目次

2.2　緒言 3
2.2.1　参考文献 5

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for intravenous infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
EU	European Union	欧州連合
Fc	crystallizable fragment	－
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IA	interim analysis	中間解析
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
IVIg	intravenous immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン療法
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

2.2 緒言

本申請の対象は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）を適応とする、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）（以下、「エフガルチギモド」）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である。本配合剤をエフガルチギモド PH20 SC と呼ぶ。

エフガルチギモド（ARGX-113）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 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）。

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。

エフガルチギモドの静脈内投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）は、米国、欧州連合（EU）、日本を含む様々な地域で、全身型重症筋無力症（gMG）を適応とした承認を取得している。さらに、エフガルチギモド PH20 SC は、米国（販売名：Vyvgart Hytrulo）、EU（販売名：Vyvgart）及び日本（販売名：ヒフデュラ配合皮下注）で gMG 患者を対象とした承認を取得しており、様々な地域で審査中である。CIDP を適応とする本申請に関連するエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC のデータは、提出及び承認済みの gMG を適応とする申請資料概要をそれぞれ引用する。日本の詳細な情報については、モジュール 1 を参照のこと。

本申請を支持するエフガルチギモド PH20 SC の臨床開発プログラムには、CIDP 患者、健康被験者及び gMG 患者を対象とした臨床試験データが含まれる。

以下の CIDP 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の 2 試験の結果が得られている。

- 完了したピボタル試験である ARGX-113-1802 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）は、2 つの治療期からなる前向き国際共同試験であった。

- 非盲検ステージA（全被験者にエフガルチギモドPH20 SC 1000 mg*を週1回投与）では、エフガルチギモドPH20 SCの臨床的な効果を評価した
- ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージB（エフガルチギモドPH20 SC 1000 mg又はプラセボPH20を週1回投与）では、エフガルチギモドPH20 SC 1000 mgの有効性を主要評価項目で示した

1802試験は、CIDP患者でのエフガルチギモドPH20 SCの有効性を示し、主要評価項目は高い統計学的有意性と臨床的意義をもって達成された。

- 現在実施中の非盲検1902試験は1802試験の継続投与試験であり、週1回投与のエフガルチギモドPH20 SCの長期安全性及び有効性を評価する。本申請には1902試験の最初の中間解析［中間解析1（IA1）］のデータを含めた。

CIDP患者にエフガルチギモドPH20 SC 1000 mgを週1回投与する用法用量の設定根拠は、健康被験者を対象とした第1相1901試験及び1907試験に基づくものである。

また、CIDP患者に対するエフガルチギモドPH20 SCの安全性プロファイルは、gMG患者を対象としたエフガルチギモドPH20 SCの2001試験及び2002試験の安全性データによっても裏づけられている。

なお、国際共同第2相試験である1802試験及び1902試験に日本人CIDP患者が参加した。日本人の被験者数は限られているものの、日本人でのエフガルチギモドPH20 SCの薬物動態、薬力学的作用及び臨床的有効性は、外国人の結果と一貫していた。この結果は、主要評価項目のアジア人部分集団解析（日本人、中国人及び台湾人）で非常に良好な結果が得られたことにより裏づけられた。また、安全性にも日本人で特段の懸念は認められなかった。したがって、エフガルチギモドPH20 SCの海外で実施した臨床試験及び国際共同試験の結果は日本人に適用可能と考えられた。

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

効能又は効果（案）

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

用法及び用量（案）

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

---

* 1802試験、1902試験、1907試験、2001試験及び2002試験ではエフガルチギモドPH20 SCをエフガルチギモドとして1000 mg投与する試験計画であったが、1802試験及び1902試験では2つの製剤が用いられ、エフガルチギモドとして1006.5 mg（エフガルチギモド濃度が[redacted] mg/mLの製剤を用いて[redacted] mL）又は1008 mg（エフガルチギモド濃度が180 mg/mLの製剤を用いて5.6 mL）のいずれかが投与された。また、1907試験ではエフガルチギモドとして1006.5 mg、2001試験及び2002試験では1008 mgが投与された。本項では試験計画及び報告書の記載に従って1000 mgと記載した。

2.2.1　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.