前立腺肥大症、転倒 ^{b)} ・挫傷 ^{b)} 各1例

a) 組入れ前の1802試験の投与期又は群

b) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

c) 2例中1例は治験薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象は、9例（CIDP 4例、リンパ節炎、眼運動障害・無力症、肝機能異常、COVID-19、脳神経障害各1例）に認められ、CIDP 2例及びリンパ節炎を除き、本剤との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

申請者は、1802試験及び1902試験の実施の経緯等を踏まえた上で、1802試験及び1902試験成績で構成された臨床データパッケージに基づく本剤の有効性について、以下のように説明している。

CIDPは、国内外ともにEAN/PNSガイドラインに基づき診断されている（CIDP診療ガイドライン、Eur J Neurol 2021; 28: 3556-83）。CIDP患者について、典型的CIDPが50%以上で最も多いとされ（Neurology 2024; 102: e209130、Neurol Ther 2020; 9: 43-54）、CIDPに関連する特定の遺伝子は報告されておらず、病態は世界的に同様とされている。CIDPに対する治療についても免疫グロブリン製剤及び副腎皮質ステロイドが第一選択の治療法とされる等、国内外で大きな差異はない。

以上に加え、エフガルチギモドIV製剤投与時における日本人及び外国人の薬物動態パラメータ、並びに総IgG濃度及び各IgGサブタイプのベースラインからの変化率に大きな違いは認められなかったこと（令和3年11月17日付けウィフガート点滴静注400mg審査報告書）等から、本剤投与においても日

本人と外国人の薬物動態、薬力学等に差異が認められる可能性は低いものと考え、日本人 CIDP 患者を含む 1802 試験及び 1902 試験を実施した。

1802 試験の計画について、CIDP は慢性的に進行性又は再発性の経過を辿る疾患であり、長期に亘って効果的な治療を行わない場合、長期的及び不可逆的な症状に繋がる可能性がある一方で、多様な臨床像を示し、臨床経過は患者ごとに異なっており、実際の医療現場では寛解期にどの程度の治療が必要か判断が難しい患者も一定数存在するとされている。このような疾患背景や治療の実態を踏まえ、プラセボ投与期間を最小限に抑え、CIDP に対する治療が必要とされる疾患活動性を有する被験者を対象とした臨床試験を実施することが適切と考えた。以上の点を踏まえ、CIDP 患者を対象に実施されたハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL 他の第Ⅲ相試験等のデザインを参考に、CIDP に対する本剤の有効性及び安全性を確認することを目的としたプラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験のデザインを計画し、実施した (7.1 参照)。その上で、希少な疾患である CIDP に対する治療薬は免疫グロブリン製剤及び副腎皮質ステロイドと限られており、新たな治療選択肢が求められていることや、1802 試験と同程度以上の規模の臨床試験を追加で実施することが困難な状況であることも考慮し、1802 試験及び 1902 試験成績で構成された臨床データパッケージに基づき、CIDP 患者に対する本剤の有効性について説明することを検討した。

1802 試験の二重盲検治療中止期における主要評価項目は、臨床的に意義があるとされる二重盲検治療中止期のベースラインから臨床的悪化 (調整 INCAT スコア⁸⁾の 1 点以上の増加¹²⁾が最初に認められるまでの期間と設定し、試験計画時点で設定した仮説に基づき十分な検出力を確保した上で 1802 試験において、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた (表 5)。また、二重盲検治療中止期における最終評価時点の調整 INCAT スコア、I-RODS スコア¹⁰⁾、握力 (利き手、非利き手) 又は MRC 合計スコア²¹⁾のベースラインからの変化量はそれぞれ表 11 のとおりであり、いずれの有効性評価項目においてもプラセボ群と比較して、本剤群において臨床的悪化 (再発) のリスクを減少させる傾向が認められた。

21) 肩関節外転、肘関節屈曲、手関節背屈、股関節屈曲、膝関節伸展及び足関節背屈に関して、両側で筋力テストを行い、0~5 点の 6 段階で評価する指標。なお、正常は 60 点とされている。

表 11 1802 試験二重盲検治療中止期における調整 INCAT スコア、I-RODS スコア、握力（利き手、非利き手）又は MRC 合計スコアの最終評価時点のベースラインからの変化量（mITT 集団）

投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時点	変化量
調整 INCAT スコア				
プラセボ群	110	3.3 ± 1.57	4.2 ± 1.93 ^{a)}	0.9 ± 1.98 ^{a)}
本剤群	111	3.1 ± 1.51	3.2 ± 1.89	0.1 ± 1.08
I-RODS スコア				
プラセボ群	110	51.2 ± 15.37	44.4 ± 18.01 ^{b)}	-7.0 ± 19.10 ^{b)}
本剤群	111	53.6 ± 17.91	54.4 ± 21.09	0.8 ± 12.33
握力（利き手） ^{c)}				
プラセボ群	110	58.0 ± 25.09	50.3 ± 28.05 ^{a)}	-8.2 ± 20.69 ^{a)}
本剤群	111	54.9 ± 23.64	57.0 ± 26.91	2.1 ± 13.29
握力（非利き手） ^{c)}				
プラセボ群	110	56.7 ± 24.80	50.1 ± 28.17 ^{a)}	-6.9 ± 21.30 ^{a)}
本剤群	111	55.4 ± 28.29	57.3 ± 27.84	2.0 ± 17.33
MRC 合計スコア				
プラセボ群	110	52.9 ± 6.49	49.9 ± 9.23 ^{a)}	-3.0 ± 8.95 ^{a)}
本剤群	111	52.4 ± 7.38	52.1 ± 8.25	-0.3 ± 4.53

平均値 ± 標準偏差

a) 109 例における評価、b) 108 例における評価、c) 単位：kPa

日本人 CIDP 患者に対する有効性について、1802 試験の非盲検期に ECI が確認された日本人被験者の割合は、75.0%（18/24 例）[95%信頼区間：53.3, 90.2] であり、全体集団の結果（66.5% [95%信頼区間：61.0, 71.6]）と同様であった。また、1802 試験の二重盲検治療中止期における最終評価時点の調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量及びベースラインから臨床的悪化（調整 INCAT スコアの 1 点以上の増加）が認められた被験者数に関する日本人集団の結果は表 12 のとおりであり、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 12 1802 試験二重盲検治療中止期における全体集団及び日本人集団の調整 INCAT スコアの最終評価時点のベースラインからの変化量及び臨床的悪化例数（mITT 集団）

	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時点の変化量	臨床的悪化 ^{a)} 例数 (%)
日本人集団	プラセボ群	8	3.8 ± 1.83	0.6 ± 2.13	3 (37.5)
	本剤群	10	3.0 ± 2.40	0.1 ± 0.99	3 (30.0)
全体集団	プラセボ群	110	3.3 ± 1.57	0.9 ± 1.98 ^{b)}	59 (53.6)
	本剤群	111	3.1 ± 1.51	0.1 ± 1.08	31 (27.9)

平均値 ± 標準偏差

a) 調整 INCAT スコアの 1 点以上の増加、b) 109 例における評価

さらに、1802 試験の非盲検期において、疾患活動性を有する CIDP 患者を対象に本剤を投与したときの主要評価項目である非盲検期に ECI¹¹⁾が確認された被験者割合の推移は表 13、ECI が確認されるまでの期間の中央値は 43.0 日 [95%信頼区間：31.0, 51.0] であり、総 IgG 濃度の減少率が最大に達する投与 4 週目（表 1）と比べてその期間に大きな違いはなかった。試験デザインや有効性評価項目等が異なることから比較に限界はあるものの、1802 試験の非盲検期に臨床的改善とされる ECI が確認された被験者の割合（214/322 例、66.5%）は、CIDP 患者を対象とした唯一のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験である IVIg 製剤の臨床試験（ICE 試験（Lancet Neurol 2008; 7: 136-44））において、臨床的に意義のある改善とされる調整 INCAT スコアが 1 点減少した被験者割合（プラセボ群 21%、IVIg 群 54%）と比べて高い傾向にあった。

表 13 1802 試験非盲検期における ECI が確認された被験者割合の推移 (有効性解析対象集団)

評価例数	3 週目	4 週目 ^{a)}	6 週目	8 週目	10 週目	12 週目
322	111 (34.5)	128 (39.8)	153 (47.5)	174 (54.0)	197 (61.2)	214 (66.5)

例数 (割合 (%))

a) 投与 4 週目から非盲検期から二重盲検治療中止期に移行する被験者が認められた。

また、非盲検期における最終評価時点の調整 INCAT スコア⁸⁾、I-RODS スコア¹⁰⁾、握力 (利き手、非利き手) 又は MRC 合計スコア²¹⁾のベースラインからの変化量はそれぞれ表 14 のとおりであり、いずれの有効性評価項目においても改善する傾向が認められた。

表 14 1802 試験非盲検期における調整 INCAT スコア、I-RODS スコア、握力 (利き手、非利き手) 及び MRC 合計スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量 (有効性解析対象集団)

	調整 INCAT スコア	I-RODS スコア	握力 (利き手) ^{a)}	握力 (非利き手) ^{a)}	MRC 合計スコア
ベースライン	4.6 ± 1.67 (317)	40.1 ± 14.67 (321)	38.5 ± 24.18 (318)	39.0 ± 24.71 (318)	46.9 ± 8.31 (319)
最終評価時点 までの変化量	-0.9 ± 1.71 (316)	7.7 ± 15.48 (320)	12.3 ± 18.68 (317)	11.2 ± 21.12 (317)	3.8 ± 7.24 (318)

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：評価例数

a) 単位：kPa

以上の 1802 試験成績に加え、1902 試験成績において本剤を長期投与することにより、臨床的悪化 (再発) のリスクの減少を維持する傾向が認められていること (表 8) を踏まえると、日本人を含む CIDP 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

CIDP の診断基準や治療実態に関して国内外で大きな差異はないとの申請者の説明に加え、CIDP 患者における本剤の薬物動態及び薬力学に関して日本人と外国人で明らかな差異は認められなかったこと (6.R.1 参照) 等を踏まえると、1802 試験に本邦からも参加したことに大きな問題はないと考える。また、1802 試験の計画について、CIDP の疾患特性や治療体系等を考慮すると、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験のデザインとしたことについても一定の理解は可能である。一方で、1802 試験成績は、本剤の投与により臨床的改善が確認された被験者のみを対象に本剤の薬効の有無を確認した結果であることから、実臨床で本剤の投与が想定される CIDP 患者全般に対して有効性が確認できたとみなすことには一定の限界があり、実臨床において、本剤の投与がなされる疾患活動性を有する CIDP 患者全般に対し、本剤投与によってその臨床症状がどの程度改善し、その効果が維持するか等は必ずしも明確にはなっていない。以上を踏まえると、本来であれば、1802 試験実施後にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験等のデザインによる臨床試験を計画・実施し、疾患活動性の高い CIDP 患者に対して本剤又は対照薬を投与することで本剤にどの程度の臨床的改善の効果が得られるのかを検証することが望ましかったと考える。

しかしながら、CIDP は希少な疾患であり、新たな治療薬が求められていることや、追加の臨床試験の実施可能性が低い状況であることは理解でき、実施された 1802 試験の二重盲検治療中止期において、臨床的改善が確認された被験者を対象に、ベースラインから臨床的悪化 (調整 INCAT スコアの 1 点以上の増加) が最初に確認されるまでの期間でプラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められる等、有効性評価項目において一貫してプラセボ群と比較して本剤群で臨床的悪化 (再発) のリスクを減少させる傾向が認められている。さらに、日本人集団の結果は全体集団と同様の傾向が認められたことや、非盲検期において非対照試験の結果ではあるものの本剤の投与により臨床症状を改善する傾向も認められたこと等も踏まえると、日本人を含む CIDP 患者に対する本剤の一定の有効性は確認されたものと判断する。以上に加え、CIDP は、免疫グロブリン製剤に治療反応を示す自己免疫疾患であり、IgG 減少作

用を有する本剤を投与することにより CIDP の臨床症状が改善することについては、疾患の特性や本剤の薬理作用の観点からも一定の蓋然性があること等を総合的に勘案すると、本剤は、疾患活動性を有し、臨床症状が発現している日本人 CIDP 患者に対して臨床症状を改善する有効性が期待できるとともに、本剤を長期的に継続して投与することにより、CIDP の臨床的悪化（再発）のリスクを減少させる有効性は期待できると判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、提出された資料及び 7.R.2.1～3 項における検討等を踏まえると、本剤の使用にあたっては、本剤の既承認の効能・効果である gMG に対する本剤の使用時と同様に、感染症及び過敏症反応関連の有害事象の発現に特に注意を要するが、当該事象も含め gMG と同様の安全対策の下で使用されることで、日本人 CIDP 患者における本剤の安全性は、許容可能と判断する。

7.R.2.1 本剤の安全性について

機構は、本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1902 試験の最新のデータカットオフ（2024 年 2 月データカットオフ）に基づき、承認申請時のデータカットオフ（7.2 参照）以降に新たに認められた有害事象について、死亡は 1 例（心停止）に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。新たに認められた死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 1902 試験において承認申請時のデータカットオフ以降に新たに認められた死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

死亡以外の重篤な有害事象	COVID-19 肺炎 ^{a)} 、乳癌各 2 例 ^{b)} 、肺炎、脱水、遠隔転移を伴う悪性黒色腫・中枢神経系転移、肋骨骨折・骨盤骨折・骨盤内感染、結合組織障害 ^{b)} ・2 型糖尿病 ^{b)} 、CIDP、脂肪肝 ^{b)} 、気管支炎、感音性難聴、浮動性めまい、心筋壊死マーカー上昇、大動脈弁狭窄・失血性貧血・ショック・急性呼吸不全・腎不全・心房細動・心房粗動・凝血異常・血液量減少性ショック・肝不全各 1 例
投与中止に至った有害事象	乳癌 2 例 ^{b)} 、COVID-19 肺炎 ^{b)} 、中枢神経系転移、結合組織障害 ^{b)} ・2 型糖尿病 ^{b)} 、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 ^{b)} 、CIDP、良性前立腺肥大症、大動脈狭窄・失血性貧血・ショック・急性呼吸不全・腎不全・心房細動・心房粗動・心停止・凝血異常・血液量減少性ショック・肝不全・冠動脈硬化症・頸動脈狭窄・心不全・筋萎縮・三尖弁閉鎖不全各 1 例

a) 2 例中 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない事象

b) 治験薬との因果関係が否定されていない事象

本剤投与時の有害事象の発現状況について、1802 試験及び 1902 試験（2024 年 2 月データカットオフ）成績と gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2001 試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1）及び 2002 試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-3））成績を比較した結果は、表 16 のとおりであり、CIDP 患者に対する本剤投与において、新たな懸念は認められなかった。また、本剤の長期投与時の安全性について、gMG 患者は 1 週間間隔で 4 回皮下投与をすることを 1 サイクルとして、サイクル投与する用法であるのに対し、CIDP 患者は 1 週間間隔で皮下投与を長期的に継続する用法であるものの、CIDP 患者に対する本剤の長期投与において、新たな懸念は認められなかった。

表 16 CIDP 患者（1802 試験及び 1902 試験）及び gMG 患者（2001 試験及び 2002 試験）を対象とした
本剤の臨床試験における有害事象の発現状況

	CIDP				gMG		
	1802 試験			1902 試験	2001 試験		2002 試験
	非盲検期	二重盲検治療中止期			エフガルチ ギモド IV 群	本剤群	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群			
評価例数	322	110	111	228	55	55	179
すべての有害事象	204 (63.4)	62 (56.4)	71 (64.0)	171 (75.0)	28 (50.9)	37 (67.3)	152 (84.9)
死亡	2 (0.6)	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	4 (2.2)
重篤な有害事象	21 (6.5)	6 (5.5)	6 (5.4)	35 (15.4)	4 (7.3)	8 (14.5)	33 (18.4)
投与中止に至った有害事象	22 (6.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	18 (7.9)	0	2 (3.6)	4 (2.2)
いずれかの本剤群で 5% 以上に認められた有害事象							
注射部位紅斑	33 (10.2)	0	6 (5.4)	11 (4.8)	0	7 (12.7)	52 (29.1)
CIDP	17 (5.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	8 (3.5)	0	0	0
頭痛	16 (5.0)	2 (1.8)	4 (3.6)	14 (6.1)	7 (12.7)	7 (12.7)	36 (20.1)
注射部位疼痛	15 (4.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.4)	0	3 (5.5)	21 (11.7)
上気道感染	11 (3.4)	11 (10.0)	2 (1.8)	24 (10.5)	0	0	16 (8.9)
注射部位発疹	11 (3.4)	1 (0.9)	0	1 (0.4)	0	8 (14.5)	15 (8.4)
関節痛	9 (2.8)	5 (4.5)	4 (3.6)	6 (2.6)	0	1 (1.8)	10 (5.6)
下痢	8 (2.5)	0	1 (0.9)	6 (2.6)	3 (5.5)	1 (1.8)	24 (13.4)
COVID-19	7 (2.2)	14 (12.7)	19 (17.1)	37 (16.2)	0	2 (3.6)	40 (22.3)
背部痛	7 (2.2)	1 (0.9)	2 (1.8)	9 (3.9)	0	0	12 (6.7)
上咽頭炎	5 (1.6)	3 (2.7)	5 (4.5)	16 (7.0)	0	0	28 (15.6)
転倒	5 (1.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	10 (4.4)	3 (5.5)	1 (1.8)	3 (1.7)
疲労	5 (1.6)	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)	3 (5.5)	2 (3.6)	8 (4.5)
尿路感染	5 (1.6)	2 (1.8)	2 (1.8)	12 (5.3)	3 (5.5)	1 (1.8)	9 (5.0)
注射部位そう痒感	5 (1.6)	0	1 (0.9)	5 (2.2)	0	5 (9.1)	19 (10.6)
注射部位内出血	4 (1.2)	1 (0.9)	6 (5.4)	9 (3.9)	0	4 (7.3)	18 (10.1)
貧血	4 (1.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	0	0	15 (8.4)
悪心	3 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (0.9)	2 (3.6)	0	12 (6.7)
筋痙攣	2 (0.6)	3 (2.7)	0	0	0	1 (1.8)	10 (5.6)
重症筋無力症	0	0	0	0	1 (1.8)	6 (10.9)	14 (7.8)

発現例数（発現割合（%））

1802 試験及び 1902 試験（2024 年 2 月データカットオフ）の日本人集団における有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであり、全体集団の有害事象の発現状況（表 16）と比較して、日本人 CIDP 患者において懸念される有害事象は認められなかった。

表 17 1802 試験及び 1902 試験の日本人集団における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	1802 試験			1902 試験
	非盲検期	二重盲検治療中止期		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数	24	8	10	16
すべての有害事象	15 (62.5)	4 (50.0)	3 (30.0)	11 (68.8)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (12.5)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
いずれかの本剤群で 2 例以上に認められた有害事象				
注射部位そう痒感	3 (12.5)	0	0	0
頭痛	2 (8.3)	0	0	2 (12.5)
注射部位紅斑	2 (8.3)	0	0	0
注射部位発疹	2 (8.3)	0	0	0
注射部位反応	1 (4.2)	0	0	2 (12.5)
COVID-19	0	2 (25.0)	1 (10.0)	2 (12.5)
下痢	0	0	0	2 (12.5)
上咽頭炎	0	0	0	3 (18.8)
上気道感染	0	0	0	2 (12.5)

発現例数（発現割合（%））

以上に加え、国内外における最新の市販後の安全性情報（2024年6月時点²²⁾において、臨床上大きな問題となる可能性のある新たなリスクは認められていないことを踏まえると、既承認のgMGと同様の安全対策の下で、CIDPに対する本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、1802試験及び1902試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、既承認のgMGと同様の安全対策の下で、CIDPに対する本剤投与時の安全性は管理可能と判断するが、本剤の重要な特定されたリスクである感染症関連の有害事象及びショック、アナフィラキシー（過敏症反応関連の有害事象）については、7.R.2.2項及び7.R.2.3項で引き続き検討する。

7.R.2.2 感染症関連の有害事象について

機構は、本剤投与による感染症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1802試験及び1902試験（2024年2月データカットオフ）における感染症関連の有害事象²³⁾の発現状況は、表18のとおりであった。重篤な有害事象は、1802試験の非盲検期で4例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、COVID-19、COVID-19肺炎、COVID-19の疑い各1例）、二重盲検治療中止期のプラセボ群で3例（肺炎2例、虫垂炎1例）、本剤群で1例（COVID-19肺炎）及び1902試験で9例（COVID-19肺炎2例、COVID-19肺炎、COVID-19肺炎、気管支炎、骨盤内感染、尿路感染、COVID-19創傷感染各1例）に認められ、1802試験の非盲検期で認められたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、二重盲検治療中止期のプラセボ群で認められた肺炎2例及び1902試験で認められたCOVID-19肺炎、肺炎及び尿路感染を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、本剤長期投与時において、経時的に感染症関連の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表18 感染症関連の有害事象の発現状況（1802試験及び1902試験、安全性解析対象集団）

	1802試験			1902試験 本剤群
	非盲検期	二重盲検治療中止期		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	
評価例数	322	110	111	228
すべての有害事象	44 (13.7)	37 (33.6)	35 (31.5)	104 (45.6)
重篤な有害事象	4 (1.2)	3 (2.7)	1 (0.9)	9 (3.9)
投与中止に至った有害事象	2 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
いずれかの本剤群で2%以上に認められた有害事象				
上気道感染	11 (3.4)	11 (10.0)	2 (1.8)	24 (10.5)
COVID-19	7 (2.2)	14 (12.7)	19 (17.1)	37 (16.2)
尿路感染	5 (1.6)	2 (1.8)	2 (1.8)	12 (5.3)
上咽頭炎	5 (1.6)	3 (2.7)	5 (4.5)	16 (7.0)
インフルエンザ	2 (0.6)	1 (0.9)	0	10 (4.4)
肺炎	1 (0.3)	4 (3.6)	1 (0.9)	4 (1.8)

発現例数（発現割合（%））

以上に加え、本剤の国内外における最新の市販後の安全性情報（2024年6月時点²²⁾において、感染症関連の有害事象について追加の注意喚起を要するようリスクは認められていないことを踏まえると、gMG患者に対する現行の添付文書での注意喚起等の安全対策を引き続き実施することで、CIDP患者に対する感染症関連の有害事象は管理可能と考える。

22) 2021年12月17日～2024年6月16日

23) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象

機構は、感染症関連の有害事象について、CIDP 患者に対する本剤の投与は長期間に亘ることが想定され、本剤投与期間中は総 IgG 濃度が低値となり、感染症のリスクが増加することに留意する必要があるものの、1802 試験及び 1902 試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、CIDP に対する本剤投与時において新たなリスクは認められていないことから、既承認の gMG と同様の安全対策の下で、CIDP に対する本剤投与時の安全性は管理可能と判断する。

7.R.2.3 過敏症反応関連の有害事象について

機構は、本剤投与による過敏症反応関連の有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1802 試験における過敏症反応関連の有害事象²⁴⁾は、非盲検期で 19.9% (64/322 例)、二重盲検治療中止期のプラセボ群で 5.5% (6/110 例) 及び本剤群で 9.9% (11/111 例) に認められ、アナフィラキシー反応含む、重篤又は Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、1902 試験において過敏症反応関連の有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

本剤の国内外における最新の市販後の安全性情報 (2024 年 6 月時点)²²⁾において、過敏症反応関連の有害事象²⁵⁾は 560 件報告されたものの、そのうち重篤な有害事象は 15 件 (主な事象: 注射部位疼痛 (4 件)、注射部位発疹 (2 件)、注射部位紅斑 (2 件)) であり、アナフィラキシー反応は報告されなかった。

以上より、過敏症反応関連の有害事象について、gMG 患者に対する現行の添付文書での注意喚起等の安全対策を引き続き実施することで、CIDP 患者に対する過敏症反応関連の有害事象は管理可能と考える。

機構は、過敏症反応について、1802 試験及び 1902 試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、CIDP に対する本剤投与時において新たなリスクは認められていないことから、既承認の gMG と同様の安全対策の下で、CIDP に対する本剤投与時の安全性は管理可能と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦の CIDP に対する治療について、CIDP 診療ガイドラインにおいて、第一選択の治療法として、免疫グロブリン製剤 (IVIg 製剤又は SCIg 製剤) 及び副腎皮質ステロイドが推奨されており、本邦で主に用いられている免疫グロブリン製剤による治療については導入療法及び維持療法それぞれに分けられており、導入療法において IVIg 製剤を投与した後、臨床症状の改善が不十分又は臨床的悪化 (再発) が認められる患者に対して IVIg 製剤又は SCIg 製剤で維持療法を行うこととされている。

本剤は、1802 試験及び 1902 試験成績より、臨床症状を改善し、長期的に臨床的悪化 (再発) のリスクを減少させる有効性が期待でき (7.R.1 参照)、安全性について、臨床上大きな問題となる懸念は認められなかったこと (7.R.2 参照) を踏まえると、本邦の医療現場に提供される意義があり、CIDP の第一選択の治療法に位置付けられる可能性があると考えられる。

機構は、1802 試験及び 1902 試験成績に基づく 7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえると、本剤

24) 投与後 48 時間以内、又は有害事象の発現時間が不明の場合は投与後 2 日以内に発現した MedDRA SMQ 「過敏症 (広域)」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出 (埋込み部位を除く)」に該当する事象

25) MedDRA SMQ 「過敏症 (狭域)」又は「血管外漏出 (注射、注入および埋込み部位) (広域)」に該当する事象

は CIDP 患者に対する新たな治療選択肢として本邦の医療現場に提供する意義があるものとする。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の申請時効能・効果の適切性について、以下のように説明している。

1802 試験及び 1902 試験の主要評価項目及び副次評価項目で用いられた有効性評価指標である調整 INCAT スコア⁸⁾及び I-RODS スコア¹⁰⁾は、CIDP における運動機能に係る能力障害を評価する指標であり (CIDP 診療ガイドライン)、評価に当たっては、筋力のみではなく、感覚要素も含めて運動機能に係る能力障害の程度を評価することができる。その上で、1802 試験成績等の調整 INCAT スコア及び I-RODS スコアの結果 (7.R.1 参照) を踏まえると、CIDP 患者に対する本剤の有効性は運動症状及び感覚症状のいずれにおいても期待できると考えられることから、本剤の申請時効能・効果は適切と考える。

機構は、CIDP の臨床病型によらず、本剤の有効性が期待できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1802 試験の非盲検期及び二重盲検治療中止期における、典型的 CIDP 又は非典型的 CIDP (CIDP バリエーション) 別での最終評価時点の調整 INCAT スコアのベースラインからの変化量はそれぞれ表 19 及び表 20 のとおりであり、典型的 CIDP 及び非典型的 CIDP のいずれにおいても本剤投与により臨床症状の改善及び臨床的悪化 (再発) のリスクを減少させる傾向が認められた。

表 19 1802 試験非盲検期における典型的 CIDP 又は非典型的 CIDP 別での調整 INCAT スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量 (有効性解析対象集団)

	典型的 CIDP	非典型的 CIDP			
		非対称型	遠位型	純粹運動型	全体
評価例数	268	29	20	5	54
ベースライン	4.7 ± 1.67 ^{a)}	4.1 ± 1.36	4.0 ± 1.59	4.2 ± 2.77	4.1 ± 1.57
変化量	-1.0 ± 1.75 ^{b)}	-0.1 ± 1.35	-0.6 ± 1.23	0.0 ± 1.58	-0.3 ± 1.32

平均値 ± 標準偏差

a) 263 例における評価、b) 262 例における評価

表 20 1802 試験二重盲検治療中止期における典型的 CIDP 又は非典型的 CIDP 別での調整 INCAT スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量 (mITT 集団)

	典型的 CIDP		非典型的 CIDP							
			非対称型		遠位型		純粹運動型		全体	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	95	97	7	6	7	7	1	1	15	14
ベースライン	3.4 ± 1.63	3.1 ± 1.56	3.0 ± 1.29	2.7 ± 1.51	2.7 ± 0.95	3.3 ± 0.76	2.0	4.0	2.8 ± 1.08	3.1 ± 1.14
変化量	0.9 ± 2.07 ^{a)}	0.1 ± 1.14	0.7 ± 1.50	0.2 ± 0.41	0.7 ± 1.11	0.3 ± 0.49	3.0	-1.0	0.9 ± 1.36	0.1 ± 0.53

平均値 ± 標準偏差

a) 94 例における評価

臨床試験に組み入れなかった純粹感覚型 CIDP について、上述のとおり、本剤の有効性は運動症状及び感覚症状のいずれにおいても期待できることに加え、感覚型 CIDP 患者の 88% が免疫グロブリン製剤 (IVIg 製剤) 等の免疫治療に反応するとの報告 (J Clin Neurol 2024; 20: 276-84) や、純粹感覚型は非典型的 CIDP の中で最も稀な病型であり、約半数の患者で典型的 CIDP へと進展するとの報告 (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90: 125-32) があること等を考慮すると、純粹感覚型 CIDP に対しても本剤の有効性は期待でき、本剤の推奨投与対象に含めることは可能と考える。

機構は、1802 試験及び 1902 試験成績に加え、申請者の説明を踏まえると、本剤の効能・効果を承認

申請のとおり、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、CIDP 患者に対する本剤の申請時用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

1802 試験及び 1902 試験における用法・用量は、本剤の既承認効能・効果である gMG と同様に、総 IgG 濃度の減少率が概ね最大になると考えられる用量として、本剤(エフガルチギモド 1,008 mg、rHuPH20 11,200 単位)を 1 週間間隔で皮下投与することとした(6.R.2 参照)。また、CIDP は、疾患の進行に伴い不可逆的な症状に繋がる可能性がある自己免疫疾患であることを踏まえ、gMG のサイクル投与²⁶⁾とは異なり、本剤の 1 週間間隔の皮下投与を継続的に行うこととした。その結果、1802 試験及び 1902 試験成績において、CIDP 患者に対する本剤の有効性が示され(7.R.1 参照)、安全性は許容可能であった(7.R.2 参照)ことから、CIDP 患者に対する本剤の申請時用法・用量は適切と考える。

機構は、1802 試験及び 1902 試験成績等を踏まえると、CIDP 患者に対する本剤の用法・用量を承認申請のとおり、「通常、成人には本剤 1 回 5.6 mL (エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) として 1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として 11,200 単位)を週 1 回皮下投与する。」とすることは妥当と判断する。

7.R.6 自己投与について

申請者は、自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

長期継続投与試験である 1902 試験では、自己投与方法を適切に習得し自己投与可能と治験担当医師が判断した場合、自己投与を可能とされた。1902 試験(2024 年 2 月データカットオフ)において、自己投与が 1 回以上行われた被験者は 154/228 例であり、そのうち、日本人被験者は 6/16 例であった。自己投与が 1 回以上行われた日本人被験者において、自己投与を実施した期間中、調整 INCAT スコアが維持される傾向が認められたこと、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったこと等を踏まえると、CIDP 患者に対する本剤自己投与時の有効性及び安全性について、特段の問題はないと考える。

機構は、現時点では、CIDP 患者における自己投与に特段の問題は示唆されておらず、既承認の gMG 患者における自己投与時と同様、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された CIDP 患者に対してのみ自己投与を実施するよう添付文書等で注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を引き続き実施することが適切と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.2 項のとおり、既承認効能・効果に対する本剤使用時と同様に、感染症及び過敏症反応に関連する事象には注意を要するものの、現時点で得られている臨床試験成績、並びに本剤及びエフガルチギモド IV 製剤における国内外の市販後の安全性情報からは、長期投与時を含めて本剤の投与にあたって特段の

26) 1 週間間隔で 4 回皮下投与を 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

懸念となる事象は認められていないことを踏まえると、日本人 CIDP 患者に対する本剤の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている本剤の臨床試験成績、並びに本剤及びエフガルチギモド IV 製剤における国内外の市販後の安全性情報から、特に感染症及び過敏症反応に関連する事象には注意を要するものの、長期投与時を含めて本剤の投与にあたって特段の懸念となる事象は認められていないこと（7.R.2 参照）を踏まえると、日本人 CIDP 患者に対する本剤の安全性等について、現時点で通常の医薬品安全性監視活動下で収集することは妥当と判断する。ただし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討することが重要と判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名] ヒフデュラ配合皮下注
[一 般 名] エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) /ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アルジェニクスジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

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

1.1 有効性について

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

- 1802 試験の試験デザインについて、CIDP は希少疾患であることや、慢性的に長期に亘って身体障害が進行する疾患であるため、プラセボを投与することは一定期間被験者の臨床症状の悪化を放置することとなり倫理上の問題が大きいこと等から、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間試験のデザインでの実施が難しかったことは理解可能である。
- 本剤の有効性について、1802 試験の二重盲検治療中止期の結果から、本剤投与により臨床的悪化(再発)のリスクを減少させる効果は示されていると考える。また、非盲検期の結果では、非盲検で対照群が設定されていないことから、本剤投与による臨床症状の改善効果は明確には示されていないものの、CIDP は原則として、自然寛解しない疾患であることを考慮すると、非盲検期における主要評価項目の結果(臨床的改善 (ECI) が確認された被験者の割合が 66.5% [95%信頼区間: 61.0, 71.6]) から一定の有効性は期待できると考える。さらに、1902 試験成績を含め本剤の長期継続投与時の結果に加え、IVIg 製剤等の免疫グロブリン製剤に反応性を示す患者において、総 IgG 濃度を減少させる作用機序から本剤の有効性は期待できることも踏まえると、本剤は、疾患活動性を有し、臨床症状が発現している日本人 CIDP 患者に対して臨床症状を改善する有効性が期待できるとともに、本

剤を長期的に継続して投与することにより、CIDP の臨床的悪化（再発）のリスクを減少させる有効性は期待できるとの機構の判断を支持する。

一方で、本剤の有効性について、専門委員から以下の意見も示された。

- 1802 試験の非盲検期において、約 1/3 の被験者で臨床的改善（ECI）が確認されなかったことについては、十分に留意する必要がある。実臨床では、例えば 1802 試験の非盲検期の投与期間等を参考に、医師が患者ごとに本剤の有効性が認められているかを判断することになると考えられるが、CIDP 患者に本剤を投与しても臨床症状の改善が認められない場合には他の治療法に切り替えることを注意喚起することが望ましいと考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の添付文書における用法・用量に関連する注意の項において、以下のとおり注意喚起した上で、添付文書の臨床成績の項において、1802 試験のデザインや臨床成績に関して情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量に関連する注意]

本剤を一定期間投与後、臨床症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を検討すること。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

(変更なし)

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供

(本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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）

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎〉

通常、成人には本剤 1 回 5.6 mL（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を週 1 回皮下投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Affinity capture elution	—
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎/慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
CIDP 診療ガイドライン	—	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン2024 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会 編
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EAN	European Academy of Neurology	欧州神経学会
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学連合
EC ₅₀	Half Maximal Effective Concentration	50%有効濃度
ECI	Evidence of clinical improvement	臨床的改善のエビデンス
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
Fc	Crystallizable fragment	結晶形成フラグメント
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	—
I-RODS	Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
MRC	Medical Research Council	—
PNS	Peripheral Nerve Society	国際欧州末梢神経学会
PT	Preferred Term	基本語
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
SCIg	Subcutaneous Immunoglobulin	皮下注用人免疫グロブリン
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1802 試験	—	ARGX-113-1802 試験
1902 試験	—	ARGX-113-1902 試験
2001 試験	—	ARGX-113-2001 試験
2002 試験	—	ARGX-113-2002 試験
本剤	—	ヒフデュラ配合皮下注
エフガルチギモド	Efgartigimod alfa (genetical recombination)	エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)
エフガルチギモド IV 製剤	—	ウィフガート点滴静注 400 mg