ヒフデュラ配合皮下注
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

図目次

図 1.5-1　開発の経緯図 5

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

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）の天然リガンドであるヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc フラグメントである。エフガルチギモドは、生理的 pH 下及び酸性 pH 下のいずれでも FcRn との親和性を増大させるように設計されており、内因性 IgG との結合を拮抗阻害し、FcRn を介した IgG のリサイクルを妨げることで IgG 分解を促進させる。エフガルチギモドは、病原性 IgG 自己抗体が介在する慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）などの重度の自己免疫疾患に対する治療薬として評価されている。エフガルチギモドは、FcRn をブロックすることにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018）。

本剤はエフガルチギモドにボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）を配合した皮下投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド PH20 SC」）である。rHuPH20 は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼであり、より多くの液量を皮下投与することを可能にする浸透促進剤である。

CIDP は、末梢神経の脱髄による筋力低下と感覚障害を特徴とする、重度な消耗性進行性の末梢神経系の自己免疫疾患である（Bunschoten, 2019a）。CIDP の現行の治療選択肢には、経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）や副腎皮質ステロイドなどがあるが（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）、CIDP 患者の多くは消耗性の症状に苦しみ、疾患の変動と大きな治療負担を抱え、慢性的な治療が必要になることが多い（Van den Bergh, 2021; Bunschoten, 2019b）。現行の治療選択肢は、長時間の注入、血栓症及び急性腎機能障害などの重度の合併症、並びに体重増加及び骨粗鬆症などの他の望ましくない作用を伴うために長期投与には限界がある（Bunschoten, 2019a; Querol, 2021; Gorson, 2012; Nobile-Orazio, 2012）。

本疾患で IgG 自己抗体が重要な役割を果たしていることを示唆するエビデンスは増えつつある（Querol, 2017; Zinman, 2005; Hahn, 1996; Yan, 2000）。エフガルチギモド PH20 SC は、IgG 自己抗体を含む総 IgG を選択的に減少させる（Ulrichts, 2018）。また、忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを有するため、未治療の CIDP 患者及び治療歴のある CIDP 患者に対して、投与方法が簡便で有効な治療選択肢を提供できる可能性がある。

1.5.2　開発の経緯

今回の承認申請対象の根拠となった試験について、開発の経緯図を図 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試験及びその継続投与試験（ARGX-113-1802 試験及び ARGX-113-1902 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、2021 年 1 月にはエフガルチギモド IV（販売名：ウィフガート点滴静注 400mg）、2024 年 1 月には本剤（販売名：ヒフデュラ配合皮下注）の全身型重症筋無力症を適応とした承認を取得した。さらに、エフガルチギモド IV は、2024 年 3 月に慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する承認を取得した。

本申請に含まれる臨床試験については、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted] [redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施している。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、CIDP 患者を対象とした国際共同試験及びその継続投与試験（ARGX-113-1802 試験及び ARGX-113-1902 試験）を主な試験として構築した臨床データパッケージの適切性及び電子データの提出範囲について確認し、医薬品医療機器総合機構の合意を得た。

また、エフガルチギモド PH20 SC は、2024 年 3 月に「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎」に対する希少疾病用医薬品（指定番号（R5 薬）第 600 号）に指定された。

CIDP 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）について、効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を提出することとした。

効能・効果（案）

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

用法・用量（案）

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

なお、argenx BV は本適応症について、米国で 2023 年 12 月に承認申請を行った（2024 年 3 月現在）。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

エフガルチギモドは、CIDP の他に、類天疱瘡、特発性炎症性筋疾患など、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

Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol. 2019;18(8):784-794. [2019a]

Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A, et al. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2019;24:253-259. [2019b]

Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5:359-373.

Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain. 1996;119(Pt 4):1055-1066.

Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11:493-502.

Querol L, Crabtree M, Herepath M, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). J Neurol. 2021;268(10):3706□3716.

Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):533-547.

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.

Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. Eur J Neurol. 2010;17:356-363.

Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force—second revision. Eur J Neurol. 2021;28:3556-3583.

Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. Ann Neurol. 2000;47(6):765-775.

Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIg in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Transfus Apher Sci. 2005;33(3):317-324.

図 1.5-1　開発の経緯図

開発の経緯図を以下に示す。

試験項目			2019	2020	2021	2022	2023	2024
臨床試験	日本含む国際共同第II相試験（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者、SC、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）	ARGX-113-1802	4/20	●	―	―	● 5/23	
	日本含む国際共同第II相試験（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者、SC、非盲検、単群）	ARGX-113-1902		9/20 ●	―	―	―	―▶
	第I相試験（健康男性、SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）	ARGX-113-1901	7/19 ●―	● 10/19				
	第I相試験（健康成人、IV/SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）	ARGX-113-1907		8/20 ●―	● 2/21			
	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		2/21	●―	● 12/21		
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、SC、非盲検、単群）	ARGX-113-2002		4/21	●	―	―	―▶

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1　外国における使用状況等 2
1.6.2　海外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） 3

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

本剤は米国（販売名：VYVGART HYTRULO）、欧州、英国及び中国（販売名：VYVGART）において全身型重症筋無力症の適応症で承認されている。本申請の適応症の外国における状況は以下のとおりである。

国又は地域	海外開発状況又は承認状況
米国	2024年6月21日承認
中国	審査中（20[redacted]年[redacted]月申請）
欧州	審査中（20[redacted]年[redacted]月申請）

1.6.2　海外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）

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

VYVGART® HYTRULO (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2023

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

Indications and Usage (1)	06/2024
Dosage and Administration (2.4)	06/2024
Contraindications (4)	12/2023
Warnings and Precautions (5.2, 5.3)	12/2023

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

VYVGART HYTRULO is a combination of efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for the treatment of adult patients with:

- generalized myasthenia gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) ant body positive (1)
- chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (1)

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

- See Full Prescribing Information for instructions on dosage, preparation, and administration. (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5)
- Evaluate the need to administer age-appropriate vaccines according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO. (2.1)
- Administer by a healthcare professional only. (2.2)
- Administer with a winged infusion set subcutaneously over 30 to 90 seconds. (2.2, 2.3, 2.4)
- gMG: The recommended dosage is 1,008 mg / 11,200 units (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase) in cycles of once weekly injections for 4 weeks. 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. (2.3)
- CIDP: The recommended dosage is 1,008 mg / 11,200 units (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase) as once weekly injections. (2.4)

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

Injection: 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase per 5.6 mL (180 mg/2,000 units per mL) in a single-dose vial. (3)

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

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

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

- Infections: Delay administration of VYVGART HYTRULO to patients with an active infection. Monitor for signs and symptoms of infection in patients treated with VYVGART HYTRULO. If serious infection occurs, administer appropriate treatment and consider withholding VYVGART HYTRULO until the infection has resolved. (5.1)
- Hypersensitivity Reactions: Anaphylaxis, hypotension leading to syncope, angioedema, dyspnea, rash, and urticaria have occurred in patients treated with VYVGART HYTRULO or intravenous efgartigimod alfa-fcab product. 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, initiate appropriate therapy; consider the 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----------

The most common adverse reactions (≥ 10%) in patients with gMG treated with efgartigimod alfa-fcab were respiratory tract infections, headache, and urinary tract infection.

Injection site reactions were common (≥ 15%) in patients with gMG and CIDP who were treated with VYVGART HYTRULO (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 HYTRULO and using alternative therapies. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 06/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Vaccination
2.2 Important Dosage and Administration Instructions
2.3 Recommended Dosage for gMG
2.4 Recommended Dosage for CIDP
2.5 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
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of VYVGART HYTRULO 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
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Generalized Myasthenia Gravis
14.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
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 HYTRULO is indicated for the treatment of adult patients with:

- generalized myasthenia gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive
- chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Vaccination

Because VYVGART HYTRULO causes transient reduction in IgG levels, immunization with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with VYVGART HYTRULO. Evaluate the need to administer age-appropriate immunizations according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Important Dosage and Administration Instructions

VYVGART HYTRULO is to be administered by a healthcare professional only.

VYVGART HYTRULO is for subcutaneous use only and administered with a winged infusion set *[see Dosage and Administration (2.4)].* Do not administer intravenously.

Do not dilute VYVGART HYTRULO.

2.3 Recommended Dosage for gMG

The recommended dosage of VYVGART HYTRULO is 1,008 mg / 11,200 units (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase) administered subcutaneously over approximately 30 to 90 seconds in cycles of once weekly injections for 4 weeks.

Administer subsequent treatment cycles according to 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 dose is missed, VYVGART HYTRULO may be administered up to 3 days after the scheduled time point. Thereafter, resume the original dosing schedule until the treatment cycle is completed.

2.4 Recommended Dosage for CIDP

The recommended dosage of VYVGART HYTRULO is 1,008 mg / 11,200 units (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase) administered subcutaneously over approximately 30 to 90 seconds as once weekly injections.

If a scheduled injection is missed, VYVGART HYTRULO may be administered up to 3 days after the scheduled time point. Thereafter, resume the original dosing schedule.

2.5 Preparation and Administration Instructions

Use aseptic technique when preparing and administering VYVGART HYTRULO. Do not shake the vial. Each vial is for one time use only. Avoid exposure to direct sunlight.

Preparation

- Take the VYVGART HYTRULO vial out of the refrigerator at least 15 minutes before injecting to allow it to reach room temperature *[see How Supplied/Storage and Handling (16)].* Do not use external heat sources.
- Check that the VYVGART HYTRULO solution is yellowish, clear to opalescent.
- Parenteral medicine products should be inspected visually for particulate matter prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if opaque particles or other foreign particles are present.
- Withdraw the entire content of VYVGART HYTRULO from the vial using a polypropylene syringe and an 18G stainless steel transfer needle.
- Remove large air bubbles, if present.
- Each vial contains overfill to compensate for liquid loss during preparation and to compensate for the priming volume of the winged infusion set.
- VYVGART HYTRULO does not contain preservatives. Administer immediately after preparation.

Administration

- To administer VYVGART HYTRULO use a winged infusion set made of polyvinyl chloride (PVC), 25G, 12 inches tubing, maximum priming volume of 0.4 mL.
- Remove the transfer needle from the syringe and connect the syringe to the winged infusion set.
- Prior to administration, fill the tubing of the winged infusion set by gently pressing the syringe plunger until the plunger is at 5.6 mL. There should be solution at the end of the winged infusion set needle.
- Choose an injection site on the abdomen (at least 2 to 3 inches away from the navel).
  - Do not inject on areas where the skin is red, bruised, tender, hard, or into areas where there are moles or scars.
  - Rotate injection sites for subsequent administrations.
- Inject VYVGART HYTRULO subcutaneously into a pinched skin area at an angle of about 45 degrees over 30 to 90 seconds.
- Localized injection site reactions may occur after VYVGART HYTRULO is administered.

[see Adverse Reactions (6.1)].

- Discard any unused portions of medicine remaining in the vial, the syringe and the winged infusion set.
- Healthcare professionals should monitor for clinical signs and symptoms of hypersensitivity reactions for at least 30 minutes after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should institute appropriate measures if needed or the patient should seek medical attention *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase per 5.6 mL (180 mg/2,000 units per mL) as yellowish, clear to opalescent solution, in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

VYVGART HYTRULO may increase the risk of infection. The most common infections observed in Study 1 were urinary tract infection (10% of efgartigimod alfa-fcab-treated patients compared to 5% of placebo-treated patients) and respiratory tract infections (33% of efgartigimod alfa-fcab-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 efgartigimod alfa-fcab 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 HYTRULO administration in patients with an active infection until the infection is resolved. During treatment with VYVGART HYTRULO, monitor for clinical signs and symptoms of infections. If serious infection occurs, administer appropriate treatment and consider withholding VYVGART HYTRULO until the infection has resolved.

Immunization

Immunization with vaccines during VYVGART HYTRULO 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 HYTRULO causes a reduction in IgG levels, vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with VYVGART HYTRULO. Evaluate the need to administer age-appropriate vaccines according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO.

5.2 Hypersensitivity Reactions

In clinical trials, hypersensitivity reactions, including rash, angioedema, and dyspnea were observed in patients treated with VYVGART HYTRULO or intravenous efgartigimod alfa-fcab. Urticaria was also observed in patients treated with VYVGART HYTRULO. Hypersensitivity

reactions were mild or moderate, occurred within one hour to three weeks of administration.

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

Healthcare professionals should monitor for clinical signs and symptoms of hypersensitivity reactions for at least 30 minutes after administration *[see Dosage and Administration (2.4)]*. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should institute appropriate measures if needed or the patient should seek medical attention. VYVGART HYTRULO is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity to efgartigimod alfa products, to hyaluronidase, or to any of the excipients of VYVGART HYTRULO *[see Contraindications (4)]*.

5.3 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions have been reported with intravenous efgartigimod alfa-fcab 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, initiate appropriate therapy. Consider the risks and benefits of readministering VYVGART HYTRULO 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.

Clinical Experience in Patients with gMG

The safety of efgartigimod alfa in patients with gMG was established in a double blinded placebo-controlled study with efgartigimod alfa-fcab administered intravenously (Study 1) and its open-label extension, and in an active-controlled study of VYVGART HYTRULO administered subcutaneously (Study 2) and its open-label extension *[see Clinical Studies (14.1)].*

Adverse Reactions with Efgartigimod Alfa-fcab Intravenous in Patients with gMG

In clinical studies, the safety of efgartigimod alfa-fcab administered intravenously has been evaluated in 246 patients with gMG who received at least one dose of efgartigimod alfa-fcab, 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 efgartigimod alfa-fcab 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 to initiate a subsequent cycle, specified by study protocol, was 50 days from the start of the previous treatment cycle. On average, efgartigimod alfa-fcab-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 efgartigimod alfa-fcab-treated patients.

Adverse reactions reported in at least 5% of patients treated with efgartigimod alfa-fcab and more frequently than placebo are summarized in Table 1. The most common adverse reactions (reported in at least 10% of efgartigimod alfa-fcab-treated patients) were respiratory tract infection, headache, and urinary tract infection.

Table 1: Adverse Reactions in at least 5% of Patients with gMG Treated with Efgartigimod Alfa-fcab Intravenously (EFG IV) and More Frequently than in Placebo-Treated Patients in Study 1 (Safety Population)

Adverse reaction	**EFG IV** (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.*

† Paresthesia includes oral hypoesthesia, hypoesthesia, and hyperesthesia.

Adverse Reactions with VYVGART HYTRULO in Patients with gMG

In an active-controlled study in patients with gMG (Study 2), 110 patients were randomized and received one cycle of once weekly administrations for 4 weeks (4 administrations total), of either VYVGART HYTRULO subcutaneously (n=55) or efgartigimod alfa-fcab intravenously (n=55) at recommended doses *[see Dosage and Administration (2.2)]*. The open-label extension of Study 2 included some patients who switched from efgartigimod alfa-fcab IV to VYVGART HYTRULO.

The most common adverse reactions (reported in at least 10% of VYVGART HYTRULO-treated patients) were injection site reactions and headache.

In Study 2, injection site reactions occurred in 38% of patients receiving VYVGART HYTRULO. These were injection site rash, erythema, pruritus, bruising, pain, and urticaria.
In Study 2 and its open-label extension (n = 168), all injection site reactions were mild to moderate in severity and did not lead to treatment discontinuation. The majority occurred within 24 hours after administration and resolved spontaneously. Most injection site reactions occurred during the first treatment cycle, and the incidence decreased with each subsequent cycle.

Clinical Experience in Patients with CIDP

Adverse Reactions with VYVGART HYTRULO in Patients with CIDP

In a placebo-controlled study in patients with CIDP (Study 3, stage B), 221 patients were randomized to receive once-weekly administration of either VYVGART HYTRULO 1,008 mg /11, 200 units subcutaneously (n=111) or placebo (n=110) *[see Clinical Studies (14.2)].* The mean duration of treatment with VYVGART HYTRULO in stage B was 25 weeks. The overall safety profile observed in patients with CIDP treated with VYVGART HYTRULO was consistent with the known safety profile of VYVGART HYTRULO and of efgartigimod alfa-fcab administered intravenously.

In Study 3, injection site reactions occurred in 15% of patients treated with VYVGART HYTRULO compared to 6% of patients who received placebo. The most common of these injection site reactions were injection site bruising and injection site erythema. All injection site reactions were mild to moderate in severity. Most injection site reactions occurred during the first 3 months of treatment.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of efgartigimod alfa products. 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)].*

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of VYVGART HYTRULO on Other Drugs

Concomitant use of VYVGART HYTRULO 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 HYTRULO and using alternative therapies.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VYVGART HYTRULO during pregnancy. Healthcare providers and patients may call 1-855-272-6524 or go to https://www.Vyvgartpregnancy.com to enroll in or to obtain information about the registry.

Risk Summary

There are no available data on the use of VYVGART HYTRULO or efgartigimod alfa containing products during pregnancy. There was no evidence of adverse developmental outcomes following the intravenous administration of efgartigimod alfa 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 may be transmitted from the mother to the developing fetus.

As VYVGART HYTRULO 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 HYTRULO in utero *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Data

Animal Data

VYVGART HYTRULO for subcutaneous injection contains efgartigimod alfa and hyaluronidase *[see Description (11)]*.

Efgartigimod alfa:

- Intravenous administration of efgartigimod alfa (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. Maternal efgartigimod alfa exposures at the highest no-effect doses were approximately 8 and 62 times, respectively, that in humans at the recommended human dose (RHD) of 1008 mg.
- Intravenous administration of efgartigimod alfa (0, 30, or 100 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. Maternal exposures at the highest no-effect dose were approximately 13 times that in humans at the RHD.

Hyaluronidase:

- In a study in which hyaluronidase (human recombinant) was administered by subcutaneous injection to pregnant mice throughout organogenesis, increased embryofetal mortality and decreased fetal body weights were observed at the highest doses tested. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in the mouse was approximately 1800 times the dose of hyaluronidase at the recommended human dose (RHD) of VYVGART HYTRULO (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 U hyaluronidase), on a U/kg basis.
- There were no adverse effects on pre- and postnatal development following subcutaneous administration of hyaluronidase (human recombinant) to mice throughout gestation and lactation at doses up to 5,000 times the dose of hyaluronidase at the RHD of VYVGART

HYTRULO, on a U/kg basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa or hyaluronidase, from administration of VYVGART HYTRULO, 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 HYTRULO and any potential adverse effects on the breastfed infant from VYVGART HYTRULO 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 HYTRULO 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 HYTRULO 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 VYVGART HYTRULO *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

11 DESCRIPTION

VYVGART HYTRULO is a coformulation of efgartigimod alfa and hyaluronidase (human recombinant).

Efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, is a human immunoglobulin G1 (IgG1) -derived Fc fragment (fragment, crystallized) of the za allotype, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells. The efgartigimod alfa 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 is approximately 54 kDa.

Hyaluronidase (human recombinant) is an endoglycosidase used to increase the dispersion and absorption of co-administered drugs when administered subcutaneously. Hyaluronidase (human recombinant) is a glycosylated single-chain protein produced by Chinese hamster ovary cells containing a DNA plasmid encoding for a soluble fragment of human hyaluronidase (PH20). Hyaluronidase (human recombinant) has a molecular weight of approximately 61 kDa.

VYVGART HYTRULO (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) injection is a sterile, preservative free, yellowish, clear to opalescent solution supplied in a single-dose vial for subcutaneous injection.

Each 5.6 mL single-dose vial of VYVGART HYTRULO contains 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase (human recombinant). Each mL of solution contains 180 mg of efgartigimod alfa, 2,000 units of hyaluronidase (human recombinant) and histidine (1.4 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.2 mg), methionine (1.5 mg), polysorbate 20 (0.4 mg), sodium chloride (5.8 mg), sucrose (20.5 mg), and water for injection, USP, at a pH of 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

VYVGART HYTRULO is a coformulation of efgartigimod alfa and hyaluronidase.

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

Hyaluronidase increases permeability of the subcutaneous tissue by depolymerizing hyaluronan. This effect is transient and permeability of the subcutaneous tissue is restored within 24 to 48 hours.

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 efgartigimod alfa-fcab intravenous, there was a reduction in total IgG levels relative to baseline. Decrease in AChR autoantibody levels followed a similar pattern. A decrease in AChR-Ab was associated with a clinical response in AChR-Ab positive patients, as measured by the change from baseline in MG-ADL total score.

In Study 2, the pharmacological effect of VYVGART HYTRULO administered subcutaneously (SC) at 1,008 mg / 11,200 Units was compared to efgartigimod alfa-fcab administered intravenously at 10 mg/kg (EFG IV) in gMG patients. The maximum mean reduction in AChR-Ab level was observed at week 4, with a mean reduction of 62.2% and 59.7% in the VYVGART HYTRULO SC and efgartigimod alfa-fcab IV arm, respectively. The decrease in total IgG levels followed a similar pattern. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of AChR-Ab reduction at day 29 and $AUEC_{0\text{-}4w}$ (area under the effect-time curve from time 0 to 4 weeks post dose) were within the range of 80% to 125%, indicating no clinically significant difference between the two formulations.

12.3 Pharmacokinetics

Efgartigimod alfa exposures were approximately dose-proportional up to the highest subcutaneously tested dose of VYVGART HYTRULO (1750 mg, 1.75 times the recommended dosage).

Distribution

The volume of distribution is 15 to 20L.

Metabolism and Elimination

Efgartigimod alfa and hyaluronidase are 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, body weight, sex, and race did not suggest any clinically significant impact of these covariates on efgartigimod alfa exposures.

Body Weight

A population pharmacokinetics analysis suggests that the influence of body weight on efgartigimod alfa exposure after administration of VYVGART HYTRULO SC 1008 mg was limited and not clinically relevant.

Patients with Renal Impairment

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

Population PK analyses of data from the VYVGART HYTRULO clinical studies indicated that patients with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2) had 11 to 20% 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.

Drug Interaction Studies

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

P450 Enzymes

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

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and

specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of VYVGART HYTRULO or of other efgartigimod products.

In Study 2, in up to 10 weeks following the initiation of a treatment period with 4 weekly administrations, the incidence of anti-efgartigimod alfa antibodies was 35% (19/55) following treatment with VYVGART HYTRULO and 20% (11/55) in patients receiving intravenous efgartigimod alfa-fcab. For both IV and SC arms, neutralizing anti-efgartigimod alfa antibodies were detected in 4% (2/55) of patients.
In Study 3, in up to 12 weeks of treatment in stage A and 48 weeks in stage B, the incidence of anti-efgartigimod alfa antibodies was 6% (20/317) in stage A and 2% (2/111) in stage B, following treatment with VYVGART HYTRULO. Neutralizing anti-efgartigimod alfa antibodies were detected in 0.3% (1/317) of patients in stage A and in no patient in stage B.
Some neutralizing antibodies may not be detected by the assay. The available data are too limited to make definitive conclusions regarding immunogenicity and the effect on pharmacokinetics, safety, or efficacy of VYVGART HYTRULO.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

VYVGART HYTRULO for subcutaneous injection contains efgartigimod alfa and hyaluronidase *[see Description (11)]*.

Carcinogenesis and Mutagenesis

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

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

No carcinogenicity or genotoxicity studies were conducted for human recombinant hyaluronidase.

Impairment of Fertility

Intravenous administration of efgartigimod alfa (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. Efgartigimod alfa exposures at the highest no-effect dose were approximately 12 times that in humans at the recommended human dose of 1008 mg.
There were no effects on reproductive tissues in monkeys following subcutaneous administration of hyaluronidase (human recombinant) doses up to approximately 1,200 times the dose of hyaluronidase at the recommended human dose (RHD) of VYVGART HYTRULO (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 U hyaluronidase) on a U/kg basis for 39 weeks. No systemic exposure to hyaluronidase was observed at doses up to approximately 120 times the dose of hyaluronidase at the RHD of VYVGART HYTRULO, on a U/kg basis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Generalized Myasthenia Gravis

Study 1 (described below) which established the effectiveness of efgartigimod alfa-fcab for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adults who are AChR antibody positive was conducted with efgartigimod alfa-fcab intravenous formulation. In Study 2, VYVGART HYTRULO demonstrated a comparable pharmacodynamic effect on AChR antibody reduction as compared to

the efgartigimod alfa-fcab intravenous formulation, which established the efficacy of VYVGART HYTRULO *[see Clinical Pharmacology (12.2)].*

Study 1 (Efgartigimod Alfa-fcab Intravenous)

The efficacy of efgartigimod alfa-fcab intravenous (EFG IV) 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 EFG IV 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 EFG IV; 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 10 mg/kg EFG IV administered as an intravenous infusion over one hour once weekly for 4 weeks. In patients weighing 120 kg or more, EFG IV was administered as 1200 mg per infusion. Subsequent treatment cycles were administered based on clinical evaluation, but no sooner than 50 days from the start of the previous treatment cycle.

The efficacy of EFG IV 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 EFG IV was observed in the MG-ADL responder rate during the first treatment cycle [67.7% in the EFG IV-treated group vs 29.7% in the placebo-treated group ($p < 0.0001$)].

The efficacy of EFG IV 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 EFG IV was observed in the QMG responder rate during the first treatment cycle [63.1% in the EFG IV-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)

	EFG IV 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)

EFG IV= Efgartigimod alfa-fcab intravenous; 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)

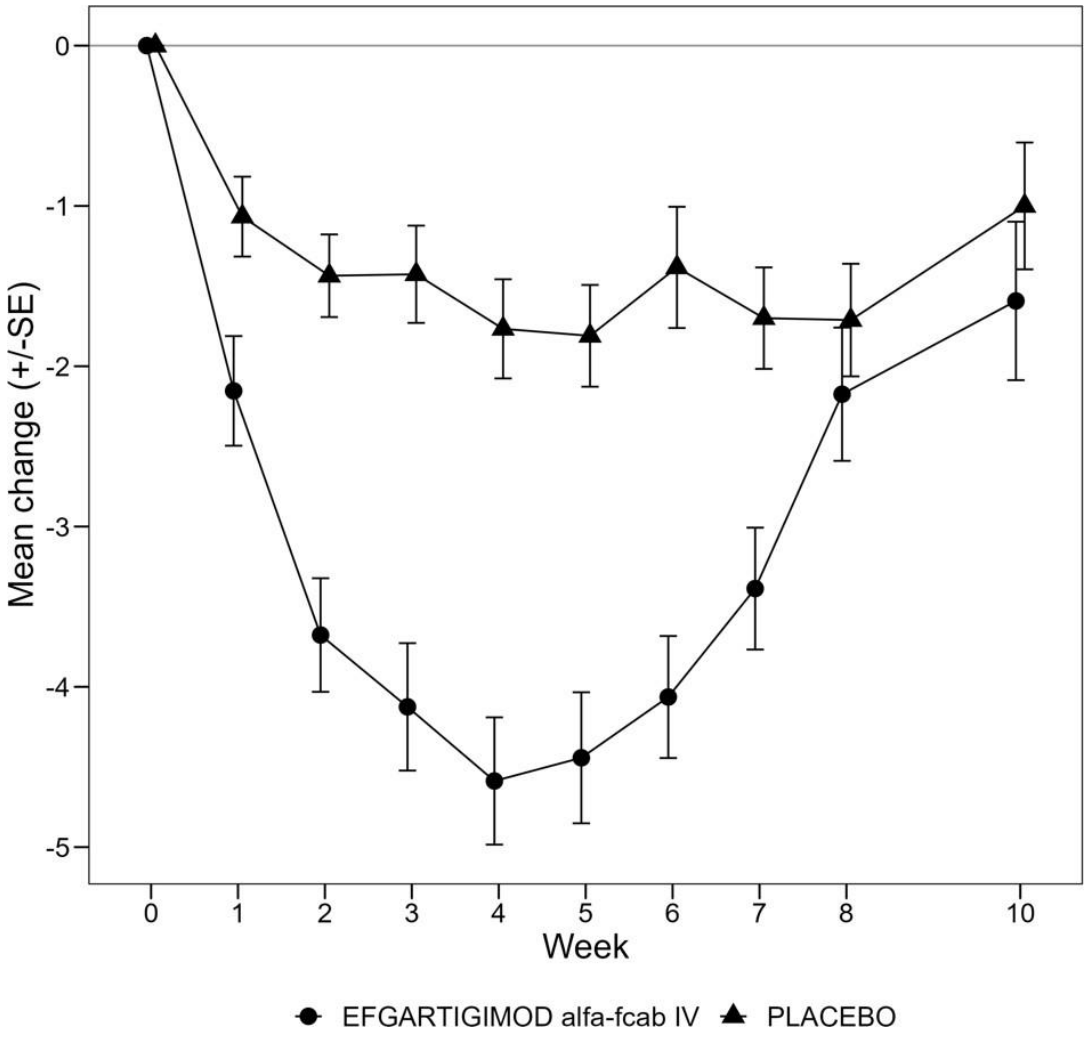
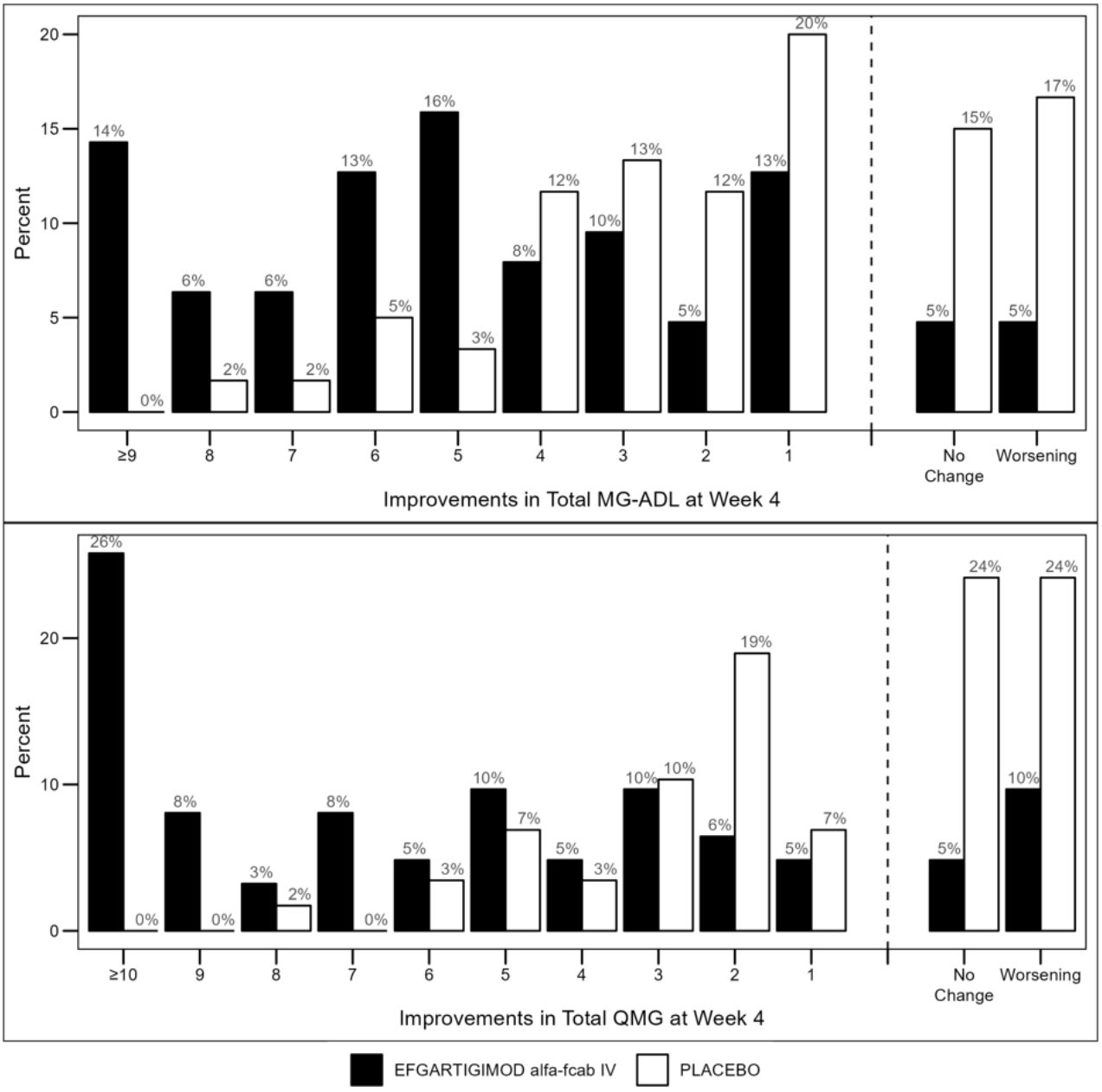


Figure 2 shows the distribution of response on the MG-ADL and QMG during cycle 1, four weeks after the first infusion with EFG IV.

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 Patients



14.2 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

The efficacy of VYVGART HYTRULO for the treatment of adults with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) was established in a two stage, multicenter study (Study 3; NCT04281472). Study 3 included an open-label period to identify VYVGART HYTRULO responders (stage A) who then entered a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal period (stage B).

Study 3 enrolled male and female patients age 18 years and older, who at the time of screening, had a documented diagnosis of definite or probable CIDP using the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS; 2010) criteria for progressing or relapsing forms.

The Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability score (INCAT) is a scale used to assess the impact of CIDP on daily upper and lower limb function, and is composed of the arm score and leg score (0 to 5 points for each). A total score on the INCAT ranges from 0 to 10 points with a higher number representing more disability. The adjusted INCAT (aINCAT) disability score, identical to the INCAT disability score but with changes in the upper limb function from 0 (normal) to 1 (minor symptoms) excluded, was used to assess efficacy for VYVGART HYTRULO for the treatment of CIDP.

Stage A
In stage A, a total of 322 patients received up to 12 once weekly subcutaneous injections of VYVGART HYTRULO 1008 mg / 11,200 units until evidence of improvement occurred at two consecutive study visits. Improvement was defined as aINCAT improvement ≥1 point, I-RODS improvement ≥4 points, or mean grip strength improvement ≥ 8 kPa. Stage A included 228 patients currently receiving standard-of-care therapy and 94 patients who had either not received prior treatment for CIDP or were not treated with standard-of-care therapy for at least 6 months before study entry. Sixty-nine percent of patients (n=221) who had documented improvement at two consecutive visits during Stage A then entered Stage B.

Stage B
In stage B, a total of 221 patients were randomized to receive once weekly subcutaneous injections of VYVGART HYTRULO 1008 mg / 11,200 units (n=111) or placebo (n=110).

Baseline characteristics of patients in stage B were similar between treatment groups. Patients had a median age of 55 years (range: 20 to 82 years), a median time since CIDP diagnosis of 2.2 years, and median INCAT score of 3.0. Sixty-four percent were male and 65% were White, 30% Asian, and 1% African American.

Stage B included 146 patients currently receiving standard-of-care therapy and 75 patients who had either not received prior treatment for CIDP or were not treated with standard-of-care therapy for at least 6 months before study entry.

The primary endpoint was the time to clinical deterioration defined as a 1-point increase in aINCAT at two consecutive visits or a >1-point increase in aINCAT at one visit. Patients who had clinical deterioration or completed week 48 in Stage B without clinical deterioration were withdrawn from the placebo-controlled portion of the study. The study stopped when 88 events of clinical deterioration occurred for the primary endpoint analysis.

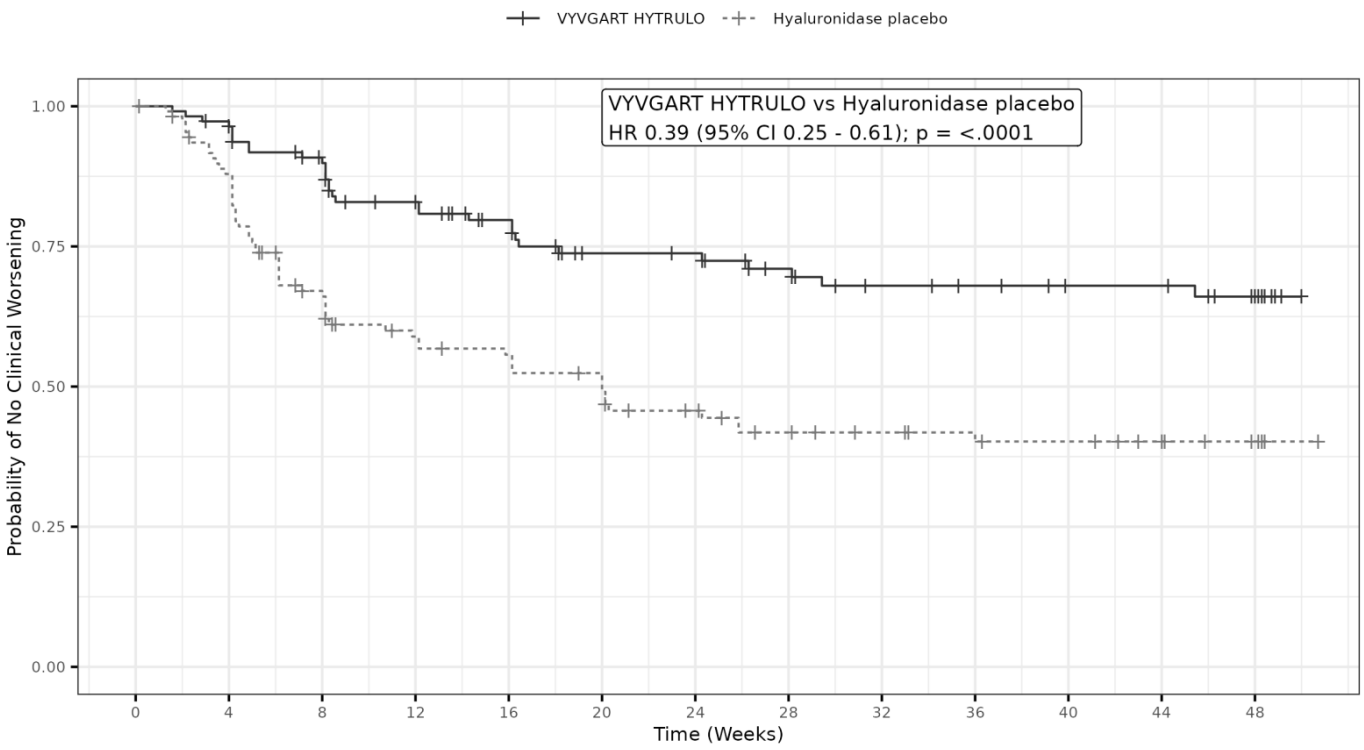
Patients who received VYVGART HYTRULO experienced a longer time to clinical deterioration (i.e., increase of ≥1 point in aINCAT score) compared to patients who received placebo, which was statistically significant, as demonstrated by a hazard ratio of 0.394 [95% CI (0.253; 0.614) $p<0.0001$]. The results are presented in Table 3 and Figure 3.

Table 3: Time to First Increase of ≥1 Point in aINCAT Score In Patients With CIDP In Study 3 Stage B

	Stage B	
	VYVGART HYTRULO (N=111)	**Placebo (N=110)**
Time to 1st aINCAT increase (clinical deterioration) in days Hazard ratio (95% CI)	0.394 (0.253; 0.614) p-value <0.0001	

N=number of patients in the analysis set; %: percentage; aINCAT: adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

Figure 3: Time To The First aINCAT Increase (Kaplan-Meier Curve) In Patients With CIDP In Study 3 Stage B



Number of participants at risk

VYVGART HYTRULO	111	107	93	80	68	56	55	48	42	40	36	36	28
Hyaluronidase placebo	110	94	67	55	51	47	38	31	28	26	24	21	16

Note: The time to clinical deterioration is defined as the time in days from the first VYVGART HYTRULO or placebo administration in Stage B to the first occurrence of either: an increase in aINCAT score of 1 point compared with Stage B baseline if confirmed at the next visit or an increase in aINCAT score of >1 point compared with Stage B baseline.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VYVGART HYTRULO (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) injection is a preservative free, sterile, yellowish, clear to opalescent solution supplied as one single-dose vial per carton containing 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase per 5.6 mL (180 mg/2,000 units per mL): (NDC 73475-3102-3).

Store VYVGART HYTRULO 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.

If needed, unopened vials may be stored in the original carton for up to 3 days at room temperature at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for a single period before administration or returned to refrigeration. Do not store the vial at room temperature more than one time. Record the date removed from and the date returned to the refrigerator on the carton.

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 HYTRULO. Administration of live or live-attenuated vaccines is not recommended during treatment with VYVGART HYTRULO *[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 efgartigimod alfa products. 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)].*

Pregnancy Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VYVGART HYTRULO during pregnancy. Encourage participation and advise patients about how they may enroll in the registry *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured by:

argenx BV
Industriepark 7
9052 Zwijnaarde, Belgium

U.S. License No. 2217

Halozyme Therapeutics, Inc.
12390 El Camino Real
San Diego, CA 92130
U.S. License No. 2187

Distributed by:

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

VYVGART HYTRULO is a trademark of argenx BV.
© 2024 argenx BV

処方情報のハイライト

これらのハイライトには、VYVGART HYTRULO 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 HYTRULO の詳細な処方情報を参照すること。

VYVGART® HYTRULO（エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼ-qvfc）注射剤、皮下投与用
米国初回承認：2023 年

----------最近の主な改訂----------

適応症と用法（1）	2024 年 6 月
用量と用法（2.4）	2024 年 6 月
禁忌（4）	2023 年 12 月
警告と注意事項（5.2、5.3）	2023 年 12 月

----------適応症と使用法----------

VYVGART HYTRULO は、新生児 Fc 受容体遮断薬であるエフガルチギモド　アルファとエンドグリコシダーゼであるヒアルロニダーゼの組み合わせであり、成人患者における以下の治療に適応される。

- 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）（1）
- 慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）（1）

----------投薬と管理----------

- 投与量、準備、および投与に関する指示については、完全な処方情報を参照すること。（2.1、2.2、2.3、2.4、2.5）
- VYVGART HYTRULO による新しい投与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投与する必要性を評価すること。（2.1）
- 医療従事者のみが投与すること。（2.2）
- 翼付き輸液セットを使用し、30～90 秒かけて皮下に使用すること。（2.2、2.3、2.4）
- gMG：推奨用量は、1,008 mg / 11,200 単位（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位）を、週 1 回のサイクルで 4 週間投与する。（2.3）
- 臨床評価に基づき、その後の治療サイクルを開始すること。前回の治療サイクルの開始から 50 日より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。（2.3）
- CIDP：推奨用量は、1,008 mg / 11,200 単位（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位）を、週 1 回投与する。（2.4）

----------剤形と含量----------

注射剤：単回用量バイアル中に、5.6 mL あたりエフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位（1 mL あたり 180 mg /2,000 単位）。（3）

----------禁忌----------

VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファ製剤、ヒアルロニダーゼ、または VYVGART HYTRULO の添加物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）

----------警告と注意事項----------

- 感染症：活動性感染症の患者へは VYVGART HYTRULO の投与を遅らせること。VYVGART HYTRULO の投与を受けた患者の感染の兆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、適切な措置を講じ、感染症が治まるまで VYVGART HYTRULO の使用の停止を検討すること。（5.1）
- 過敏症反応：VYVGART HYTRULO またはエフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤を投与された患者で、アナフィラキシー、失神に至る低血圧、血管浮腫、呼吸困難、発疹および蕁麻疹が発現した。過敏反応が発生した場合、医療従事者は必要に応じて適切な補助措置を講じ、患者は医師の診察を受けること。（4、5.2）
- Infusion-Related Reaction：重度の infusion-related reaction が起きた場合は、適切な治療を開始すること。再投与のリスク・ベネフィットを考慮すること。軽度から中等度の infusion-related reaction が起きた場合は、注意深い観察、遅い投与速度及び前投薬により再投与ができる可能がある。（5.3）

----------副作用----------

エフガルチギモド　アルファ-fcab を投与された gMG 患者で最も一般的な副作用（10%以上）は、気道感染症、頭痛、尿路感染症であった。

VYVGART HYTRULO による gMG 及び CIDP の治療において、注射部位反応は一般的に（15%以上）認められた。（6.1）

副作用の疑いについて報告するには、argenx（1-833-argx411）または FDA（1-800-FDA-1088 または 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観察すること。このような薬剤の長期の併用が必要な場合は、VYVGART HYTRULO 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。

2024 年 6 月改訂

完全な処方情報：内容*

1　適応症と用法
2　用量と用法
　2.1　推奨されるワクチン接種
　2.2　用量と用法の重要な注意事項
　2.3　gMG で推奨される用量
　2.4　CIDP で推奨される用量
　2.5　準備と管理の手順
3　剤形と強度
4　禁忌
5　警告と注意事項
　5.1　感染症

5.2 過敏反応
5.3 Infusion-Related Reaction
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
6.2 市販後の経験
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤に対する VYVGART HYTRULO の影響
8 特定集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳婦
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 説明
12 臨床薬理学
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性学
13.1 発がん、変異原性、生殖能力の障害
14 臨床試験
14.1 全身性重症筋無力症
14.2 慢性炎症性脱髄性多発神経炎
16 供給/保管および取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

* 完全な処方情報で省略されたセクションまたはサブセクションはリストに記載していない。

完全な処方情報

1　適応症と使用法

VYVGART HYTRULO は、以下の成人患者における治療を適応とする。

- 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）
- 慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）

2　用法･用量

2.1　推奨されるワクチン接種

VYVGART HYTRULO は IgG レベルの一時的な低下を引き起こすため、VYVGART HYTRULO による治療中は弱毒化生ワクチンまたは生ワクチンによる予防接種は推奨されない。

VYVGART HYTRULO による新しい投与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予防接種を行う必要性を評価すること［用量と投与（2.3）および警告と注意事項（5.1）を参照］。

2.2　重要な用量および投与上の注意事項

VYVGART HYTRULO は医療従事者のみが投与すること。

VYVGART HYTRULO は皮下のみに使用され、翼付き輸液セットを使用して投与されます［用法･用量（2.4）を参照］。静脈内投与は行わないこと。

VYVGART HYTRULO を希釈してはならない。

2.3　gMG で推奨される用量

VYVGART HYTRULO の推奨用量は、1,008 mg / 11,200 単位（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位）を、週 1 回のサイクルで 4 週間、約 30～90 秒かけて皮下投与する。

臨床評価に従って、その後の投与サイクルを管理すること。前回の投与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されていない。

予定された用量を忘れた場合、VYVGART HYTRULO は予定された時点から 3 日以内に投与できます。その後、投与サイクルが完了するまで元の投与スケジュールを再開します。

2.4　CIDP で推奨される用量

VYVGART HYTRULO の推奨用量は、1,008 mg / 11,200 単位（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位）を、週 1 回、約 30～90 秒かけて皮下投与する。

予定された投与日を過ぎてしまった場合、予定された時点から 3 日以内であれば VYVGART HYTRULO を投与できる。その後、元の投与スケジュールで投与を再開すること。

2.5　準備と管理の手順

VYVGART HYTRULO を調製および投与するときは、無菌操作を使用すること。バイアルを振らないこと。各バイアルは 1 回限りの使用である。直射日光を避けて保管すること。

準備

- 室温に戻すため、投与の 15 分以上前に VYVGART HYTRULO バイアルを冷蔵庫から取り出すこと。[供給方法/保管および取り扱い(16) を参照]。その際に外部熱源を使用してはならない。
- VYVGART HYTRULO 溶液が黄色がかった、透明から乳白色であることを確認する。
- 非経口の医薬品は、溶液と容器が検査可能であれば、使用前に粒子状物質がないか目視で確認すること。不透明な粒子やその他の異物が存在する場合は使用してはならない。
- ポリプロピレン製シリンジと 18G のステンレス鋼製採液針を使用して、VYVGART HYTRULO の内容物をバイアルから取り出す。
- 大きな気泡が存在する場合は取り除く。
- 各バイアルには、調製中の損失を補い、また翼付き輸液セットのプライミング量を補正するための過量仕込み分が含まれている。
- VYVGART HYTRULO に防腐剤は含まれていない。調製後にすぐに投与すること。

投与

- VYVGART HYTRULO を投与するには、プライミング量 0.4 mL 以下のポリ塩化ビニル（PVC）製、12 インチチューブの 25G 翼付針つき輸液セットを使用する。
- シリンジから採液針を取り外し、シリンジを翼付針つき輸液セットに接続する。
- 投与前に 5.6 mL までシリンジプランジャーを押し、翼付針つき輸液セットのチューブに薬液を充填する。輸液セット翼付針の端に溶液が見える状態にする。
- 腹部で注射部位を決める（へそから少なくとも 2〜3 インチ離れた場所）。
  - 皮膚が赤くなったり、打撲傷ができたり、柔らかくなったり、硬くなったりしている部分や、ほくろや傷跡がある部分には注射してはならない。
  - その後投与ごとに注射部位を変更すること。
- VYVGART HYTRULO をつまんだ皮膚に約 45 度の角度で 30〜90 秒間で皮下注射する。
- VYVGART HYTRULO の投与後、局所的な注射部位反応が発生する可能性がある。[副作用(6.1) を参照]。
- バイアル、シリンジ、および翼付針つき輸液セットに残っている未使用の薬剤部分は廃棄すること。
- 医療従事者は、投与後少なくとも 30 分間は過敏反応の徴候や症状がないか観察すること。過敏反応が発生した場合、医療従事者は必要に応じて適切な措置を講じるか、患者に医師の診察を受けさせること［警告と注意事項（5.2）を参照］。

3　剤形と含量

注射：5.6 mL あたり 1,008 mg のエフガルチギモド　アルファおよび 11,200 単位のヒアルロニダーゼ（180 mg / 2,000 単位/mL）が黄色がかった透明から乳白色の溶液として、単回用量バイアルに入っている。

4　禁忌

VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファ製剤、ヒアルロニダーゼ、または VYVGART HYTRULO の添加物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。 hアナフィラキシーや失神に至る低血圧を含む反応を起こすことがある［警告と注意事項（5.2）を参照］。

5　警告と注意事項

5.1　感染症

VYVGART HYTRULO は感染のリスクを高める可能性がある。試験 1 で観察された最も一般的な感染症は、尿路感染症（プラセボ投与患者 5%に対し、エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者では 10%）および気道感染症（プラセボ投与患者 33%に対し、エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者では 33%）であった［副作用（6.1）および臨床試験（14）を参照］。プラセボと比較してエフガルチギモド　アルファ-fcab を投与された患者では、白血球数（それぞれ 12%対 5%）、リンパ球数（それぞれ 28%対 19%）、および好中球数（それぞれ 13%対 6%）が正常レベル未満であることが観察された。感染症や血液異常の重症度は、大部分が軽度から中等度であった。活動性の感染を有する患者に対する VYVGART HYTRULO の投与は、感染が治まるまで延期すること。VYVGART HYTRULO 投与中は、感染症の徴候や症状がないか観察すること。重篤な感染症が発生した場合は、適切な措置を講じ、感染症が治まるまで VYVGART HYTRULO の使用の中止を検討すること。

<u>免疫</u>

VYVGART HYTRULO 投与中のワクチンによる予防接種についての試験は実施されていない。生ワクチンまたは弱毒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。VYVGART HYTRULO は IgG レベルの低下を引き起こすため、VYVGART HYTRULO 投与中に弱毒化生ワクチンまたは生ワクチンによるワクチン接種は推奨されない。VYVGART HYTRULO での新しい投与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投与する必要性を評価すること。

5.2　過敏反応

臨床試験において、VYVGART HYTRULO または静注用エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者では、発疹、血管浮腫、呼吸困難などの過敏反応が観察された。VYVGART HYTRULO 投与患者では蕁麻疹が観察された。過敏反応は軽度または中程度で、投与後 1 時間から 3 週間以内に発生した。

アナフィラキシーおよび失神に至る低血圧が静注用エフガルチギモド　アルファ-fcab の市販後に報告されている。アナフィラキシーおよび失神に至る低血圧は、投与中または投与 1 時間以内に発現し、投与の中止、場合によっては恒久的な治療の中止につながることもある。

医療従事者は、投与後少なくとも 30 分間、過敏反応の徴候や症状がないか観察すること［用法および用量（2.4）を参照］。過敏反応が発生した場合は、医療従事者が必要に応じて適切な措置を講じるか、患者が医師の診察を受ける必要がある。VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファ製剤、ヒアルロニダーゼ、または VYVGART HYTRULO の添加物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［禁忌（4）を参照］。

5.3 Infusion-Related Reaction

Infusion-related reaction は静注用エフガルチギモド　アルファ-fcab の市販後に報告されている。最も頻度の高い症状および徴候は、高血圧、悪寒、戦慄、胸郭痛、腹痛、背部痛である。Infusion-related reaction は、投与中または投与 1 時間以内に発現し、投与の中止につながることがある。重度の infusion-related reaction が起きた場合は、適切な治療を開始すること。重度の infusion-related reaction が発生した場合には、再投与のリスク・ベネフィットを考慮すること。軽度から中等度の infusion-related reaction が起きた場合は、注意深い観察、遅い投与速度及び前投薬により再投与ができる可能がある。

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、ラベルの別の箇所に記載されている。

- 感染症［警告と注意事項（5.1）を参照］
- 過敏反応［警告と注意事項（5.2）を参照］
- Infusion-Related Reaction［警告と注意事項（5.3）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観察された副作用発生率は、別の薬剤の臨床試験で観察された副作用発生率と直接比較することはできず、実際に観察された発生率を反映していない可能性がある。

gMG 患者における臨床経験

gMG 患者におけるエフガルチギモド　アルファの安全性は、エフガルチギモド　アルファ-fcab を静脈内投与する二重盲検プラセボ対照試験（試験 1）とその非盲検継続試験、および VYVGART HYTRULO 皮下投与比較対照試験（試験 2）とその非盲検継続試験で確立された。［臨床試験（14.1）を参照］

エフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤による gMG 患者での副作用

臨床試験では、静脈内投与されたエフガルチギモド　アルファ-fcab の安全性は、少なくとも 1 回の用量のエフガルチギモド　アルファ-fcab を受けた 246 名の gMG 患者（7 回以上の投与サイクルを受けた患者 57 名と 10 回以上の投与サイクルを受けた患者 8 名を含む）で評価された。

gMG 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（試験 1）では、84 名の患者にエフガルチギモド　アルファ-fcab 10 mg/kg が投与された［臨床試験（14）を参照］。これら 84 名の患者のうち、約 75%が女性、82%が白人、11%がアジア人、8%がヒスパニック系またはラテン系あり、試験参加時の平均年齢は 46 歳（範囲は 19～78 歳）であった。

試験プロトコールで指定された次のサイクルを開始するまでの最短時間は、前の投与サイクルの開始から 50 日であった。エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者は試験 1 で平均して 2 サイクルの投与を受けた。エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者の場合、最初の投与サイクルの

初回投与から2回目の投与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。エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者の少なくとも 5%で報告され、プラセボよりも多く報告された副作用を表1に示した。最も一般的な副作用（エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者の 10%以上で報告）は気道感染症、頭痛、尿路感染症であった。

表 1：試験 1 において、エフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内投与（EFG IV）の gMG 患者の 5%以上で観察され、プラセボ投与患者より多く認められた副作用（安全性解析集団）

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

*頭痛には片頭痛と処置による頭痛が含まれる。
†感覚異常には、口腔感覚低下、感覚低下、知覚過敏が含まれる。

VYVGART HYTRULO による gMG 患者での副作用

gMG 患者を対象とした実薬対照試験（試験 2）では、110 名の患者が推奨用量での VYVGART HYTRULO 皮下投与（n=55）またはエフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内投与（n=55）に無作為に割り付けられた［用量および投与（2.2）を参照］。試験 2 の非盲検継続試験には、エフガルチギモド　アルファ-fcab IV から VYVGART HYTRULO に切り替えた一部の患者が含まれた。

最も一般的な副作用（VYVGART HYTRULO 投与患者の少なくとも 10%で報告された）は、注射部位反応と頭痛であった。

試験 2 では、VYVGART HYTRULO の投与を受けた患者の 38%で注射部位反応が発生した。これらは注射部位の発疹、紅斑、そう痒感、内出血、疼痛、蕁麻疹であった。

試験 2 とその非盲検継続試験（n=168）では、すべての注射部位反応の重症度は軽度から中等度であり、投与中止に至ったものはなかった。

大部分は投与後 24 時間以内に発生し、自然に消失した。ほとんどの注射部位反応は最初の投与サイクル中に発生し、その後のサイクルごとに発生率は減少した。

CIDP 患者における臨床経験

VYVGART HYTRULO による CIDP 患者での副作用

CIDP 患者を対象としたプラセボ対照試験（試験 3、ステージ B）では、221 名の患者が週 1 回の皮下投与として、VYVGART HYTRULO 1,008 mg / 11,200 単位（n=111）またはプラセボ（n=110）のいずれかに無作為に割り付けられた［臨床試験（14.2）を参照］。ステージ B における VYVGART HYTRULO 投与の平均期間は 25 週間であった。VYVGART HYTRULO を投与された CIDP 患者で観察された全体的な安全性プロファイルは、VYVGART HYTRULO およびエフガルチギモド　ア

ルファ-fcab 静脈内投与の既知の安全性プロファイルと一致していた。

試験 3 では、注射部位反応は VYVGART HYTRULO 投与患者の 15%で発生し、プラセボ投与患者では 6%であった。これらのうち最も一般的な注射部位反応は、注射部位内出血と注射部位紅斑だった。注射部位反応の重症度はすべて軽度から中程度であった。注射部位反応のほとんどは、投与期間のうち最初の 3 か月間に発生した。

6.2 市販後の経験

エフガルチギモド　アルファ製剤の承認後の使用において、次の副作用が特定された。これらの反応は母数の不明な集団からの自発報告であり、信頼性の高い頻度の推定または薬物曝露との関連性の確立は必ずしも可能ではない。

免疫系障害：アナフィラキシーおよび低血圧、infusion-related reaction を含む過敏反応［警告と注意事項（5.2、5.3）を参照］。

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤に対する VYVGART HYTRULO 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、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）と VYVGART HYTRULO を併用した場合、全身曝露が低下し、そのような薬剤の有効性が低下する可能性がある。ヒト新生児 Fc 受容体に結合する薬剤の有効性の低下がないか注意深く観察すること。このような薬剤の長期併用が患者の治療に不可欠な場合は、VYVGART HYTRULO 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

妊娠中の曝露レジストリ

この妊娠中の曝露レジストリでは、妊娠中に VYVGART HYTRULO に曝露された女性の妊娠に関する転帰をモニターする。医療従事者及び患者は、1-855-272-6524 に電話をするか、https://www.Vyvgartpregnancy.com にアクセスすることで、登録または本レジストリに関する情報を取得することができる。

リスクの概要

妊娠中の VYVGART HYTRULO またはエフガルチギモド　アルファを含む製品の使用に関するデータはない。エフガルチギモド　アルファの 100 mg/kg/日までの静脈内投与後に、ラットおよびウサギにおいて発達に対し有害な転帰を生じたエビデンスはない（データを参照）。

対象集団における重大な先天異常およ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

妊娠が進むにつれモノクローナル抗体が胎盤を通じて輸送される量は増加し、妊娠後期には最も多くの量が輸送される。したがって、母親から発育中の胎児にエフガルチギモド　アルファが移行する可能性がある。

VYVGART HYTRULO により母体の IgG 抗体レベルの低下が予想されるため、新生児における受動的防御の低下が予想される。子宮内で VYVGART HYTRULO に曝露された乳児に生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンを投与する前に、リスク・ベネフィットを考慮すること［警告と注意事項（5.1）を参照］。

データ

動物データ

VYVGART HYTRULO 皮下注射剤には、エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼが含まれている［説明書（11）を参照］。

エフガルチギモド　アルファ：

- 妊娠ラットおよびウサギの器官形成期にわたるエフガルチギモド　アルファの静脈内投与（0、30、または 100 mg/kg/日）は、いずれの種においても胎児の発育に悪影響を及ぼさなかった。最高無影響量での母体のエフガルチギモド　アルファ曝露は、ヒトの推奨用量（RHD）1008 mg での曝露のそれぞれ約 8 倍と 62 倍であった。
- 妊娠中およ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（0、30、または 100 mg/kg/日）を静脈内投与したが、出生前または出生後の発育に悪影響を及ぼさなかった。最高無影響量での母動物の曝露は、RHD におけるヒトの曝露の約 13 倍であった。

ヒアルロニダーゼ：

- 妊娠マウスの器官形成期間中、皮下注射によりヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）を投与した試験では、最高用量で胎児死亡率の増加と胎児体重の減少が観察された。マウスにおける胎児胎児発育に対する有害作用の無影響量は、U/kg ベースで、VYVGART HYTRULO（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 U）のヒト推奨用量（RHD）におけるヒアルロニダーゼの用量の約 1,800 倍であった。
- 妊娠中および授乳期間を通じ、U/kg ベースで、VYVGART HYTRULO の RHD における最大 5,000 倍のヒアルロニダーゼの用量でマウスにヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）を皮下投与したが、出生前および出生後の発育には悪影響を及ぼさなかった。

8.2　授乳

リスクの概要

VYVGART HYTRULO の投与によるエフガルチギモド　アルファまたはヒアルロニダーゼの母乳への移行、母乳で育てられた乳児への影響、または母乳の産生への影響に関する十分な情報はない。母体の IgG は母乳中に移行することが知られている。

母体における VYVGART HYTRULO の臨床的必要性、VYVGART HYTRULO または母体の基礎疾

患が母乳栄養児へ及ぼす可能性のある影響と併せ、母乳育児による発育および健康上の利点を考慮する必要がある。

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　高齢者向けの使用
65 歳以上の患者が若年層の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患者数は VYVGART HYTRULO の臨床試験には含まれていなかった。

8.6　腎機能障害
軽度の腎機能障害患者に対する VYVGART HYTRULO の用量調整は不要である。中等度の腎機能障害患者（eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2）および重度の腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）における薬物動態パラメーターに対する VYVGART HYTRULO の影響を評価するためのデータは不十分であった［臨床薬理学（12.3）を参照］。

11　説明
VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファとヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）の配合製剤である。

新生児用 Fc 受容体遮断薬であ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（CHO）細胞で産生される、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（Fragment, crystallized）である。エフガルチギモド　アルファ Fc フラグメントは、FcRn に対する親和性を持ち、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 個のアミノ酸残基からなる同一ペプチド鎖のホモ二量体である。エフガルチギモド　アルファの分子量は約 54 kDa である。

ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）は、皮下投与の際に共に投与する薬物の分散と吸収を高めるために使用されるエンドグリコシダーゼである。ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）は、ヒトヒアルロニダーゼ（PH20）の可溶性フラグメントをコードする DNA プラスミドを含むチャイニーズハムスター卵巣細胞によって産生されるグリコシル化された単鎖タンパク質である。ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）の分子量は約 61 kDa である。

VYVGART HYTRULO（エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼ-qvfc）注射剤は、皮下注射用の単回使用バイアルで供給される、無菌で防腐剤不使用の黄色がかった透明から乳白色の溶液である。

VYVGART HYTRULO の各 5.6 mL 単回使用バイアルには、1,008 mg のエフガルチギモド　アルファおよび 11,200 単位のヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）が含まれている。1 mL あたりにエ

フガルチギモド　アルファ 180 mg、ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）2,000 単位、ヒスチジン（1.4 mg）、L-塩酸ヒスチジン一水和物（2.2 mg）、メチオニン（1.5 mg）、ポリソルベート 20（0.4 mg）、塩化ナトリウム（5.8 mg）、ショ糖（20.5 mg）および USP 注射用水が含まれ、pH 6.0 である。

12　臨床薬理学

12.1 作用機序

VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファとヒアルロニダーゼの配合製剤である。
エフガルチギモド　アルファは、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。
ヒアルロニダーゼは、ヒアルロナンを解重合することによって皮下組織の透過性を高める。この効果は一時的であり、皮下組織の透過性は 24～48 時間以内に回復する。

12.2 薬力学

試験 1［臨床試験（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 抗体検査で陽性と判定され、エフガルチギモド　アルファ-fcab の静脈内投与を受けた患者では、ベースラインと比較して総 IgG レベルの低下が見られ、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。MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化によって測定されたとおり、AChR-Ab の減少は、AChR-Ab 陽性患者の臨床反応と関連していた。

試験 2 では、gMG 患者に 1,008 mg / 11,200 単位で皮下（SC）投与された VYVGART HYTRULO の薬理効果が、10 mg/kg（EFG IV）で静脈内投与されたエフガルチギモド　アルファ-fcab と比較された。AChR-Ab レベルの最大の平均減少は 4 週目に観察され、VYVGART HYTRULO SC 群とエフガルチギモド　アルファ-fcab IV 群で平均減少率はそれぞれ 62.2%と 59.7%であった。総 IgG レベルの減少も同様のパターンであった。29 日目の AChR-Ab 減少と $AUEC_{0\text{-}4w}$（投与後 0～4 週間の効果時間曲線下の面積）の幾何平均比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内で、2 つの製剤間に臨床的に有意な差がないことが示された。

12.3 薬物動態学

エフガルチギモド　アルファの曝露は、VYVGART HYTRULO の皮下試験された最高用量（1750 mg、推奨用量の 1.75 倍）まではほぼ用量に比例した。

<u>分布</u>

分布容積は 15～20L であった。

<u>代謝と排出</u>

エフガルチギモド　アルファとヒアルロニダーゼは、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ことが予想される。

最終半減期は 80～120 時間（3～5 日）であった。

健康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、尿中に回収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、体重、性別、人種の影響を評価した母集団薬物動態分析では、エフガルチギモド　アルファ曝露に対し、これらの共変量が臨床的に有意な影響を及ぼす可能性は示唆されなかった。

体重

母集団薬物動態解析により、VYVGART HYTRULOSC 1008 mg 投与後のエフガルチギモド　アルファ曝露に対する体重の影響は限定的であり、臨床的な関連はないことが示唆されている。

腎機能障害のある患者

腎機能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 HYTRULO 臨床試験データの母集団薬物動態分析では、軽度の腎機能障害（eGFR 60～89 mL/分/1.73 m^2）の患者では、腎機能が正常な患者と比較してその曝露が 11～20%増加していることが示された［特定の集団における使用（8.6）を参照］。

肝機能障害のある患者

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は行われていない。

肝機能障害がエフガルチギモド　アルファの薬物動態に影響を与えることは予想されていない。

薬物相互作用試験

エフガルチギモド　アルファの薬物相互作用に関する臨床試験は行われていない。

P450 酵素

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

他の薬物または生物由来製品との薬物相互作用

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

12.6 免疫原性

抗薬物抗体の発生率は、アッセイの感度と特異性に大きく依存する。アッセイ方法の違いにより、以下に説明する試験における抗薬物抗体の発生率と、VYVGART HYTRULO または他のエフガル

チギモド製品の試験における抗薬物抗体の発生率との意味のある比較はできない。

試験 2 の初回投与から最大 10 週間までの週 1 回、4 回の投与において、抗エフガルチギモド　アルファ抗体の発生率は、VYVGART HYTRULO 投与後に 35%（19/55）、エフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内投与患者では 20%（11/55）であった。IV および SC 群の両方で、抗エフガルチギモド　アルファ中和抗体が患者の 4%（2/55）で検出された。
試験 3 のステージ A での最大 12 週間まで、ステージ B での 48 週間の投与において、抗エフガルチギモド　アルファ抗体の VYVGART HYTRULO 投与後の発生率は、ステージ A で 6%（20/317）、ステージ B で 2%（2/111）であった。抗エフガルチギモド　アルファ中和抗体はステージ A では 0.3%（1/317）で検出され、ステージ B では検出されなかった。
一部の中和抗体は検出されない場合がある。入手可能なデータは非常に限られているため、VYVGART HYTRULO の免疫原性および薬物動態、安全性、有効性への影響に関して最終的な結論を下すことはできない。

13　非臨床毒性

13.1 発がん、変異原性、生殖能力の障害

VYVGART HYTRULO 皮下注射剤には、エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼが含まれている［説明（11）を参照］。

発がん性と変異原性

エフガルチギモド　アルファの発がん性の可能性を評価する試験は行われていない。
エフガルチギモド　アルファの遺伝毒性の可能性を評価する試験は行われていない。
遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼについては、発がん性または遺伝毒性の試験は行われていない。

生殖能力の障害

雌雄ラットへの交配前および交配中、雌では妊娠 7 日目までエフガルチギモド　アルファ（0、30、または 100 mg/kg/日）静脈内投与を継続したところ、生殖能力に対する悪影響は認められなかった。最高無影響量でのエフガルチギモド　アルファの曝露量は、ヒトでの推奨用量である 1008 mg の曝露量の約 12 倍であった。

ヒトの推奨用量（RHD）における U/kg ベースで約 1,200 倍までのヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）用量の VYVGART HYTRULO（1,008 mg のエフガルチギモド　アルファおよび 11,200 U のヒアルロニダーゼを含む）をサルに 39 週間皮下投与した結果、生殖組織への影響は認められなかった。VYVGART HYTRULO の RHD で、U/kg ベースで約 120 倍までのヒアルロニダーゼ用量では、ヒアルロニダーゼの全身曝露は観察されなかった。

14　臨床試験

14.1 全身性重症筋無力症

AChR 抗体陽性の成人における全身性重症筋無力症（gMG）の治療に対するエフガルチギモド　アルファ-fcab の有効性を確立した試験 1（後述）は、エフガルチギモド　アルファ-fcab の静脈内製剤を用いて実施された。試験 2 では、VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内製剤と比較して、AChR 抗体減少に対する同等の薬力学的効果を実証し、VYVGART HYTRULO の有効性が確立された［臨床薬理学（12.2）を参照］。

試験 1（エフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤）

AChR 抗体陽性の成人における全身性重症筋無力症（gMG）の治療に対するエフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤（EFG IV）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で確立された（試験 1；NCT03669588）。

試験 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 総スコアが 5 以上
- スクリーニング前の安定用量の 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、または非ステロイド性免疫抑制療法（NSIST）の併用または単独投与）
- 6 g/L 以上の血中 IgG 濃度

合計 167 名の患者が試験 1 に登録され、EFG IV 10mg/kg（体重 120kg 以上の場合は 1200mg）（n=84）またはプラセボ（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背景は投与群間で同様であった。スクリーニング時の患者の年齢の中央値は 46 歳（範囲：19～81 歳）、診断からの期間の中央値は 7 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、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアの中央値は 16 であった。患者の大部分（EFG IV 群は n=65、プラセボ群は n=64）が AChR 抗体が陽性であった。

ベースラインでは、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 NSIST を安定用量で投与されていた。

患者は 4 週間にわたり 10 mg/kg EFG IV を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与された。体重 120 kg 以上の患者には、EFG IV を 1 回につき 1200 mg 投与した。後続の投与サイクルは臨床評価に基づき、前の投与サイクルの開始から 50 日以内に実施された。

EFG IV の有効性は、gMG で通常影響を受ける 8 つの兆候または症状の日常機能に対する gMG の影響を評価する Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）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 は正常な機能を表し、スコア 3 は正常な機能を実行する能力がないことを表す。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、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総 MG-ADL スコアが 2 点以上減少し、サイクルの最終投与から 1 週間以内に最初の減少が起こる患者として定義された。

有効性の主要評価項目は、AChR-Ab 陽性集団における投与群間の最初の投与サイクル中の MG-ADL レスポンダーの割合の比較であった。最初の投与サイクル中の MG-ADL の反応では、EFG IV 群で統計的有意差が観察された［EFG IV 群 67.7%対プラセボ群 29.7%（p<0.0001）］。

EFG IV 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 Quantitative Myasthenia Gravis（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 は筋力低下がないことを表し、スコア 3 は重度の筋力の低下を表す。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。この試験では、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 総スコアが 3 点以上減少し、サイクルの最終投与後 1 週間以内に最初の減少を生じた患者として定義された。
副次的評価項目は、AChR-Ab 陽性患者における両群間の最初の投与サイクル中の QMG レスポンダーの割合の比較であった。最初の投与サイクル中の QMG 反応率は、EFG IV 群で有意な統計的有意差が観察された［EFG IV 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 および QMG レスポンダー（mITT 集団）

	EFG IV 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)

EFG IV=エフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤、MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living、QMG=Quantitative Myasthenia Gravis、mITT=modified intent-to-treat 集団、n=観察が報告された患者の数、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 の状態（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 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 MG-ADL 総スコアの経時的平均変化（mITT 集団）

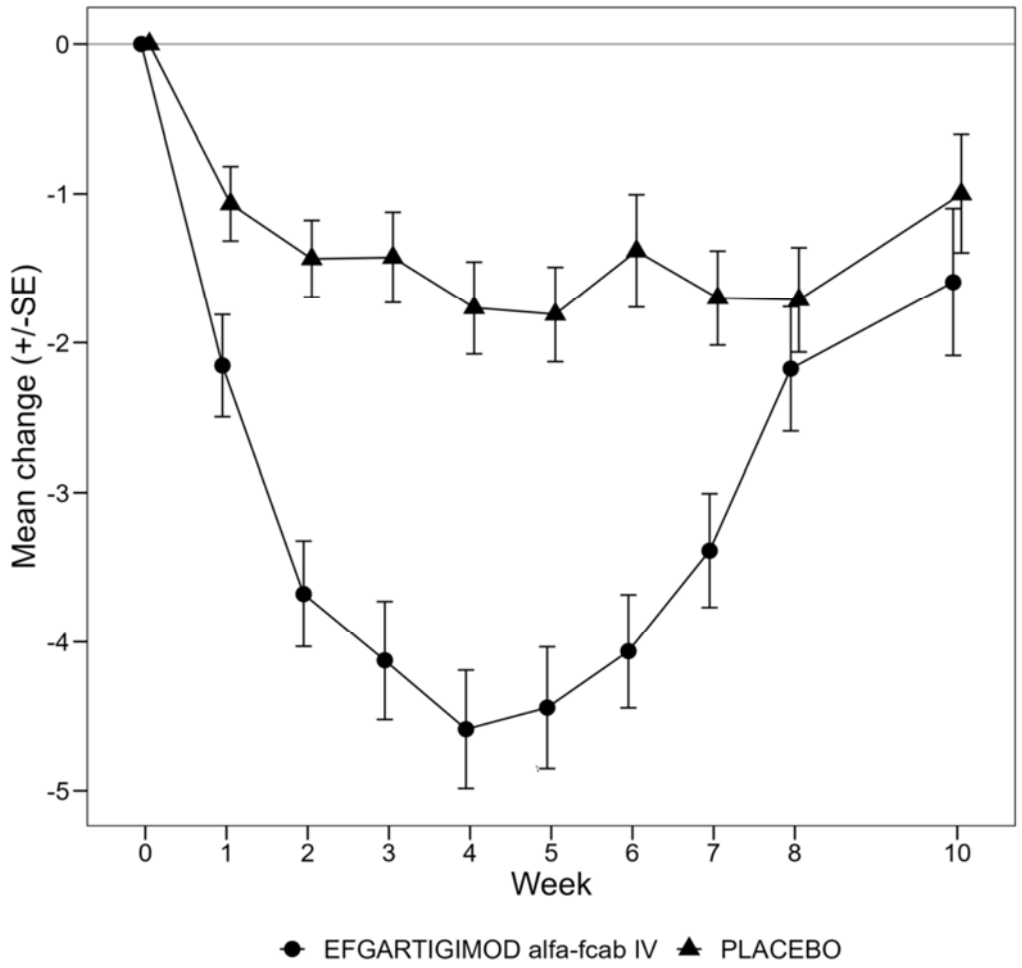
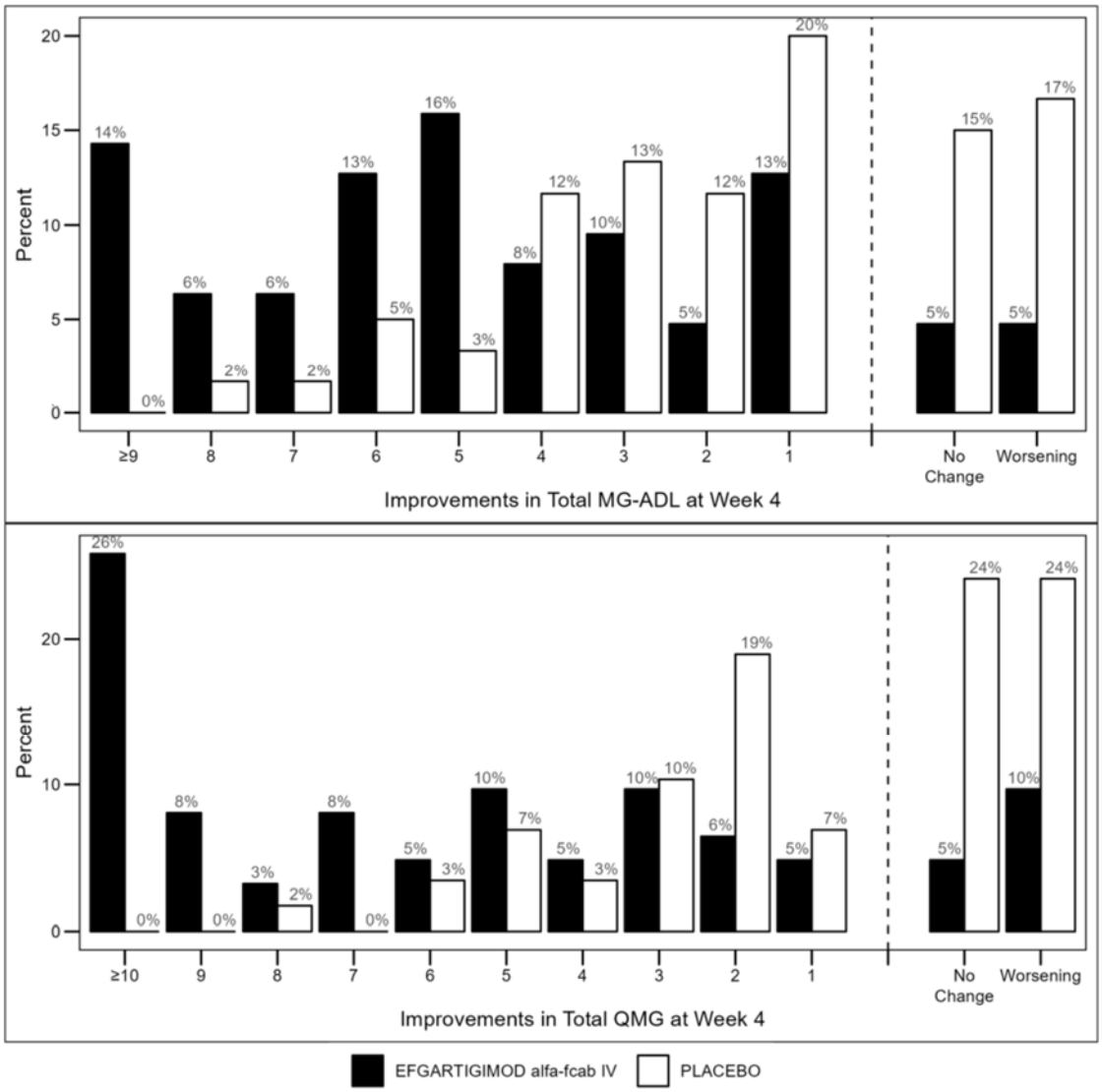


図 2 は、EFG IV のサイクル 1 における初回投与 4 週間後の MG-ADL および QMG 総スコアでの反応の分布を示す。

図 2 : AChR-Ab 陽性患者のサイクル 1 初回投与の 4 週間後における MG-ADL および QMG 総スコアの変化率



14.2 慢性炎症性脱髄性多発神経炎

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）の成人患者の治療に対する VYVGART HYTRULO の有効性は、2 ステージからなる多施設試験（試験 3 ; NCT04281472）で確認された。試験 3 では、VYVGART HYTRULO のレスポンダーを特定するための非盲検期間（ステージ A）の後、レスポンダーは無作為化、二重盲検、プラセボ対照治療中止期間（ステージ B）に組入れられた。

試験 3 では、進行・再発の型に関する欧州神経学会連合/国際末梢神経学会（EFNS/PNS ; 2010）の基準を用いて、スクリーニング時点で CIDP の確定診断または probable CIDP の記録を有する 18 歳以上の男女を登録した。

Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability スコア（INCAT）は、日常の上肢および下肢機能に対する CIDP の影響を評価するために使用される評価基準であり、腕のスコアと脚のスコ

ア（それぞれ 0〜5 点）で構成されている。INCAT 合計スコアは 0〜10 点の範囲であり、数値が高いほど障害が重いことを表している。調整 INCAT（aINCAT）スコアは、INCAT スコアと同一だが、上肢機能の 0（正常）から 1（軽度の症状）への変化が除外されており、CIDP 治療における VYVGART HYTRULO の有効性を評価するために使用された。

ステージ A

ステージ A では合計 322 名の患者が連続 2 回の来院で改善のエビデンスが得られるまで、週 1 回最大 12 回の VYVGART HYTRULO 1008 mg / 11,200 単位の皮下投与を受けた。改善の定義は、INCAT の改善が 1 点以上、I-RODS の改善が 4 点以上、または平均握力の改善が 8 kPa 以上とされた。ステージ A には現在標準治療を受けている 228 名の患者と、以前に CIDP の治療を受けていないか、試験参加前少なくとも 6 か月間は標準治療を受けていない 94 名の患者が含まれた。ステージ A の 2 回連続の来院で改善が確認された患者（n=221）の 69%がステージ B に移行した。

ステージ B

ステージ B では合計 221 名の患者が、週 1 回の VYVGART HYTRULO 1008 mg / 11,200 単位（n=111）またはプラセボ（n=110）の皮下投与を受ける群に無作為に割り付けられた。

ステージ B の患者のベースラインの特徴は群間で類似していた。患者の年齢の中央値は 55 歳（範囲 : 20〜82 歳）、CIDP 診断からの期間の中央値は 2.2 年、INCAT スコア中央値は 3.0 だった。64%が男性、65%が白人、30%がアジア人、1%がアフリカ系アメリカ人だった。

ステージ B には、標準治療を受けている 146 名の患者と、以前に CIDP の治療を受けていないか、試験参加前少なくとも 6 か月間標準治療を受けていない 75 名の患者が含まれた。

主要評価項目は連続 2 回の来院での aINCAT の 1 点増加、または 1 回の来院で aINCAT の 1 点超の増加として定義される臨床的悪化までの時間であった。臨床的悪化が認められた患者、または臨床的悪化なしにステージ B の 48 週を完了した患者は、試験のプラセボ対照部分から除外された。主要評価項目の分析において、88 件の臨床悪化事象が発生した時点で試験は終了した。

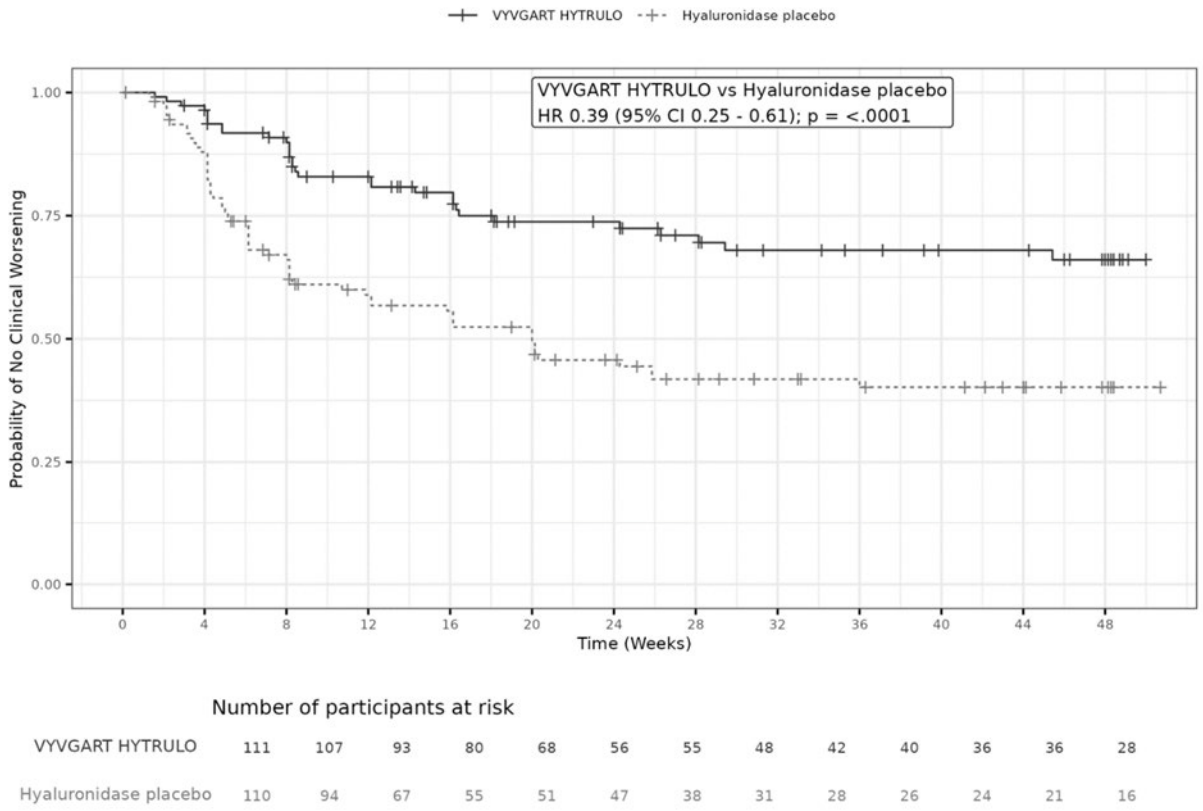
VYVGART HYTRULO を投与された患者は、プラセボを投与された患者と比較して、臨床的悪化（aINCAT スコアが 1 点以上増加）までの時間が統計的に有意に長く、ハザード比は 0.394［95%CI（0.253 ; 0.614）p<0.0001］であった。結果を表 3 と図 3 に示す。

表 3：試験 3 のステージ B において CIDP 患者で最初に aINCAT スコアが 1 以上増加した時点

	ステージ B	
	VYVGART HYTRULO (N=111)	**プラセボ (N=110)**
最初に aINCAT スコアが 1 点以上増加するまでの日数 ハザード比（95% CI）	0.394 (0.253; 0.614) p 値<0.0001	

N=解析対象集団中の被験者数、%：百分率、aINCAT：調整 INCAT スコア

図 3:試験 3 のステージ B で CIDP 患者の最初の INCAT 増加までの時間（カプランマイヤー曲線）



注：臨床的悪化までの時間は、VYVGART HYTRULO またはプラセボの初回投与から、ステージ B のベースラインと比較して aINCAT スコアの 1 点増加が翌来院時にも確認された場合、又はステージ B のベースラインと比較して aINCAT スコアの 1 点超の増加のいずれかが認められるまでの日数。

16　供給/保管および取り扱い方法

VYVGART HYTRULO（エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼ-qvfc）注射剤は、防腐剤を含まない無菌の黄色がかった透明から乳白色の溶液であり、5.6 mL あたり 1,008 mg のエフガルチギモド　アルファと 11,200 単位のヒアルロニダーゼ（180 mg/2,000 単位/mL）を含む単回

使用バイアル 1 個入りの個装箱として供給される（NDC 73475-3102-3）。
VYVGART HYTRULO バイアルは、使用時まで光を遮断するため、元の箱に入れて 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保管すること。凍結を避けること。振らないこと。
必要に応じ、投与前に 1 回のみ、未開封のバイアルは元の箱に入れて室温 20～25℃（68～77°F）で最長 3 日間保管するか、または冷蔵庫に戻すことができる。室温でバイアルを複数回保管してはならない。箱に冷蔵庫から取り出した日付と冷蔵庫に戻した日付を記録すること。

17　患者カウンセリング情報

感染症

感染症の既往歴があれば医療従事者に伝え、感染の症状が現れた場合は医療従事者に連絡するよう患者に指導すること。VYVGART HYTRULO による新しい投与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助言を行うこと。VYVGART HYTRULO の投与中は、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの投与は推奨されない［警告と注意事項（5.1）を参照］。

過敏反応

エフガルチギモド　アルファ製剤を投与した患者では血管浮腫およびアナフィラキシーを含む過敏反応が起こることがあることを患者に伝えること。その徴候や症状について患者に伝え、それらが発現した場合には直ちに医療従事者に連絡するよう助言を行うこと［警告と注意事項（5.2）を参照］。

Infusion-Related Reaction

高血圧、悪寒、戦慄、胸郭痛、腹痛、背部痛を含む Infusion-related reaction の潜在的なリスクを患者に助言すること［警告と注意事項（5.3）を参照］。

妊娠中の曝露レジストリ

この妊娠中の曝露レジストリでは、妊娠中に VYVGART HYTRULO に曝露された女性の妊娠に関する転帰をモニターする。患者に対し、参加を奨励し、登録方法を助言すること［特定の集団における使用（8.1）を参照］。

製造業者：
argenx BV
Industriepark 7
9052 Zwijnaarde, ベルギー
米国ライセンス番号 2217

Halozyme Therapeutics, Inc.
12390 El Camino Real

San Diego, CA 92130
米国ライセンス番号 2187

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

VYVGART HYTRULO は argenx BV の商標である。
© 2024 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

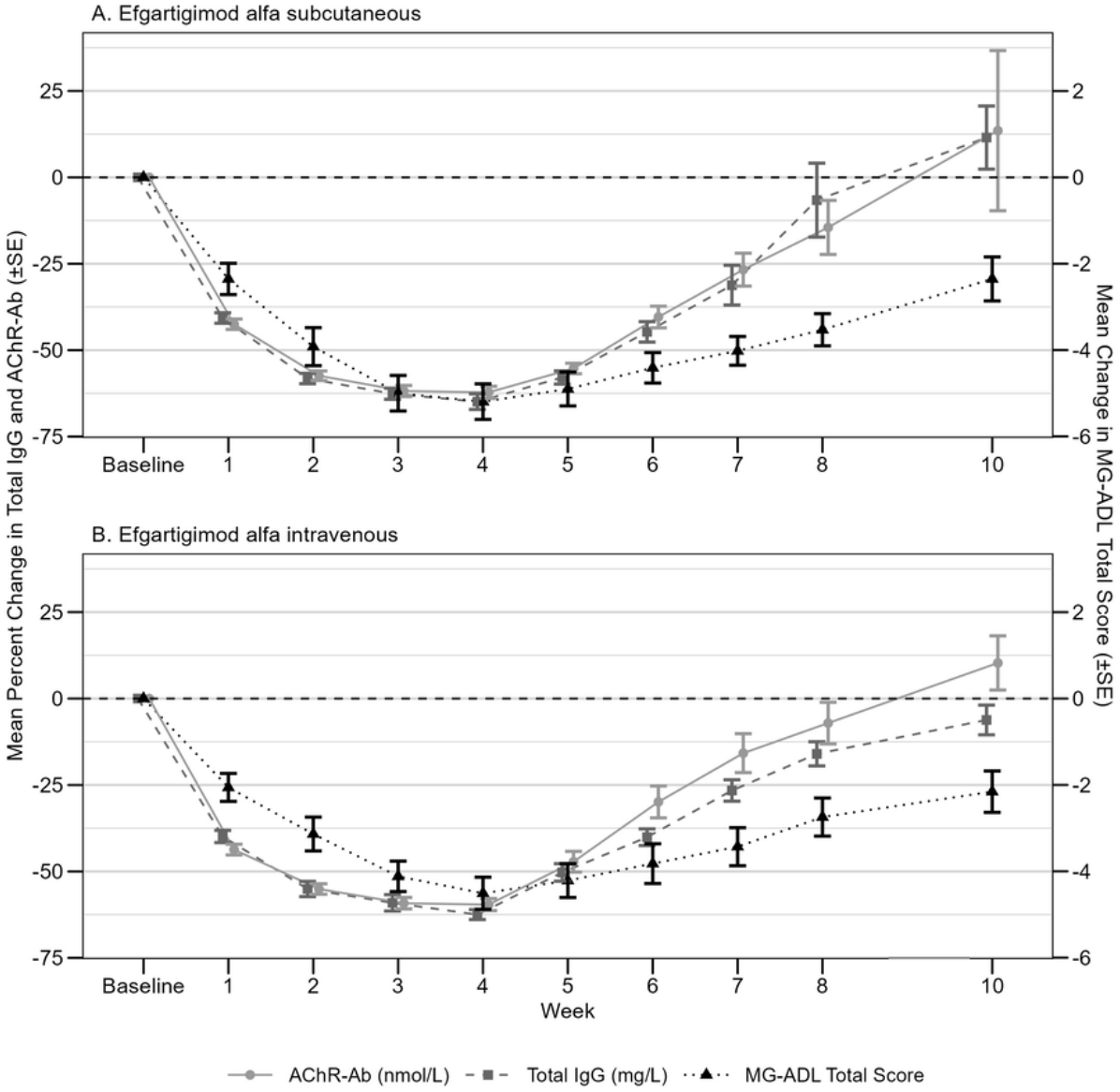
Intravenous formulation

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.

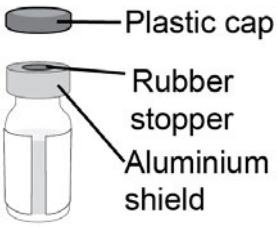
Important instructions for use
Vyvgart 1 000 mg solution for injection
efgartigimod alfa
Subcutaneous use

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.

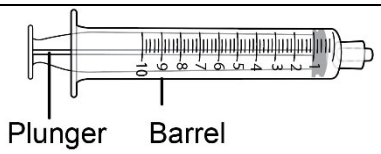
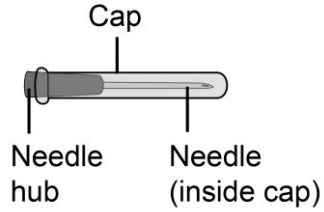
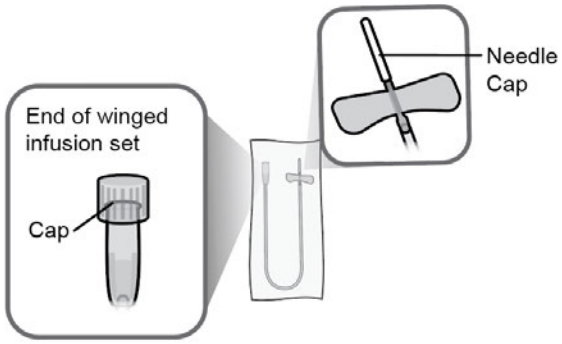
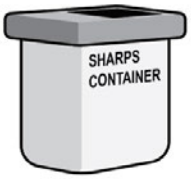
Storing Vyvgart
- Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
- **Do not** freeze.
- If needed, unopened vials may be stored at room temperature (up to 30 °C) for up to 3 days. After storage at room temperature unopened vials may be returned to the refrigerator. The total amount of time outside cold storage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

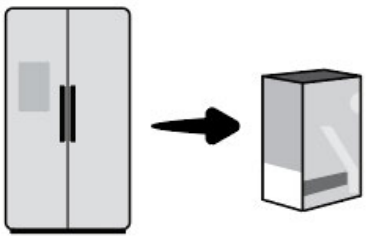
1 vial containing Vyvgart	
Vyvgart package leaflet and instructions for use	

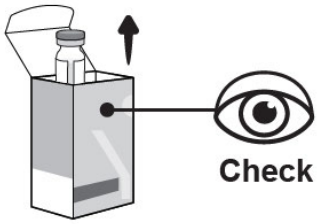
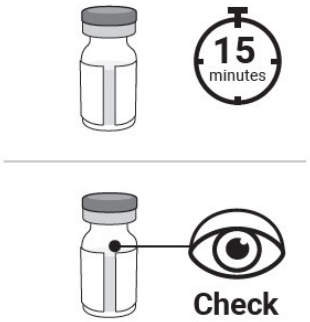
Additional supplies not included
Store additional supplies at room temperature in a dry location

Alcohol swabs	

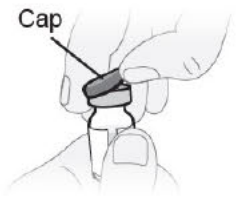
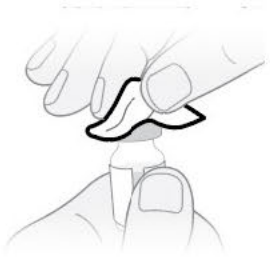
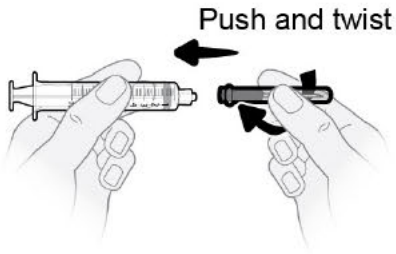
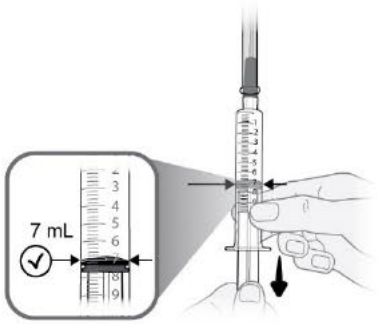
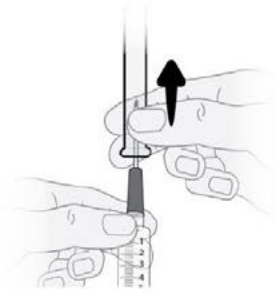
Syringe 10 mL	
Transfer needle 18-gauge, 50 mm length	
Winged infusion set 25-gauge, 30 cm tubing, maximum priming volume of 0.4 mL	
Sterile gauze	
Adhesive bandage	
Sharps container	

Preparing the supplies

Step 1 Remove vial carton from the refrigerator.	

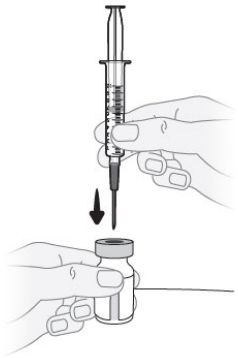
Step 2 Remove the vial from the carton and check: • the vial is not cracked, broken, missing the protective cap, or shows any signs of damage. • the expiry date has not passed. If any of the conditions above are not met, **do not** inject, and report this information to the pharmacy.	
Step 3 Wait at 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

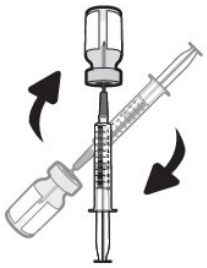
Step 6 Remove the plastic flip-off protective cap from the vial. The aluminium shield should remain in place.	
Step 7 Clean the rubber stopper with a new alcohol swab. Allow to air dry naturally for at least 30 seconds. **Do not** blow on the rubber stopper.	
Step 8 Unwrap the syringe and transfer needle. 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.



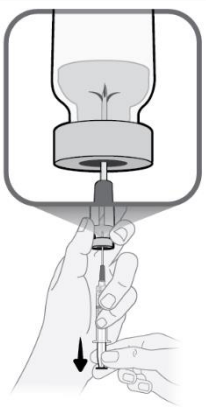
Step 14
Fill the syringe, as follows:
14a. Keep your finger pressed on the syringe plunger and slide the transfer needle tip into the medicine solution in the neck of the vial (close to the vial cap) so that the needle tip remains completely covered in the solution.
14b. Slowly pull back the plunger,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

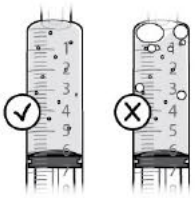


Step 15
Remove large air bubbles, if present.
15a. Keep the transfer needle in the vial and check the syringe for large air bubbles.
15b. Remove the large air bubbles by gently tapping the syringe barrel with your fingers until the air bubbles rise to the top of the syringe.
15c. Move the transfer needle 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)

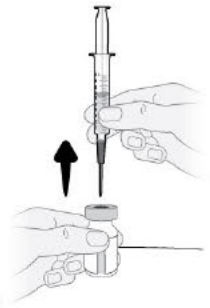


15e)

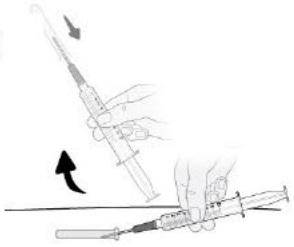


Step 16
16a. Turn the vial upright and remove the syringe and transfer needle from the vial.
16b. Using one hand, slide the transfer needle into the cap and scoop upwards to cover the needle.
16c. After the transfer needle is covered, twist the transfer needle cap onto the syringe to fully attach it.

16a)



16b)



16c)

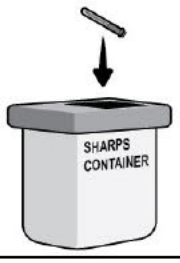


Step 17
17a. Gently pull and twist the transfer needle counter-clockwise to remove it from the syringe.
17b. Throw away (dispose of) the transfer needle in the sharps container.

17a)



17b)



Preparing to inject Vyvgart

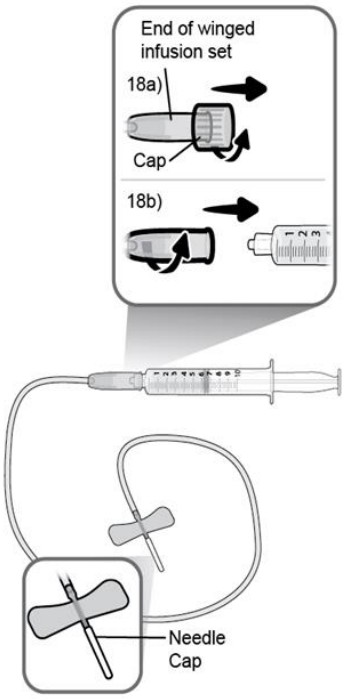
Step 18

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.

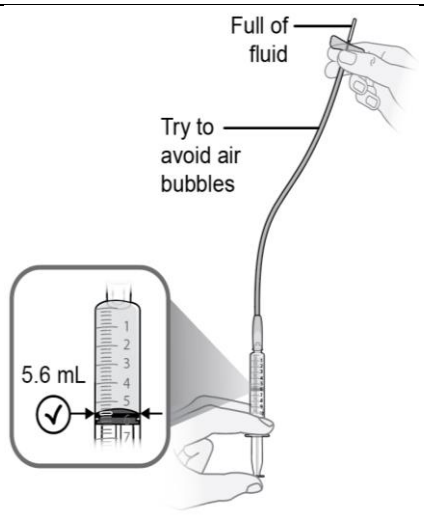


Step 19

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.



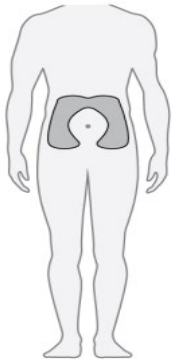
Step 20

Choose an injection site

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

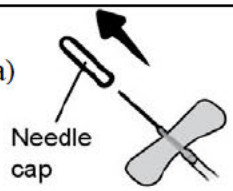
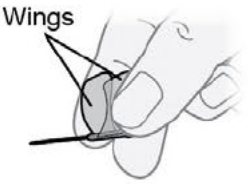
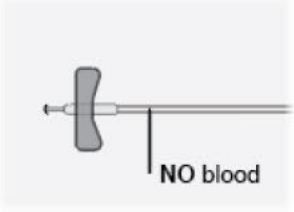
Choose a different injection site each time you inject (rotate the site) to decrease discomfort.

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.	

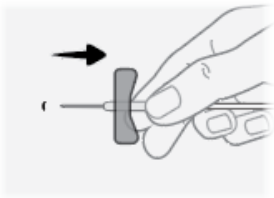
Step 26
Inject by pushing the plunger of the syringe with steady pressure until no medicine remains in the syringe. This corresponds to the injection of the recommended dose of 5.6 mL. The injection usually takes 30 to 90 seconds.

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.



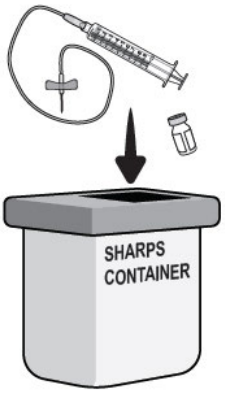
Disposing of Vyvgart

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 時間かけて週 1 回静脈内投与し、4 週間を 1 サイクルとする。その後の投与サイクルは、臨床評価に基づいて行うこと。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
セクション 6.6 に記載されているように、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。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。Infusion reactions があらわれた場合は、投与を中断するか、投与速度を下げること（セクション 4.4 を参照）。
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 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 及び過敏反応

発疹やそう痒症などの infusion reactions が起こる場合がある。臨床試験ではこれらの反応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。反応が発現した場合は、反応の重症度に基づき投与速度を遅くする、投与を中断または中止し、適切な措置を講じること。解消した場合は、臨床評価に基づき、投与を慎重に再開すること。

アナフィラキシー反応の事例が市販後の使用において報告されている。もしアナフィラキシー反応が疑われた場合は、Vyvgart の投与は即座に中止し、適切な措置を講じること。患者に過敏症およびアナフィラキシー反応の徴候と症状を伝え、それらが生じた場合は即座に医療従事者に連絡するよう助言すること。

予防接種

すべてのワクチンは、予防接種ガイドラインに従い接種すること。

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、およびエフガルチギモド　アルファでの治療中のワクチンによる予防接種に対する反応は不明である。エフガルチギモド　アルファで治療中の患者には、通常、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種は推奨されない。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、エフガルチギモド　アルファ投与の少なくとも 4 週間前、および最終投与から少なくとも 2 週間後にこれらのワクチンを接種すること。これら以外のワクチンは、エフガルチギモド　アルファによる治療中、必要に応じていつでも接種可能である。

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。

すべてのワクチンは、予防接種ガイドラインに従い接種すること。

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。

エフガルチギモド　アルファで治療中の患者には、通常、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種は推奨されない。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、エフガルチギモド　アルファ投与の少なくとも 4 週間前、および投与サイクルの最終投与から少なくとも 2 週間後にこれらのワクチンを接種すること（セクション 4.4 を参照）。

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
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。

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った。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。

推奨用量レジメンでエフガルチギモド　アルファが患者に投与され、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

母集団薬物動態解析に基づく分布容積は 13 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℃ 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。

▼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 1 000 mg solution for injection

2. 定性的および定量的な構成

各バイアルは、5.6 mL 中に 1000 mg のエフガルチギモド　アルファ（180 mg/mL）を含む。
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。

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

注射用溶液
黄色透明から乳白色、pH 6.0。

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で投与を開始すること。1 サイクル目の投与及び 2 サイクル目の初回投与は、医療従事者又はその監督下で行うこと。それ以降の投与は医療従事者が行うか、患者又は介護者が皮下注射の十分な訓練を受けた上で在宅投与することができる。

<u>薬学</u>

推奨用量は 1 回 1,000 mg を週 1 回、4 週間を 1 サイクルとして皮下投与する。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。
本剤を静脈内投与中の患者に対しては、皮下注射用溶液を代替として使用してもよい。新たな投与サイクルの開始時に製剤を切り替えることが推奨される。同一サイクル中に製剤を切り替えた場合の安全性及び有効性に関するデータは得られていない。

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
本剤は皮下注射で投与すること。静脈内投与をしてはならない。
バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温になるまで 15 分以上放置すること。薬液の調製及び投与にあたっては、無菌操作を行うこと。バイアルは振らないこと。
本剤はポリプロピレン製シリンジ、ステンレス製トランスファーニードル及びポリ塩化ビニル製翼付き輸液セットを用いて投与することができる。なお、最大プライミング量は 0.4 mL とする。

- トランスファーニードルを用いてバイアルから本剤の全量を抜き取る。
- シリンジの針を翼付き輸液セットに交換する。
- 本剤投与前は、シリンジの容量を 5.6 mL に調整する。

本剤の初回投与サイクル及び 2 サイクル目の初回投与時には、注射及び過敏症に関連する反応に対する適切な処置ができるようにしておくこと（セクション 4.4 を参照）。推奨される注射部位（腹部）内で注射部位を替え、ほくろ、瘢痕、皮膚の圧痛、打撲、発赤又は硬さのある部位には絶対に注射しないこと。5.6 mL を 30～90 秒かけて注射すること。患者に不快感がある場合は、注射速度

を遅くしてもよい。

最初の自己注射は必ず医療従事者の監督下で行うこと。また、皮下注射の技術について十分な訓練を受けた上で、医療従事者が適切と判断した場合には、患者又は介護者が自宅で本剤を注射することも可能である。本剤の投与にあたっては、パッケージリーフレットの用法・用量に従うよう指導すること。
本剤の包括的な投与方法については、パッケージリーフレットの使用上の注意を参照すること。

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 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。

Injection reactions 及び過敏反応

発疹やそう痒症などの injection reactions が臨床試験で報告されている。これらの反応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。エフガルチギモド　アルファ静注用製剤の市販後の使用において、アナフィラキシー反応の事例が報告されている。1 サイクル目の投与及び 2 サイクル目の初回投与は、医療従事者又はその監督下で行うこと。投与後 30 分間は、Injection reactions の症状や徴候を観察すること。反応が発現した場合には、その重症度に応じて適切な支持療法を行うこと。その後の投与については、臨床的評価に基づき慎重に行うこと。

もしアナフィラキシー反応が疑われた場合は、Vyvgart の投与は即座に中止し、適切な措置を講じること。患者に過敏症およびアナフィラキシー反応の徴候と症状を伝え、それらが生じた場合は即座に医療従事者に連絡するよう助言すること。

予防接種

すべてのワクチンは、予防接種ガイドラインに従い接種すること。

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、およびエフガルチギモド　アルファでの治療中のワクチンによる予防接種に対する反応は不明である。エフガルチギモド　アルファで治療中の患者には、通常、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種は推奨されない。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、エフガルチギモド　アルファ投与の少なくとも 4 週間前、および最終投与から少なくとも 2 週間後にこれらのワクチンを接種すること。これら以外のワクチンは、エフガルチギモド　アルファによる治療中、必要に応じていつでも接種可能である。

免疫原性

実薬対照試験 ARGX-113-2001 において、gMG 患者 110 例中 12 例（11%）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。抗エフガルチギモド　アルファ抗体は、皮下投与群で 55 例中 19 例（35%）、静脈内投与群では 55 例中 11 例（20%）に検出された。中和抗体は皮下投与群で 2 例（4%）、静脈内投与群では 2 例（4%）に検出された。

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については、中和抗体の発現率が低いことから評価できなかった。

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

本剤のナトリウム含有量は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

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。

すべてのワクチンは、予防接種ガイドラインに従い接種すること。
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。
エフガルチギモド　アルファで治療中の患者には、通常、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの接種は推奨されない。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、エフガルチギモド　アルファ投与の少なくとも 4 週間前、および投与サイクルの最終投与から少なくとも 2 週間後にこれらのワクチンを接種すること（セクション 4.4 を参照）。

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、注射部位反応（33%）、上気道感染（10.7%）、尿路感染（9.5%）であった。

Vyvgart皮下注製剤の全体的な安全性プロファイルは、静注製剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

副作用の一覧表

本項に記載した副作用は、臨床試験及び製造販売後の報告において認められたものである。これらの副作用を器官別大分類及び基本語で示す。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）、まれ（≥1/10,000 ～ <1/1000）、または不明（利用可能なデータからの推定不可）。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
一般障害および投与部位の状態*	注射部位反応 [b, c]	非常に一般的
傷害、中毒および処置合併症*	処置による頭痛 [d]	一般的

* 「選択された副作用の説明」の項を参照。

a 静脈内投与による市販後の自発報告より

b 皮下投与のみ

c （注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位そう痒症、注射部位疼痛等）

d 静脈内投与のみ

選択された副作用の説明

注射部位反応

エフガルチギモド アルファ皮下注製剤を皮下投与した 2 つの臨床試験の統合データ（168 例）では、いずれの注射部位反応も軽度から中等度であり、投与中止には至らなかった。44.0%（74 例）の患者に注射部位反応が認められた。注射部位反応は投与後 24 時間以内に 78.4%（58/74 例）の患者で発現し、85.1%（63/74 例）の患者では無治療で回復した。注射部位反応の発現率は投与 1 サイクル目が最も高く、投与 1 サイクル目では 36.3%（61/168 例）で発現したが、投与 2、3、4 サイクル目ではそれぞれ 20.1%（30/149 例）、15.4%（18/117 例）、12.5%（10/80 例）に減少した。

感染症

エフガルチギモド　アルファ静注製剤のプラセボ対照試験 ARGX-113-1704 において、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　アルファ静注製剤の投与患者の 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

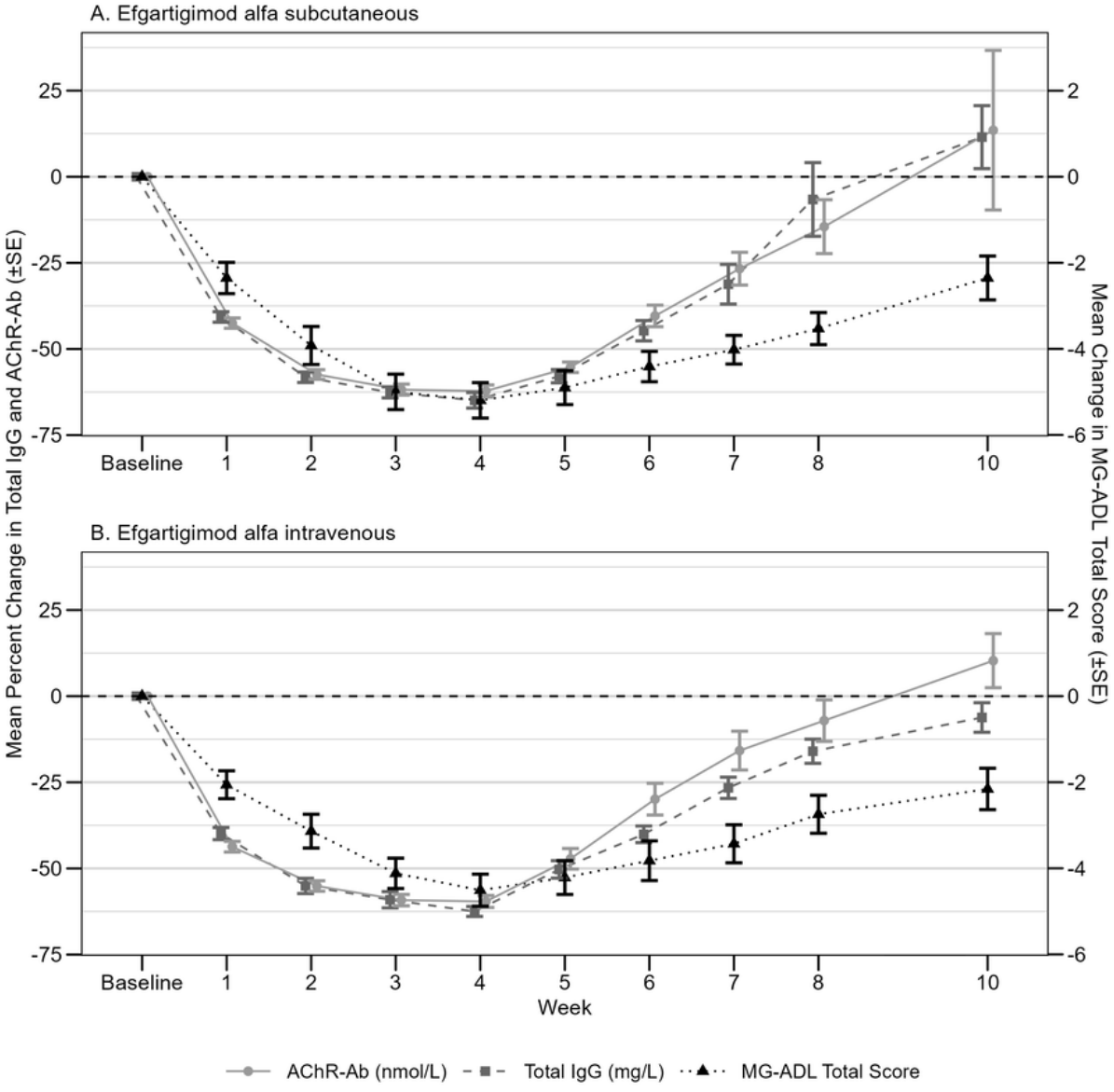
静注製剤

gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 ARGX-113-1704 では、エフガルチギモド　アルファを 10 mg/kg を週 1 回、4 週間投与することにより、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った。試験の 2 回目のサイクルでも同様の変化が観察された。

皮下注製剤

AChR 自己抗体レベルの低下は、総 IgG レベルと同様の時間経過をたどり、皮下投与群と静脈内投与群で同程度であった。最終投与 1 週間後の AChR 自己抗体レベルの平均低下率は、皮下投与群で最大 62.2%、静脈内投与群で最大 59.6%であった。MGADL 総スコアのベースラインからの変化量で評価すると、皮下投与群と静脈内投与群のいずれにおいても、総 IgG レベルと AChR 自己抗体レベルの低下は臨床効果と関連していた（図 1 参照）。

図 1. エフガルチギモド　アルファ皮下投与（1A）およびエフガルチギモド　アルファ静脈内投与 1B）を受けた AChR 自己抗体陽性集団における総 IgG および AChR 自己抗体と MG-ADL 総スコアの関係（AGRX-113-2001 試験）



有効性と安全性

静注用製剤

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。

推奨用量レジメンでエフガルチギモド　アルファが患者に投与され、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。

皮下注製剤

成人 gMG 患者を対象に、エフガルチギモド　アルファ皮下投与と静脈内投与の薬力学的効果の非劣性を評価するため、10 週間の無作為化非盲検並行群間多施設共同試験（ARGX-113-2001）を実施した。主な選択基準及び除外基準は ARGX-113-1704 試験と同様であった。

110 例を無作為化し、エフガルチギモド　アルファ皮下投与 1,000mg（55 例）または静脈内投与 10 mg/kg（55 例）のいずれかを週 1 回、4 週間投与した。大部分の患者は抗 AChR 抗体（AChR-Ab）陽性であり、エフガルチギモド　アルファ下投与群 45 例（82%）、静脈内投与群 46 例（84%）であった。全患者はスクリーニング前に AChE 阻害薬、ステロイド又は NSIST を含む安定した用量の MG 療法を併用又は単独で受けていた。

ベースライン特性は治療群間で同様であった。

試験期間中、各群の 80%以上の患者に AChE 阻害薬、各群の 60%以上の患者にステロイド、各治療群の約 40%に NSIST が安定した用量で投与された。試験登録時、各治療群の約 56%の患者は NSIST への曝露歴がなかった。

主要評価項目は、29 日目の総 IgG 値のベースラインからの低下率を治療群間で比較することとされた。AChR-Ab 抗体陽性集団における結果は、エフガルチギモド　アルファ皮下投与群の静脈内投与群に対する非劣性を示した（表 4 参照）。

表 4. AChR-Ab 抗体陽性集団における 29 日目の総 IgG 値のベースラインからの変化率の共分散分析（mITT 解析対象集団）

エフガルチギモド　アルファ皮下投与群			エフガルチギモド　アルファ静脈内投与群			差分 皮下投与群-静脈内投与群		
N	LS 平均値	95%信頼区間	N	LS 平均値	95%信頼区間	LS の平均差	95%信頼区間	p 値
41	-66.9	-69.78, -64.02	43	-62.4	-65.22, -59.59	-4.5	-8.53, -0.46	<0.0001

AChR-Ab=抗アセチルコリン受容体抗体；ANCOVA=共分散分析；CI=信頼区間；SC=皮下；IV=静脈内；LS=最小二乗；mITT=修正 ITT 解析対象集団；N=共分散分析に組み入れられた各群の症例数

有効性の副次評価項目は、ARGX-1704 試験における MG-ADL 改善率及び QMG 改善率の両投与群間の比較であった。AChR-Ab 陽性集団における結果は表 5 のとおりであった。

表 5. AChR-Ab 陽性集団における 29 日目の MG-ADL 改善率及び QMG 改善率（mITT 解析対象集団）

	エフガルチギモド　アルファ SC 投与群 例数（%）	エフガルチギモド　アルファ IV 投与群 例数（%）	差分 SC 投与群-IV 投与群 [95%信頼区間]
MG-ADL	32/45 (71.1)	33/46 (71.7)	−0.6 (−19.2, 17.9)
QMG	31/45 (68.9)	24/45 (53.3)	15.6 (−4.3, 35.4)

AChRAb=抗アセチルコリン受容体抗体；MGADL=重症筋無力症日常生活動作；QMG=定量的重症筋無力症；SC=皮下；IV=静脈内；mITT=修正 ITT 解析対象集団；n=観察が報告された症例数；N=解析対象症例数;CI=信頼区間;

探索的データでは、AChRAb 陽性の MG-ADL レスポンダーにおいて、本剤皮下投与では 28/32 例（88%）、静脈内投与では 27/33 例（82%）で初回投与 2 週間以内に臨床反応が認められた。

小児集団

欧州医薬品庁は、重症筋無力症を対象とした小児集団を対象とした Vyvgart の試験成績の提出義務を延期した（小児への投与に関する情報はセクション 4.2 を参照）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

母集団 PK データ解析に基づき、エフガルチギモド　アルファ 1 000 mg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 77%と推定された。

本剤 1 000 mg 皮下投与時及び 10 mg/kg 静脈内投与時の週 1 回 4 回投与時の平均 C_{trough} は、それぞれ 22.0 μg/mL（37% CV）及び 14.9 μg/mL（43% CV）であった。本剤 1 000 mg 皮下投与及び 10 mg/kg 静脈内投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$ は同程度であった。

分布

健康被験者及び患者を対象とした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、最小の蓄積性を示す。

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（19～84 歳）、性別、人種、体重の影響を受けなかった。

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、ヒトで 10 mg/kg に相当する曝露（AUC）に対し、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。

ヒアルロニダーゼはヒトのほとんどの組織に存在する。組換えヒトヒアルロニダーゼの非臨床デ

ータは、安全性薬理エンドポイントを含む反復投与毒性の従来の試験に基づき、ヒトに対し特定の有害性を示さなかった。rHuPH20 を用いた生殖毒性試験では、高全身曝露でマウスの胚・胎児毒性が認められたが、催奇形性は示さなかった。

6. 医薬品詳細

6.1 添加物のリスト

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）
L-ヒスチジン
L-ヒスチジン塩酸塩一水和物
L-メチオニン
ポリソルベート 20
塩化ナトリウム
精製白糖
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験が実施されていない場合、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 保存期間

18 箇月

必要に応じて、未開封のバイアルを室温（30℃以下）で 3 日間まで保存することができる。室温保存後、未開封のバイアルは冷蔵庫に戻すことができる。冷蔵外で保存した後、冷蔵に戻した場合、冷蔵外での合計時間は 3 日間を超えてはならない。
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。

6.5 容器の性質と内容物

ゴム栓、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 6 mL のタイプ I ガラスバイアルに 5.6 mL の溶液が入っている。

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

Vyvgart は、使い捨てバイアルに入った ready-to-use の溶液である。医薬品を希釈する必要はない。
バイアルの内容物が黄色がかった透明から乳白色の溶液であり、粒子状物質がないことを目視で確認する。目に見える粒子が認められた場合は、バイアルを使用してはならない。
バイアルを冷蔵庫から取り出した後、溶液が室温になるまで少なくとも 15 分間は置くこと（セクション 6.3 参照）。
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/1/22/1674/002

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。

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。

外包装に記載される事項
外箱

1. 医薬品の名前

Vyvgart 1 000 mg solution for injection
エフガルチギモド アルファ

2. 有効成分の記載

1 バイアル中にエフガルチギモドアルファとして 1 000 mg/5.6 mL を含有する

3. 添加物のリスト

添加物：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物、L-メチオニン、ポリソルベート 20、塩化ナトリウム、精製白糖、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

注射用溶液
バイアル 1 本

5. 投与の方法と経路

皮下投与用。
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/1/22/1674/002

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

vyvgart 1000 mg

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 1 000 mg injection
エフガルチギモド アルファ
皮下用

2. 投与方法

振らないこと。

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

5.6 mL

6. その他

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 を使用する前に担当医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、担当医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担当医に知らせてください。

Infusion reactions およびアレルギー反応

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。Vyvgart はアナフィラキシー反応（重篤なアレルギー反応）を引き起こすことがあります。投与中または投与後に、顔、唇、喉、舌が腫れて飲み込みにくくなったり、呼吸がしにくくなったり、息切れ、意識がなくなったり、皮膚に発疹が出たりした場合は、すぐに担当医に伝えてください。

投与中および投与後 1 時間は、infusion reactions またはアレルギー反応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担当医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
治療は担当医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担当医が判断します。

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、担当医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、直ちに担当医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

を中止する前に担当医にご相談ください。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。担当医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、担当医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。
担当医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。

以下に気づいたら、すぐに担当医に伝えてください。

重篤なアレルギー反応（アナフィラキシー反応）の徴候。例えば、顔、唇、喉、舌が腫れて飲み込みや呼吸が困難になる、息切れ、意識消失、投与中または投与後の皮膚発疹など。
以下の副作用について不明な場合は、担当医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

不明

- 投与中または投与後のアレルギー反応
  - 顔、唇、のど、舌の腫れ（嚥下や呼吸が困難になる）、息切れ
  - 皮膚が青白くなる、脈が弱く速くなる、意識がなくなる
  - 突然の発疹、かゆみ、じんましん。

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

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

ギリシャ
argenx BV
電話: 800 000 0068
medinfogr@argenx.com

スペイン
argenx BV
電話: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

フランス
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

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: 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: 80 077122
medinfocy@argenx.com

電話: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

ラトビア
argenx BV
電話:80 205 267
medinfolv@argenx.com

スベリージュ
argenx BV
電話:020-12 74 56
medinfose@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。

パッケージリーフレット：患者向け情報

Vyvgart 1 000 mg solution for injection

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 を使用する前に担当医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、担当医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担当医に知らせてください。

Injection reactions およびアレルギー反応

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。Vyvgart はアナフィラキシー反応（重篤なアレルギー反応）を引き起こすことがあります。投与中または投与後に、顔、唇、喉、舌が腫れて飲み込みにくくなったり、呼吸がしにくくなったり、息切れ、意識がなくなったり、皮膚に発疹が出たりした場合は、すぐに担当医に伝えてください。

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担当医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
バイアルあたりのナトリウム含有量は 1 mmol（23 mg）未満で、実質的に「ナトリウムフリー」です。

3. Vyvgart の使用方法

必ず医師または薬剤師の指示どおりに使用してください。わからない場合は、医師または薬剤師に相談してください。

Vyvgart の投与量と頻度
推奨投与量は、1 回 1000 mg を週 1 回、4 週間投与します。さらなる投与サイクルがいつ必要かは担当医が判断します。

すでに Vyvgart の静脈内投与を受けていて、Vyvgart の皮下投与への移行を希望する場合は、次の投与サイクルの開始時に、静脈内投与ではなく皮下投与を受ける必要があります。

Vyvgart の注射
Vyvgart は、皮下に注射して投与します。十分な訓練を受けた上で、あなたやあなたの介護者が Vyvgart を注射してもよいかどうかを、あなたとあなたの担当医が判断する必要があります。最初の自己注射は、医療従事者の前で行う必要があります。医療従事者による訓練を受ける前に Vyvgart を注射しようとしないことが重要です。

あなたやあなたの介護者が Vyvgart を注射する場合は、このリーフレットの最後にある「使用上の注意」をよく読み、それに従ってください（「重要な使用上の注意」を参照）。自分で注射することについて質問がある場合は、医師、薬剤師または看護師に相談してください。

必要以上に Vyvgart を投与された場合

Vyvgart は 1 回の使用分がバイアルに入っているので、過剰に投与されることはほとんどありません。しかし、心配な場合は医師、薬剤師または看護師に相談してください。

Vyvgart の投与予約を忘れた場合

次の用量を把握してください。Vyvgart は医師の処方どおりに正確に使用することが重要です。

- 投与を忘れた場合、3 日以内に気がついたときは 1 回分を投与してください。
- 3 日以上遅れた場合は、次の投与日を医師に確認してください。
- 投与の予約を忘れた場合は、すぐに医師に相談してください。

2 回分を一度に投与してはいけません。

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 を中止する前に担当医にご相談ください。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。担当医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、薬剤師または看護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。

担当医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。

以下に気づいたら、すぐに担当医に伝えてください。

重篤なアレルギー反応（アナフィラキシー反応）の徴候。例えば、顔、唇、喉、舌が腫れて飲み込みや呼吸が困難になる、息切れ、意識消失、投与中または投与後の皮膚発疹など。

以下の副作用がどのようなものかわからない場合は、担当医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
- 注射部位の反応（発赤、かゆみ、痛みなど）。これらの注射部位反応は通常、軽度から中等度で、通常は注射後 1 日以内に起こります。

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）

不明（利用可能なデータからは頻度を推定できません）

- 投与中または投与後のアレルギー反応
  - 顔、唇、のど、舌の腫れ（嚥下や呼吸が困難になる）、息切れ
  - 皮膚が青白くなる、脈が弱く速くなる、意識がなくなる
  - 突然の発疹、かゆみ、じんましん。

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。
必要に応じて、未開封のバイアルを室温（30℃以下）で 3 日間まで保存することができます。室温保存後、未開封のバイアルは冷蔵庫に戻すことができます。冷蔵保存と室温保存の合計期間は 3 日を超えないようにしてください。

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は、その薬は使用しないでください。

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。5.6 mL 中にエフガルチギモド　アルファを 1,000 mg 含有しています。1 mL 中にエフガルチギモド　アルファは 180 mg 含まれています。
- その他の成分：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ（rHuPH20）、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物、L-メチオニン、ポリソルベート 20、塩化ナトリウム、精製白糖、注射用水。セクション 2「Vyvgart にはナトリウムが含まれています」参照。

Vyvgart の外観とパックの内容

Vyvgart は、わずかに黄色で、透明からわずかに濁った、すぐに使用できる溶液で、皮下注射用溶液として供給されます。

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

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

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

ギリシャ
argenx BV
電話: 800 000 0068
medinfogr@argenx.com

スペイン
argenx BV
電話: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

フランス
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

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: 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: 80 077122
medinfocy@argenx.com

電話: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

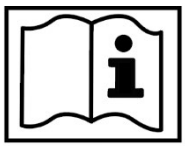
ラトビア
argenx BV
電話:80 205 267
medinfolv@argenx.com

スベリージュ
argenx BV
電話:020-12 74 56
medinfose@argenx.com

このリーフレットの最新の改訂日

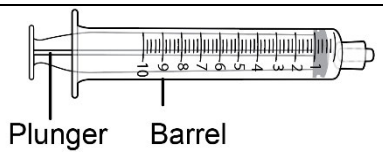
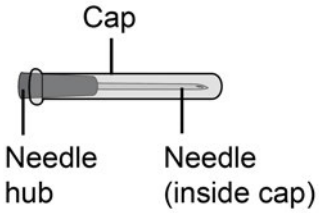
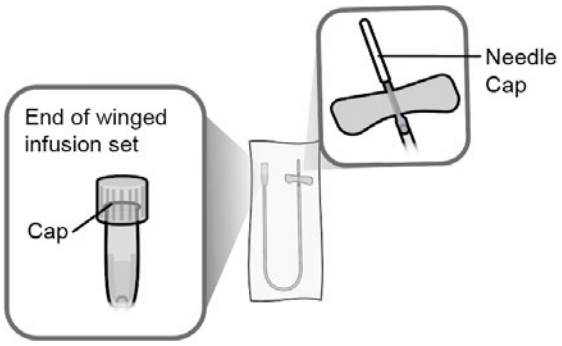
その他の情報源
この薬に関する詳細情報は、欧州医薬品庁の Web サイト http://www.ema.europa.eu でご覧いただけます。希少疾患や治療法に関する他のウェブサイトへのリンクもあります。

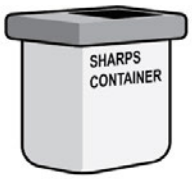
□□□

Vyvgart パッケージのリーフレットと使用方法	

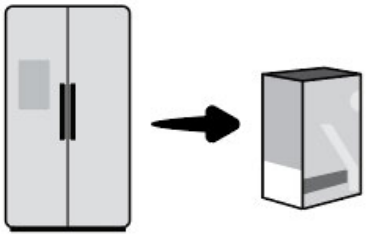
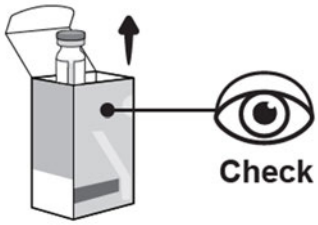
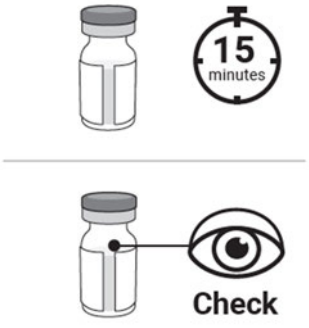
追加サプライ品は含まれていません

追加サプライ品は室温で乾燥した場所に保管してください

アルコール綿	
10 mL シリンジ	
18 ゲージ、長さ 50 mm のトランスファーニードル	
25 ゲージ、30 cm チューブの翼付輸液セット、最大プライミング量 0.4 mL	
滅菌ガーゼ	
絆創膏	

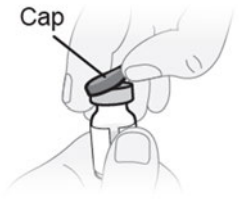
廃棄用容器	

サプライ品の準備

ステップ 1 冷蔵庫からバイアルカートンを取り出します。	
ステップ 2 カートンからバイアルを取り出し、以下の点を確認します。 • バイアルにひびが入っていないか、破損していないか、保護キャップが外れていないか、損傷の兆候がないか。 • 使用期限を過ぎていないか。 上記の条件を満たさない場合は**注射を行わず**、薬局に報告してください。	
ステップ 3 バイアルが自然に室温になるまで 15 分以上待ちます。 バイアル内の薬剤がわずかに黄色で、透明かわずかに濁っており、目に見える粒子がないことを確認します。 • バイアルを室温に放置する以外の方法で**温めないでください**。 • バイアルを**振らないでください**。	

ステップ 4 次の追加サプライ品をすべて収集します。 • アルコール綿 2 枚 • 10 mL シリンジ 1 本 • 18 ゲージのトランスファーニードル 1 本 • 翼付輸液セット 25 ゲージ×30 cm 1 本 • 滅菌ガーゼ 1 枚 • 絆創膏 1 枚 • 廃棄用容器 1 個（手順 28 参照）	
ステップ 5 **5a.** 作業エリアを清潔にします。 **5b.** 石鹸で手を洗い、十分に乾燥させます。	5a)  5b) 

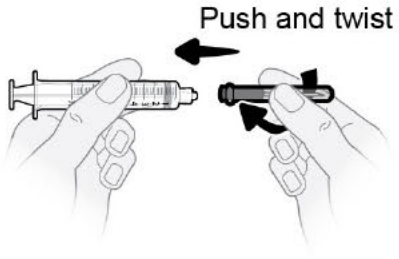
シリンジの準備

ステップ 6 バイアルからプラスチックのフリップオフ保護キャップを取り外します。 アルミニウムシールドは所定の位置に保持する必要があります。	
ステップ 7 新しいアルコール綿棒でゴム栓を清掃します。 30 秒以上自然乾燥させます。ゴム栓に**息を吹きかけないでください**。	

ステップ 8

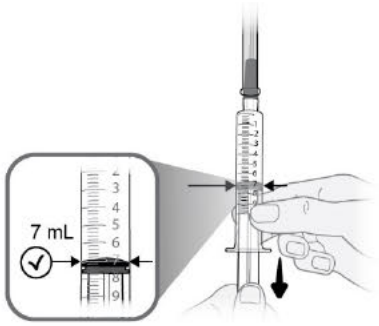
シリンジとトランスファーニードルの包装を外します。トランスファーニードルをシリンジに押し込み、針がシリンジにしっかりと接続されるまで時計回りに回します。

細菌や感染のリスクを避けるため、シリンジの先端や針の底に**触れない**でください。



ステップ 9

プランジャーをゆっくりと引き戻し、シリンジ内に 7 mL まで空気を吸い込みます。



ステップ 10

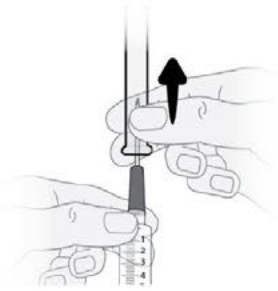
10a. シリンジが針に接続されているニードルハブを持ちます。

10b. トランスファニードルのキャップを持ち、慎重にまっすぐ引き抜きます。

10c. 清潔で平らな場所にトランスファニードルのキャップを置きます。

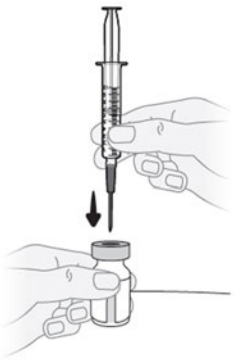
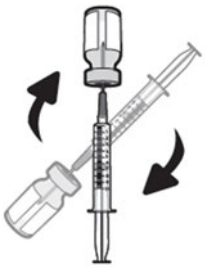
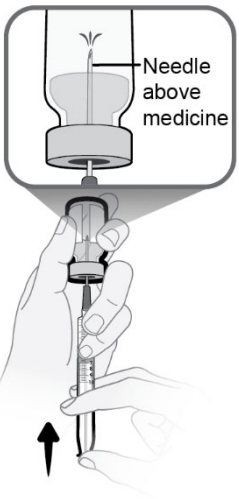
- キャップは**捨てないでください**。使用後はキャップをして、トランスファニードルを取り外す必要があります。
  ニードルを消毒しておきます。
- 針や針先に触れ**ないでください**。
- ニードルキャップを外した後は**置かないでください**。

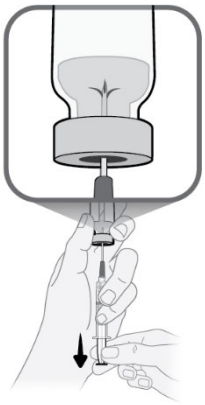
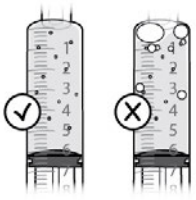
10b)

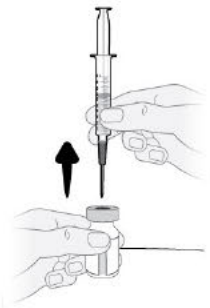
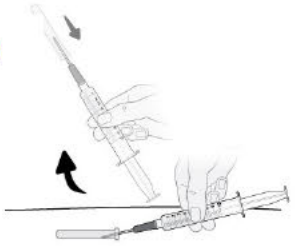
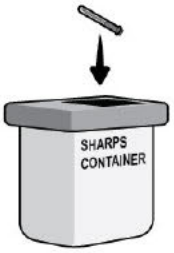


10c)

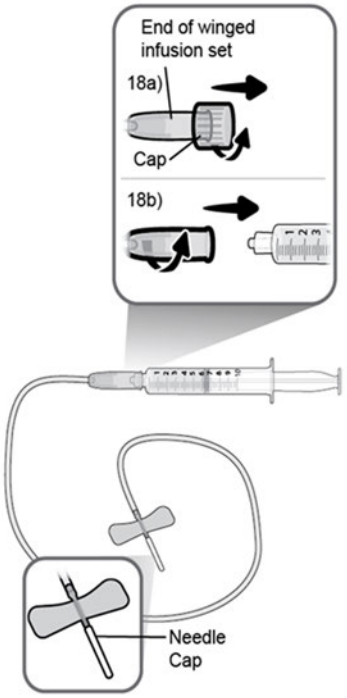
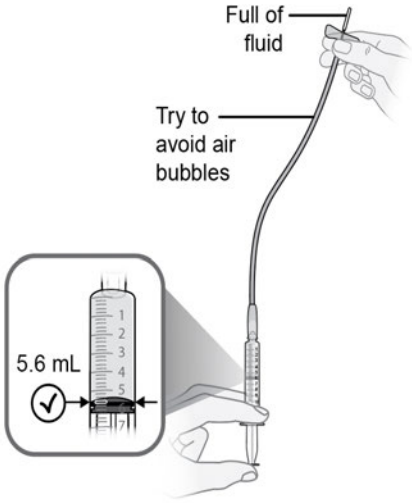


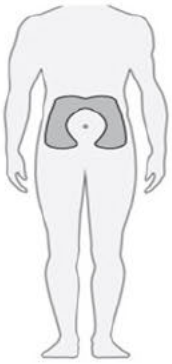
ステップ 11 バイアルを平らな場所に立てて置き、消毒されたゴム栓の中央からトランスファニードルを挿入します。 漏れを防ぐため、バイアルのゴム栓に複数回穴を**開けない**でください。	
ステップ 12 トランスファニードルをバイアルに入れたまま、バイアルを逆さまにします。	
ステップ 13 **13a.** バイアル内のトランスファニードルの先が薬液の液面より上にあることを確認します。 **13b.** ゆっくりとプランジャーを押して、バイアル内の薬液の上の空のスペースにシリンジからすべての空気を注入します。 **13c.** シリンジプランジャーに指を押し付けたままにしておきます。 薬液に**空気を入れないでください**。気泡や泡が発生することがあります。	

ステップ 14 次のようにシリンジを充填します。 **14a.** シリンジのプランジャーを指で押したまま、針の先端をバイアルのネック（バイアルのキャップの近く）の薬液にスライドさせて、針の先端が薬液で完全に覆われたままになるようにします。 **14b.** シリンジ内の気泡や泡を避けるために、針の先端を薬液に入れたまま、ゆっくりとプランジャーを引き戻します。 **バイアルの内容物をすべてシリンジに充填します。**	14a)  14b) 
ステップ 15 大きな気泡があれば取り除きます。 **15a.** トランスファーニードルをバイアルに入れたまま、シリンジに大きな気泡がないかチェックします。 **15b.** 気泡がシリンジの上部に上がるまで、シリンジのバレルを指で優しく叩き、大きな気泡を取り除きます。 **15c.** トランスファーニードルの先端を薬液の液面上に移動し、ゆっくりとプランジャーを押し上げてシリンジから気泡を押し出します。 **15d.** バイアルから残っている薬液を取り除くには、トランスファーニードルの先端を再び薬液の中に移動し、バイアルの内容物がすべてシリンジに入るまでプランジャーをゆっくりと引き戻します。 **15e.** 大きな気泡が取り除かれるまで、上記の手順を繰り返します。 バイアルからすべての液体を取り除くことができない場合は、バイアルを直立させて残りの量に達するようにします。	15c)  15e) 

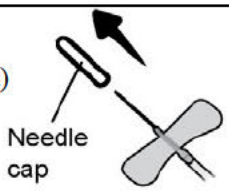
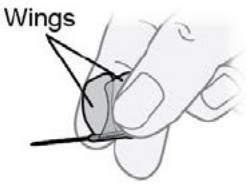
ステップ 16 **16a.** バイアルを直立させ、バイアルからシリンジとトランスファーニードルを抜き出します。 **16b.** 片手でトランスファーニードルをキャップ内にスライドさせ、針を覆うように上にすくいます。 **16c.** カバー後、トランスファーニードルのキャップを止まるまで回してシリンジに取り付けます。	16a)  16b)  16c) 
ステップ 17 **17a.** トランスファニードルをゆっくりと引いて反時計回りに回し、シリンジから取り出します。 **17b.** 廃棄用容器にトランスファーニードルを入れます（廃棄する）。	17a)  17b) 

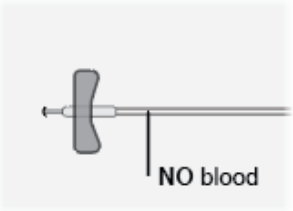
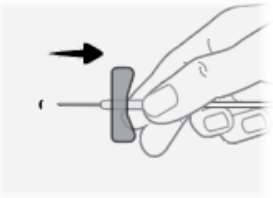
Vyvgart 注射の準備

ステップ 18 **18a.** 翼付輸液セットの先端のキャップを外す。 **18b.** 静かに押し込み、しっかりと接続されるまで、シリンジに時計回りに翼付き輸液セットの端をねじります。 最終的なシリンジの組み合わせは、右の図のようになります。 • シリンジの先端に**触れないでください**。 • ニードルキャップを**外さないでください**。	
ステップ 19 **19a.** プランジャーを 5.6 mL の位置になるまで静かに押して、翼付き輸液セットのチューブを充填します。針の先に液体が見えるようにします。 **19b.** シリンジ及び付属の有翼輸液セットを清潔で平らな面に置きます。 チューブを充填する際、輸液セットから排出された余分な薬液を**拭き取らない**でください。	

ステップ 20 注射部位の選択 • おへそから 5 cm 以上離れた腹部（腹部） 不快感を軽減するために、毎回異なる注射部位を選択します（注射部位を回転させます）。 注： 皮膚が赤くなっている部位、あざがある部位、圧痛がある部位、硬い部位、ほくろや瘢痕がある部位には**注射しない**こと。	
ステップ 21 新しいアルコール綿で注射部位を消毒します。円を描くようにして、内側から外側に拭きます。 少なくとも 30 秒間、注射部位を自然乾燥させます。 消毒後は注射部位に**触れない**でください。	

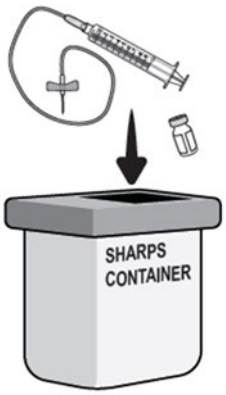
Vyvgart の注射

ステップ 22 **22a.** 翼付輸液セットから、針のキャップを慎重に取り外します。 **22b.** 翼付輸液セットの翼を上に折り、針が翼の下に来るように親指と人差し指で翼を挟みます。 注： 感染を防ぐため、皮膚に挿入する前に針がどこにもに触れないようにしてください。	22a)  22b) 
ステップ 23 空いている手で、消毒した注射部位の周りの皮膚をつまみ、上に持ち上げます。針を挿入するための「テント」を作成するのに十分な皮膚をつかみます。 あざを避けるために皮膚を**強く持ちすぎない**でくだ	

さい。	
ステップ 24 皮膚をつまんだ部分の中央に約 45 度の角度で針を刺します。 注： 針が皮膚にスムーズに挿入されるはずです。抵抗を感じる場合は、針を少し引いてもかまいません。	
ステップ 25 輸液セットを確認します。血液がないことを確認します。 重要： 血液が見られた場合は、針を皮膚から離さずに針を少し引き戻します。	
ステップ 26 シリンジ内に薬剤がなくなるまで、一定の圧力でシリンジのプランジャーを押して注射します。これは推奨用量の 5.6 mL の注射に相当します。通常 30～90 秒かけて注射します。 注： • 不快感を感じた、または薬が輸液チューブに逆流した場合は、よりゆっくりと注射します。 • 輸液チューブには注入されなかった液体が残ります。正常な状態であり、残った薬は廃棄します。	
ステップ 27 **27a.** すべての溶液が注入された後、針を皮膚から抜き取ります。 **27b.** 注射部位を絆創膏などで覆います。 注： 針を抜いた後に少量の出血があっても**心配ありません**。出血は抜いたときに針が皮膚を傷つけた場合に起こることがあります。血液を滅菌したガーゼで軽く押さえます。それ以上は出血しません。絆創膏で患部を	

覆います。	

Vyvgart の廃棄

ステップ 28 翼付輸液セット（付属の針とシリンジを含む）とバイアルを廃棄用容器に入れます（廃棄します)。 廃棄用容器が**ない**場合は、以下のような家庭用の容器を使用することができます。 • 頑丈なプラスチック製のもの • 針がこぼれることなく、ぴったりフィットする耐穿刺性の蓋で閉じることができるもの • 直立して安定しているもの • 内容物が漏れにくいもの • 容器内に有害廃棄物があることを示す警告が適切に表示されているもの 医療従事者または薬剤師の指示に従って、一杯になった容器を廃棄してください。 注： 廃棄用容器は、常に小児の目の届かない場所に保管してください。	

Efgartigimod Alfa

[redacted]

CORE COMPANY DATA SHEET (CCDS)

argenx – Confidential – For internal use only*

[redacted]

[redacted] approval date: [redacted] [redacted] 20[redacted] Version: [redacted]

*2～43ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした。

System version: [redacted] | Status: [redacted] | [redacted] UID: [redacted]