

ウィフガート点滴静注400mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

アルジェニクスジャパン株式会社

ウィフガート点滴静注 400mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ウィフガート点滴静注 400mg	有効成分	エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	アルジェニクスジャパン 株式会社	薬効分類	876399
提出年月日		令和 6 年 1 月 24 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<u>感染症</u>	<u>なし</u>	<u>なし</u>
<u>ショック、アナフィラキシー</u>		
<u>infusion reaction</u>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>なし</u>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常</u> の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (長期使用)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常</u> のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<u>医療従事者向け資材の作成、提供</u>
<u>患者向け情報提供資材の作成、提供</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：アルジェニクスジャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年1月20日	薬効分類	876399
再審査期間	10年	承認番号	30400AMX00013000
国際誕生日	2021年12月17日		
販売名	ウィフガート点滴静注400mg		
有効成分	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル（20mL）中にエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）400mgを含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。		
効能又は効果	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li> <li>2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</li> </ol>		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：2023年11月24日

### 変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクに「ショック、アナフィラキシー」を追加
2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動における特定使用成績調査（長期使用）の骨子内容を以下のとおり変更
  - 1) 安全性検討事項に「ショック、アナフィラキシー」を追加
  - 2) 実施計画の「中間解析」における実施タイミングを変更
3. 「4. リスク最小化計画の概要」の追加のリスク最小化活動における「医療従事者向け資材の作成、提供」及び「患者向け情報提供資材の作成、提供」欄に詳細内容を追記
4. 特定使用成績調査（長期使用）の実施計画書及び実施要綱（添付資料）の変更
5. 医療従事者向け資材及び患者向け情報提供資材の変更、及び患者向医薬品ガイドの変更

### 変更理由：

1. 添付文書改訂（「11.1 重大な副作用」の項）のため
2. 及び4. 添付文書改訂（同上）及び特定使用成績調査の実施計画見直しのため
3. 「新医薬品・バイオ後続品の記載事例」に基づき追記
5. 添付文書改訂（「10. 相互作用」「11.1 重大な副作用」の項）に伴い、該当箇所を改訂したため

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
感染症	
重要な特定されたリスクとした理由：	
	<p>本剤は胎児性Fc受容体（FcRn/ neonatal Fc receptor）に結合し、内因性IgGのリサイクルを競合的に阻害することでIgGを一過性に低下させるため、感染症発現リスクを高める可能性がある。</p> <p>ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同第III相試験（ARGX-113-1704試験）において、167例の全身型重症筋無力症患者（日本人含む）が登録され、84例及び83例がそれぞれ本剤及びプラセボの投与を受けた。治験薬との因果関係の有無を問わず有害事象として感染症（以下、感染症）が、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ39/84例（46.4%）及び31/83例（37.3%）に認められ、そのうちGrade 3以上はそれぞれ2/84例（2.4%）及び1/83例（1.2%）であった。重篤な感染症はプラセボ群の1例のみに認められた。日本人被験者15例（本剤群8例、プラセボ群7例）では、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ4/8例（50.0%）及び5/7例（71.4%）に感染症が発現したが、Grade 3以上又は重篤なものは認められなかった。</p> <p>国際共同第III相非盲検継続投与試験（ARGX-113-1705試験）において、感染症は56/139例（40.3%）に認められた。そのうちGrade 3以上のものは7/139例（5.0%）であり、重篤なものは6/139例（4.3%）であった（COVID-19が2例、COVID-19肺炎、赤痢、肺炎、大腸菌性肺炎が各1例）。日本人被験者10例では感染症が5/10例（50.0%）に発現したが、Grade 3以上又は重篤なものは認められなかった。</p> <p>以上より、本剤は血中IgGを一過性に低下させることから感染症発現リスクが考えられ、重症筋無力症患者において重篤化する可能性があるため、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 特定使用成績調査（長期使用）</li></ul></li></ul>
【選択理由】	
	製造販売後において、本剤投与後の重篤感染症の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 添付文書の「8.重要な基本的注意」、「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1. 重大な副作用」、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。</li> </ul> </li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> <li>➢ 患者向け情報提供資材の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与により感染症の発現及び重篤化リスクがあること、及び感染症が疑われる場合に確実に適切な治療を行うよう情報提供を行うため。</p>
<p><u>ショック、アナフィラキシー</u></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p><u>製造販売後に報告された過敏症関連の事象（SMQ「過敏症」（狭域））は以下のとおりであった（データカットオフ日：2023年5月12日）。</u></p> <p><u>国内において、重篤なアナフィラキシーショックが1例認められた。また、同様にSMQ「過敏症」（狭域）の非重篤事象は13件認められたが、重篤例を含めいずれも死亡に至った事象はなかった。非重篤な事象13件のうち、発疹が8件、蕁麻疹が3件、眼部腫脹及び過敏症が各1件であった。</u></p> <p><u>外国において、SMQ「過敏症」（狭域）の事象175件が報告された。175件のうち17件が重篤であったが、死亡に至った事象はなかった。重篤事象17件の内訳は、アナフィラキシー反応が9件、血管浮腫が2件、過敏症、循環虚脱、注入に伴う反応、眼部腫脹、咽頭腫脹、舌腫脹が各1件であった。アナフィラキシー反応2件及び循環虚脱1件は、生命を脅かすものであった。</u></p> <p><u>非重篤事象158件の内訳は、発疹が45件、過敏症が18件、注入に伴う反応が18件、顔面腫脹が14件及び蕁麻疹が13件であった。</u></p> <p><u>以上、国内外においてアナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応が報告されていることから重要な特定されたリスクに設定した。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>特定使用成績調査（長期使用）</u></li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後において、ショック、アナフィラキシーの発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>通常のリスク最小化活動</u> 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。</li> <li>・ <u>追加のリスク最小化活動</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</u></li> <li>➢ <u>患者向け情報提供資材の作成、提供</u></li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 医療従事者、患者及び介護者に対して、本剤投与時又は投与後にショック、アナフィラキシーが発症し、重篤な状態に陥る可能性があることを情報提供し、注意喚起を行うため。</p>
infusion reaction	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>他の静注用タンパク質製剤と同様に、本剤点滴静注時に過敏症反応を引き起こす可能性がある。</p> <p>ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同第III相試験（ARGX-113-1704試験）において、167例の全身型重症筋無力症患者（日本人含む）が登録され、84例及び83例がそれぞれ本剤及びプラセボの投与を受けた。治験薬との因果関係の有無を問わず有害事象としてinfusion reaction（以下、infusion reaction）が、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ3/84例（3.6%）及び8/83例（9.6%）に認められた。Grade 3以上又は重篤なものは見られなかった。日本人被験者15例（本剤群8例、プラセボ群7例）にはinfusion reactionは認められなかった。</p> <p>同様に国際共同第III相非盲検継続投与試験（ARGX-113-1705試験）では、infusion reactionは11/139例（日本人を含む）（7.9%）に認められた。そのうち、Grade 3以上は、Grade 4の急性呼吸不全1例（0.7%）のみであった。日本人被験者10例にはinfusion reactionは認められなかった。</p> <p>以上、本剤は静注用タンパク質製剤であるため、infusion reactionを重要な特定されたリスクに設定した。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、infusion reactionの発現状況を把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> <li>➢ 患者向け情報提供資材の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与時又は投与後にinfusion reactionが発症し、重篤になる可能性があることを情報提供し、注意喚起を行うため。</p>

<b>重要な潜在的リスク</b>
該当なし

<b>重要な不足情報</b>
該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全確保措置の検討及び実施	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
<b>【安全性検討事項】</b> 感染症、ショック、アナフィラキシー、infusion reaction	
<b>【目的】</b> 本剤が投与された全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集する。	
<b>【実施計画】</b>	
調査対象患者	本剤が投与された全身型重症筋無力症患者
目標症例数	全体として500例（安全性解析対象として480例）とし、うち抗AChR 抗体陰性症例として100例とする。
調査方法	全例調査方式とする（レトロスペクティブな登録可）。
調査実施期間	販売開始時～2027年12月（5.5年間）
登録期間	販売開始時～2024年10月（2.5年間） 上記登録期間終了時点で、登録症例数が全体で500症例かつ抗AChR 抗体陰性症例100例に達していない場合は、登録期間を延長する。 登録期間終了後に安全性解析対象例を増やす必要を認めた場合は追加でデータ（調査票）を収集する。
観察期間	3年間（2年間+1年間の悪性腫瘍の発現状況確認） 初回投与開始日から2年後（悪性腫瘍の発現状況確認については3年後）に最も近いサイクル終了日から4週間後の日までとする。また、本剤の投与開始から3年に満たない時期に恒久的に中止した場合は、最終投与日から4週間の観察を行う。
中間解析	200症例（全体）について、初回投与日から6ヵ月間の観察期間終了時までのデータが仮固定できた時点で中間解析を実施し、その結果を医療機関に提供する。
<b>【実施計画の根拠】</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>実施期間：</b> 早期に全データを収集・固定し、副作用発現頻度の大幅な増加や有効性及び安全性における問題点の有無を検証し、その結果により必要に応じて再審査申請時までには新たな特定使用成績調査や製造販売後臨床試験の実</li> </ul>	

施が可能であるよう、5.5年間と設定した。

- **観察期間**：本剤は、長期間にわたる反復投与が想定されるが、国際共同第III相試験（ARGX-113-1704試験）及び非盲検継続投与試験（ARGX-113-1705試験）において、日本人gMG患者における本剤の長期的な投与経験は限られているため長期使用実態下（2年間）における安全性及び有効性に関するデータを収集する。なお、2年間を超えて本剤の投与が継続される症例においては、追加で1年間、悪性腫瘍の発現状況に関する観察期間を設けた。観察期間を2年間とすることで、本剤の重要な特定されたリスクである「感染症」が流行する季節が必ず含まれ、かつ追加の1年間を設けることで本剤の長期投与が悪性腫瘍発現に及ぼす影響が十分可能であると判断した。
- **目標症例数**：ARGX-113-1705試験（2020年10月カットオフ）において、重篤感染症（有害事象として）が6/139例（4.3%）に認められた。本調査において、5.0%以上の発現割合で重篤感染症が観察されると仮定した場合、95%以上の確率で1例以上検出するためには、安全性解析対象症例として58例が必要となる。使用実態下において、重篤感染症の発現割合が治験時よりも大幅に増加した場合においても、全体として500例（安全性解析対象症例として480例）収集することで本剤の安全性を十分に検討可能と判断した。また、同様に抗AChR抗体陰性患者についても、本剤承認前の臨床試験における投与経験が極めて限られているため、当該症例における安全性及び有効性に関する情報を収集することは重要であると考えた。臨床試験成績や本剤の作用機序から、抗AChR抗体陰性症例における副作用発現状況は抗AChR抗体陽性症例と相違ないと推定される。そのため、同様に5.0%以上の発現割合で抗AChR抗体陰性症例において重篤感染症が観察されると仮定した場合、95%以上の確率で1例以上検出するためには、抗AChR抗体陰性症例として58例が必要となるが、抗AChR抗体陰性患者が全体の20%程度と推定されるため、全体500例のうち、抗AChR抗体陰性症例100例収集することで本剤の安全性を十分に検討可能と判断した。

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- **安全性定期報告時**：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- **中間解析**：200症例（全体）について、初回投与日から6ヵ月間の観察期間終了時までのデータが仮固定できた時点で中間解析を実施する。最終解析を待たず、早期に医療従事者に情報提供を行うため。
- **調査終了時**：全調査票のデータ固定後に解析を実施し、再審査申請に向けて最終報告書を作成する。

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな安全性検討事項の有無を含め、使用成績調査計画の変更の要否</li> <li>● 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否</li> <li>● 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の変更の要否</li> </ul>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

	該当なし
--	------

### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
医療従事者向け資材の作成、提供	
	<p>本剤の適正使用のための情報提供資材として医療従事者向けの「適正使用ガイド」を作成し、提供する。</p> <p><u>【安全性検討事項】</u> 感染症、ショック、アナフィラキシー、<b>infusion reaction</b></p> <p><u>【目的】</u> 本剤の感染症、ショック、アナフィラキシー、<b>infusion reaction</b>の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><u>【具体的な方法】</u> 本剤納入時に医薬情報担当者等が医療従事者に提供、説明し、当該資材の活用を依頼する。また、当社Websiteに掲載する。</p> <p><u>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</u> 再審査期間中、1年間に1回、感染症、ショック、アナフィラキシー、<b>infusion reaction</b>の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

## 患者向け情報提供資材の作成、提供

本剤の適正使用のための情報提供資材として患者向けの資材を作成し、医療従事者を通じて本剤投与患者に提供する。

### 【安全性検討事項】

感染症、ショック、アナフィラキシー、infusion reaction

### 【目的】

本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について患者の確実な理解を促すため。

### 【具体的な方法】

本剤納入時に医薬情報担当者等が医療従事者に提供、説明し、当該資材の活用を依頼する。また、当社Websiteに掲載する。

### 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある 更なる措置】

再審査期間中、1年に1回、感染症、ショック、アナフィラキシー、infusion reactionの発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実施				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2022年12月提出）
特定使用成績調査（長期使用）	全体として最大500例、うち抗AChR 抗体陰性症例として100例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>中間解析時</li> <li>調査終了時</li> </ul>	実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供	安全性定期報告時	提供中
患者向け情報提供資材の作成、提供	安全性定期報告時	提供中