販売名

ウィフガート点滴静注 **400mg**

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 **2** 部（モジュール **2**）

2.5　臨床に関する概括評価

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

略語及び用語の定義.....6
ARGX-113-1704 試験の用語の定義.....7
ARGX-113-1705 試験の用語の定義.....9
安全性統合解析用語の定義.....9
2.5.　臨床に関する概括評価.....11
2.5.1.　製品開発の根拠.....11
2.5.1.1.　重症筋無力症.....11
2.5.1.2.　重症筋無力症に対する現在の治療法.....12
2.5.1.3.　薬理学的分類と作用機序.....15
2.5.1.3.1.　エフガルチギモドの作用機序.....15
2.5.1.4.　申請効能・効果及び推奨用法・用量.....16
2.5.1.5.　臨床データパッケージ.....16
2.5.1.5.1.　健康被験者を対象とした試験.....18
2.5.1.5.1.1.　ARGX-113-1501 試験.....18
2.5.1.5.1.2.　ARGX-113-1702 試験.....19
2.5.1.5.2.　gMG 患者を対象とした試験.....19
2.5.1.5.2.1.　ARGX-113-1602 試験.....19
2.5.1.5.2.2.　ARGX-113-1704 試験.....20
2.5.1.5.2.3.　ARGX-113-1705 試験.....22
2.5.1.5.3.　一次性 ITP 患者を対象とした試験.....23
2.5.1.5.3.1.　ARGX-113-1603 試験.....23
2.5.1.5.4.　統合解析.....24
2.5.1.5.5.　規制当局による助言等の経緯.....24
2.5.2.　生物薬剤学に関する概括評価.....25
2.5.3.　臨床薬理に関する概括評価.....26
2.5.3.1.　薬物動態.....26
2.5.3.2.　薬力学.....27
2.5.3.3.　内因性要因.....27
2.5.3.3.1.　体重.....27
2.5.3.3.2.　年齢、性別、人種、民族.....28
2.5.3.3.3.　肝機能障害.....28
2.5.3.3.4.　腎機能障害.....28
2.5.3.4.　薬物間相互作用.....29

2.5.3.5. 免疫原性....30
2.5.3.6. 用法・用量の妥当性....30
2.5.3.7. 薬物動態及び薬力学に及ぼす民族的要因の影響....30
2.5.4. 有効性の概括評価....32
2.5.4.1. デザイン及び方法....32
2.5.4.1.1. 被験者集団....32
2.5.4.1.2. 有効性の評価項目....32
2.5.4.1.3. 統合解析....33
2.5.4.2. 有効性の結果....33
2.5.4.2.1. ARGX-113-1704 試験（第 III 相）....33
2.5.4.2.1.1. 抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者....33
2.5.4.2.1.2. 抗 AChR 抗体陰性被験者....35
2.5.4.2.2. Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験....35
2.5.4.2.3. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者....35
2.5.4.2.4. 部分集団の評価....36
2.5.4.2.4.1. MG-ADL 及び QMG....36
2.5.4.2.4.2. 胸腺摘除の施行歴の有無による影響（事後解析）....36
2.5.4.2.4.3. 日本人部分集団....36
2.5.4.3. 用法・用量及び投与期間と有効性の関係....38
2.5.4.3.1. ARGX-113-1704 試験（第 III 相）....38
2.5.4.3.2. ARGX-113-1705 試験（ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験）....38
2.5.4.3.3. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者....38
2.5.4.4. 有効性に関する考察及び結論....38
2.5.5. 安全性の概括評価....41
2.5.5.1. 臨床開発プログラムでの曝露状況....41
2.5.5.1.1. 安全性統合データセット....41
2.5.5.1.1.1. Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験....41
2.5.5.1.1.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者....41
2.5.5.1.1.3. Pooling Block 3：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 又は ITP 患者....43
2.5.5.2. 健康被験者を対象とした試験での安全性評価....43
2.5.5.3. gMG 患者を対象とした試験及び統合解析での安全性評価....44
2.5.5.3.1. 有害事象....44
2.5.5.3.2. 副作用....44
2.5.5.3.3. 重篤な有害事象....45

2.5.5.3.4.　死亡 46
2.5.5.3.5.　治験薬の投与中止に至った有害事象 46
2.5.5.3.6.　特に注目すべき有害事象 46
2.5.5.3.6.1.　Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 46
2.5.5.3.6.2.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者 47
2.5.5.3.6.3.　Pooling Block 3：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 又は ITP 患者 47
2.5.5.3.7.　Infusion-related Reactions 47
2.5.5.3.8.　臨床検査値の評価 48
2.5.5.3.9.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 48
2.5.5.3.9.1.　バイタルサイン及び身体的所見 48
2.5.5.3.9.2.　心電図 48
2.5.5.4.　特別な集団における安全性 48
2.5.5.4.1.　内因性要因 48
2.5.5.4.1.1.　年齢 49
2.5.5.4.1.2.　性別 49
2.5.5.4.1.3.　人種 49
2.5.5.4.1.4.　体重 49
2.5.5.4.1.5.　抗 AChR 抗体陽性又は陰性 49
2.5.5.4.1.6.　肝・腎機能障害 49
2.5.5.4.1.7.　免疫原性 50
2.5.5.4.2.　外因性要因 50
2.5.5.4.2.1.　地域 50
2.5.5.4.3.　日本人患者での安全性 50
2.5.5.4.3.1.　曝露状況 50
2.5.5.4.3.2.　有害事象 50
2.5.5.4.3.3.　AESI 及び IRR 51
2.5.5.4.3.4.　臨床検査値及び心電図検査 51
2.5.5.4.3.5.　日本人患者での安全性に関する結論 51
2.5.5.4.4.　薬物間相互作用に関連する安全性 51
2.5.5.5.　妊娠及び授乳時の使用 52
2.5.5.6.　薬物乱用 52
2.5.5.7.　離脱症状及び反跳現象 52
2.5.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 52
2.5.5.9.　市販後データ 52

2.5.5.10.　安全性に関する考察及び結論 52
2.5.6.　ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1.　治療の背景 54
2.5.6.1.1.　疾患又は症状 54
2.5.6.1.2.　現行の治療 54
2.5.6.2.　ベネフィット 54
2.5.6.3.　リスク 55
2.5.6.4.　ベネフィット・リスク評価 55
2.5.7.　参考文献 57

表目次

表 2.5.1-1　現在の日本国内及び米国の MG 治療法 14
表 2.5.1-2　臨床データパッケージを構成するエフガルチギモドの臨床試験 17
表 2.5.5-1　PB2 の各サイクルの期間－全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）（安全性解析対象集団） 42
表 2.5.5-2　PB2 のフォローアップ期間を含めた治療期間－全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）（安全性解析対象集団） 43
表 2.5.5-3　ARGX-113-1704 試験の副作用（安全性解析対象集団） 45

図目次

図 2.5.1-1　エフガルチギモドの作用機序 16
図 2.5.1-2　ARGX-113-1704 試験の概要 22

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）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき TEAE
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
CMI	clinically meaningful improvement	臨床的に意味のある改善
COVID-19	coronavirus disease 2019	－
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	electrocardiogram	心電図検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
Ig	Immunoglobulin(s)	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRR	infusion-related reaction	－
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
MGC	Myasthenia Gravis Composite	－

MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QoL15r	15-item Quality of Life scale for Myasthenia Gravis (revised version)	－
ms	millisecond	ミリ秒
MSE	minimal symptom expression	－
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NSID	non-steroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
PB	pooling block (number)	－
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	生活の質
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬による治療下で発現した有害事象
Week n	－	（各サイクルの）治験薬投与開始 n 週間後

ARGX-113-1704 試験の用語の定義

サイクル、治療サイクル、治療サイクル間観察期

1 サイクルは、8 週間の治療サイクルと、被験者ごとに異なる治療サイクル間観察期で構成された。1 サイクルの期間は、当該サイクル（Cycle n）の治験薬初回投与日から、次のサイクル（Cycle n+1）の治験薬初回投与日又は試験終了時（該当する場合）までとした。

例えば、最初のサイクルである Cycle 1 は、治験薬初回投与日（すなわち、Cycle 1 のベースライン）から、Cycle 2 の治験薬初回投与日（Cycle 2 のベースライン）又は試験終了時までとした。

治療サイクルは、治験薬を 7 日に 1 回、4 回投与する 3 週間の治験薬投与期と 5 週間のフォローアップ期で構成された。フォローアップ期は、併用していた全身型重症筋無力症（gMG）に対する治療薬のみを継続した。

各治療サイクル終了時に治療サイクル間観察期が開始され、被験者は、引き続き併用 gMG 治療薬のみを継続した。治療サイクル間観察期の長さは、臨床効果に応じて、被験者ごと、サイクルごとに異なる。

解析に際しては、治療サイクルと治療サイクル間観察期を合わせて「サイクル」とした。

なお、Cycle 1 のベースラインは試験開始時ベースラインと同一である。

MG-ADL の臨床的に意味のある改善

Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）の臨床的に意味のある改善（CMI）は、MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少として確立されている（Wolfe, 1999、Muppidi, 2011）。

MG-ADL レスポンダー

MG-ADL 総スコアが、各サイクルの治験薬最終投与の 1 週間後までに当該サイクルベースラインから 2 点以上減少し、その減少が、以後連続する 4 週間（すなわち、連続する 5 回の来院）で維持された場合、被験者を MG-ADL レスポンダーとした。

効果の消失は、MG-ADL 総スコアの当該サイクルのベースラインからの減少が 2 点未満となった場合と定義した。

MG-ADL は、訓練を受け、認定を受けた評価者が評価し、点数化することとした。

早期 MG-ADL レスポンダー

早期 MG-ADL レスポンダーは、各サイクルで治験薬初回投与日から Week 2（治験薬投与開始 2 週間後）までに MG-ADL 総スコアが当該サイクルベースラインから 2 点以上減少し、その減少が、連続して 4 週間以上維持された MG-ADL レスポンダーと定義した。

QMG の臨床的に意味のある改善

Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）の CMI は、QMG 総スコアの 3 点以上の減少として確立されている（Katzberg, 2014）。

QMG レスポンダー

QMG 総スコアが、各サイクルの治験薬最終投与の 1 週間後までに当該サイクルベースラインから 3 点以上減少し、その減少が、以後連続する 4 週間（すなわち、連続する 5 回の来院）で維持された場合、被験者を QMG レスポンダーとした。

効果の消失は、QMG 総スコアの当該サイクルのベースラインからの減少が 3 点未満となった場合と定義した。

QMG は訓練を受けた評価者が点数化することとした。

日本人

層別化のため、以下の基準をすべて満たす者を日本人として定義した：

- 両親と母方及び父方の祖父母が日本人である
- 日本の国籍を有する
- 日本生まれ
- 日本国外に居住した期間の合計が 10 年を超えない
- 現在日本に居住している

なお、これらに該当しない者は外国人と表記した。

全被験者

「全被験者」とは、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者の両方を含む集団を指す。

ARGX-113-1705 試験の用語の定義

サイクル、治験薬投与期、“治験薬投与期”間観察期

1 サイクルは、3 週間の治験薬投与期と、被験者ごとに異なる“治験薬投与期”間観察期で構成された。1 サイクルの期間は、当該サイクル（Cycle n）の治験薬初回投与日から、次のサイクル（Cycle n+1）の治験薬初回投与日又は最終データ入手日（該当する場合）までとした。

例えば、最初のサイクルである Cycle 1 は、治験薬初回投与日（すなわち、Cycle 1 のベースライン）から、Cycle 2 の治験薬初回投与日（すなわち、Cycle 2 のベースライン）までとした。

各治験薬投与期終了時に“治験薬投与期”間観察期が開始され、被験者は、併用していた gMG に対する治療薬のみを継続した。“治験薬投与期”間観察期の長さは、臨床効果に応じて、被験者ごと、サイクルごとに異なる。

注：

- 治験薬投与期 1 のベースライン = Cycle 1 のベースライン = 試験開始時ベースライン
- サイクル = 治験薬投与期 +“治験薬投与期”間観察期

日本人

ARGX-113-1704 試験の定義と同一。

全被験者

治験総括報告書（CSR）等で使用される「全被験者」とは、エフガルチギモドを 1 回以上投与したすべての被験者の集団を指し、抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者の両方を含む。

全エフガルチギモドコホート

先行の ARGX-113-1704 試験で受けた治療（エフガルチギモド又はプラセボ）に基づいて試験集団を定義した：

- エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートは、ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受け、ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を継続した被験者で構成される。
- プラセボーエフガルチギモドコホートは、ARGX-113-1704 試験でプラセボの投与を受け、ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を開始した被験者で構成される。

全エフガルチギモドコホートは両コホートを合わせたものである。

安全性統合解析用語の定義

Pooling Block

- Pooling block 1（PB1）：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験である ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験（Cycle 1 のみ）
- Pooling block 2（PB2）：ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者

- Pooling block 3（PB3）：ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、ARGX-113-1705 試験及び一次性免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象とした ARGX-113-1603 試験でエフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者及び ITP 患者

2.5.　臨床に関する概括評価

2.5.1.　製品開発の根拠

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（開発コード：ARGX-113）（以下、エフガルチギモド）は抗体フラグメントであり、全身型重症筋無力症（gMG）の治療薬として開発中のファーストインクラスの胎児性 Fc 受容体（FcRn）アンタゴニストである。

2.5.1.1.　重症筋無力症

重症筋無力症（MG）は、希少な慢性の神経筋疾患である（Gilhus, 2016b、Carr, 2010、Grob, 2008）。MG は自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性の免疫グロブリン G（IgG）が介在することが知られている（Behin, 2018、Rødgaard, 1987、Hoch, 2001、Shen, 2013）。MG 患者では、神経筋伝達が低下し、衰弱及び生命を脅かす可能性のある筋力低下が認められる（Grob, 2008、Gilhus, 2019、Jacob, 2018b）。患者の大多数は初期症状として眼症状が現れるが、患者の 80%以上が発症から 2 年以内に gMG に進行する（Grob, 2008）。全身の筋力低下は、運動、発語、嚥下及び視力の障害に加え、呼吸機能障害及び極度の疲労の原因となる（Grob, 2008、Lee, 2018）。患者の最大 20%が、人工呼吸器を必要とする呼吸不全を伴う、生命を脅かす可能性のある MG クリーゼを発現する（Grob, 2008、Wendell, 2011）。

IgG 自己抗体の標的となる神経筋接合部の構成要素は、主に、アセチルコリン受容体（AChR）、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4（LRP4）などである。IgG 自己抗体は、AChR の機能的遮断（Drachman, 1982）、AChR の細胞内移行及び分解の促進（Drachman, 1982、Cole, 2010、Drachman, 1978）及び補体系の活性化（Engel, 1987）など、病因となる作用を有する。これらの作用により、機能的 AChR の密度の低下及び神経筋接合部の構造の単純化が起こり、その結果、神経筋伝達障害が発現する（Cole, 2010、Drachman, 1978、Engel, 1987、Gilhus, 2016a）。抗 AChR 自己抗体を構成する IgG サブタイプは IgG1 及び IgG3 である（Rødgaard, 1987）。抗 MuSK 自己抗体は IgG4 であり、補体経路を活性化しない（McConville, 2004）。

患者の約 90%は、血清中に IgG 自己抗体が検出される。最もよく見られる IgG 自己抗体は、抗 AChR 抗体である。残りの 10%の患者では、測定系の限界により自己抗体が検出できない（実施したアッセイの検出下限未満又は実施したアッセイで検出可能なエピトープが存在しない）又は未知の標的に結合する自己抗体を有する可能性がある（Gilhus, 2016b、Leite, 2008）。自己抗体が検出されない患者では、反復刺激試験又は単線維筋電図を含む神経生理学的検査、及び抗コリンエステラーゼ薬投与後の症状改善により診断する（Gilhus, 2019）。

MG の診断は国内外ともに、症状、病因となる自己抗体、神経筋接合部障害のエビデンスに基づいて行われている（日本神経学会, 2014、Conti-Fine, 2006）。MG の症状の分類には、米国重症筋無力症研究財団（MGFA）が開発した MGFA 臨床分類（Jaretzki, 2000）が用いられる。疾患重症度と障害が出ている筋群（重症度が低い順に、眼症状のみ、軽度の全身症状、中等度の全身症状、高度の全身症状、気管挿管を必要とする MG）に基づき、5 つのクラス（I～V）及びサブクラスに分類される。MG の臨床的及び機能的重症度の評価と追跡には、Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）及び Myasthenia Gravis Composite（MGC）などのバリデートされた評価尺度が用いられる。また、MG が患者の quality of life（QOL）に及ぼす影響の評価には、15-item Quality of Life scale for Myasthenia Gravis (revised version)（MG-QoL15r）が用いられる（Wolfe, 1999、Muppidi, 2011、Katzberg, 2014、Burns, 2012、Burns, 2016、World Health Organization, 2001）。

2018 年の全国疫学調査によると、日本国内の MG 患者数は 29,210 人、MG 有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と推定されている（難病情報センター, 2020）。平成 30 年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数では MG 患者数は 23,260 人であった（難病情報センター, 2019）。さらに、MG は障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されるが、眼筋のみに筋力低下が見られる眼筋型 MG が全体の約 20%と報告されており（Murai, 2014、Suzuki, 2014）、国内の全身型 MG（gMG）の患者数は MG 全体の 80%程度、18,000～24,000 人程度と推定される。

2.5.1.2.　重症筋無力症に対する現在の治療法

MG 治療法の主軸は国際的なガイドラインで定義されており、最近では米国神経学会が発行したガイドライン（Narayanaswami, 2021）に基づく。国内では 2014 年に日本神経学会が重症筋無力症診療ガイドライン（日本神経学会, 2014）を発行した。現在、日本国内及び米国で gMG の治療に用いられている治療法を表 2.5.1-1 に示す。国内外で個々の薬剤の承認状況に相違はあるものの、gMG の主な治療法に大きな違いはない。

gMG の治療法は、主に、神経筋接合部でのアセチルコリンの利用性を増加させる抗コリンエステラーゼ薬、及び免疫抑制剤が使用されている（Grob, 2008、Gilhus, 2019）。血漿交換及び免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）は、通常、gMG の重篤な増悪時の治療に用いられる（Grob, 2008、Gilhus, 2019）。胸腺摘除も MG 患者で多く実施されている。しかしながら、gMG の治療法は多様であり、標準化されていない（Sanders, 2016、Sussman, 2018）。免疫抑制剤の使用についてはコンセンサスが得られておらず、また、ランダム化対照試験の結果からは MG に対して免疫抑制剤の使用を支持するデータは得られていない（Sussman, 2018、Hart, 2007、Schneider-Gold, 2019）。それにもかかわらず、特定の免疫抑制剤が MG 患者に広く使用されている。

副腎皮質ステロイドは、質の高いランダム化比較試験ではなく、観察研究に基づいて gMG 治療に使用されている（Sieb, 2014、Schneider-Gold, 2019）。免疫抑制剤であるシクロスポリン及びタクロリムスはいずれも、二重盲検の前向き試験で、疾患コントロールを維持するために必要な副腎皮質ステロイドの投与量を有意に減らすことができなかった（Tindall, 1993、Yoshikawa, 2011）。また、ミコフェノール酸モフェチルについては、第 III 相試験で 36 週間のプレドニゾン漸減期間中の MG コントロールの維持を評価した結果、ミコフェノール酸モフェチル投与群はプラセボ投与群に対して優越性を示さなかった（Sanders, 2008）。リツキシマブ（遺伝子組換え）の BeatMG 試験では、主要評価項目である「第 52 週の直前 4 週間のプレドニゾン 1 日用量の平均値が投与前と比べて 75%以上減少し、症状の悪化が認められなかった（MGC スコアの増加が 2 点以下）被験者の割合」で、リツキシマブ投与群はプラセボ投与群に対して優越性を示さなかった（Jordan, 2018、BeatMG, 2020）。

また、現行の治療法は、重篤な副作用のリスクが高いことや患者の利便性の低さから、患者によっては使用が困難な場合がある（表 2.5.1-1）。例えば、プレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイドは、長期使用により高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化管への影響などの重篤な副作用が発現することがある（Schneider-Gold, 2019、Pascuzzi, 1984、Liu, 2013、Mehndiratta, 2014）。アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートなどの非特異的免疫抑制剤の長期使用では、薬剤によって異なるが、肝臓及び骨髄の毒性、悪性腫瘍、感染リスクの増大などの高度の副作用が発現することがある（Hart, 2007、Mantegazza, 2011、Skeie, 2010）。IVIg の使用は、腎障害のある患者、心機能の低下している患者及び血栓塞栓症の危険性の高い患者などでは制限される（献血ヴェノグロブリン添付文書, 2021）。血漿交換は長時間で負担の大きい処置であり、その実施は、通常、病院又は専門の医療施設に限られる（Mantegazza, 2011、Gajdos, 2002）。

抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者では、治療の選択肢がさらに少ない。抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者では抗コリンエステラーゼ薬の有効性が低いことが知られている。また、補体阻害剤であるエクリズマブ（遺伝子組換え）（ソリリス®）は抗 AChR 抗体陽性患者のみに承認されており、難治性 MG の治療に限定されている（Sanders, 2016、Gilhus, 2017）。なお、ソリリス®の添付文書では重篤な髄膜炎菌感染症のリスクが警告として記載されており、投与開始前にワクチン接種が必要である（ソリリス添付文書, 2020）。

現行の治療法の限界を考慮すると、より多様な患者集団に対して有効で、忍容性が高い治療法が求められている。そのような要求を満たすため、gMG の病態生理の中心である IgG 自己抗体を標的とした新規の作用機序を有する新たな治療法が必要であると考える。

表 2.5.1-1　現在の日本国内及び米国の MG 治療法

治療	作用機序	副作用／問題点	国内承認状況	米国承認状況
抗コリンエステラーゼ薬	アセチルコリンの分解を阻害し、NMJ での利用性を増加させる。	短時間作用型で、1 日数回服用する必要がある（Grob, 2008、Gilhus, 2019）。	MG 治療として承認。	MG 治療として承認。
副腎皮質ステロイド 汎用される薬剤：経口プレドニゾロン（国内）／プレドニゾン（米国）	非特異的免疫抑制。	短期及び長期の様々な副作用（Schneider-Gold, 2019、Pascuzzi, 1984、Liu, 2013、Mehndiratta, 2014）。	MG 治療として承認。	MG の治療には承認されていない。
NSID 汎用される薬剤：アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸 その他： タクロリムス、 メトトレキサート、シクロホスファミド	B 細胞及び T 細胞の抑制を含む複数の作用機序。	肝臓や骨髄の毒性、悪性腫瘍、感染症のリスクの増加など、汎用される NSID での様々な副作用（Hart, 2007、Mantegazza, 2011、Skeie, 2010）	シクロスポリン及びタクロリムスは MG 治療として承認。 他は MG の治療には承認されていない。	MG の治療には承認されていない。
免疫グロブリン大量静注療法	自己抗体、B 細胞及び T 細胞への影響を含む複数の機序が想定される。	- 腎障害のある患者、心機能の低下している患者及び血栓塞栓症の危険性の高い患者などでは使用が制限される（献血ヴェノグロブリン添付文書, 2021）。 - 投与時の負担が大きい。 - ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、急性腎障害などの副作用。	MG 治療として承認。	MG の治療には承認されていない。
血漿交換	自己抗体と補体成分の除去。	- 処置が侵襲的。 - 入院が必要。 - 専門医の必要性及び静脈確保の問題により実施が制限される（Mantegazza, 2011、Gajdos, 2002）。	MG 治療として承認。	MG の治療には承認されていない。
リツキシマブ	B 細胞除去。	- 悪心、感染症、Infusion-related reaction。 - 進行性多巣性白質脳症。	MG の治療には承認されていない。	MG の治療には承認されていない。
エクリズマブ	補体阻害剤、C5 の開裂を妨げ、IgG 自己抗体による補体活性化を阻害する。	- 難治性 MG の治療に限定（Gilhus, 2017）。 - 髄膜炎菌感染のリスク増加と投与開始前のワクチン接種の必要性（ソリリス添付文書, 2020）。	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。

AChR=アセチルコリン受容体; C5=補体成分 5; gMG=全身型重症筋無力症; IgG=免疫グロブリン G; MG=重症筋無力症; NMJ=神経筋接合部; NSID=非ステロイド性免疫抑制剤

2.5.1.3.　薬理学的分類と作用機序

2.5.1.3.1.　エフガルチギモドの作用機序

エフガルチギモドは抗体フラグメントであり、ファーストインクラスの FcRn アンタゴニストである。gMG をはじめとした病因となる IgG 自己抗体を介した重度の自己免疫疾患に対する治療薬として開発中である。エフガルチギモドは、FcRn をブロックすることにより、結果として循環血中の病原性 IgG の分解を促進する（Ward, 2003、Akilesh, 2007、Latvala, 2017、Roopenian, 2007）。

FcRn は生涯にわたって存在し、主に内皮細胞及び骨髄系細胞に発現する。FcRn（胎児性 Fc 受容体）は、その名称に胎児性（neonatal）という言葉が付いているが、これは FcRn がげっ歯類新生児で発見されたことによる。FcRn は IgG の恒常性維持に特化した機能を持つ。具体的には、IgG のすべてのサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルする。このため、FcRn によってリサイクルされない他の免疫グロブリン（Ig）と比較して、IgG の半減期は長く、血漿中濃度は高くなる（IgM、IgE、IgA 及び IgD の半減期は約 5～6 日であるのに対し、IgG は約 21 日）（Ward, 2003、Roopenian, 2007、Ghetie, 1996）。さらに、FcRn は IgG の組織へのトランスサイトーシスも促進し、また、IgG 結合部位とは異なる部位に結合するアルブミンのリサイクルも行う。

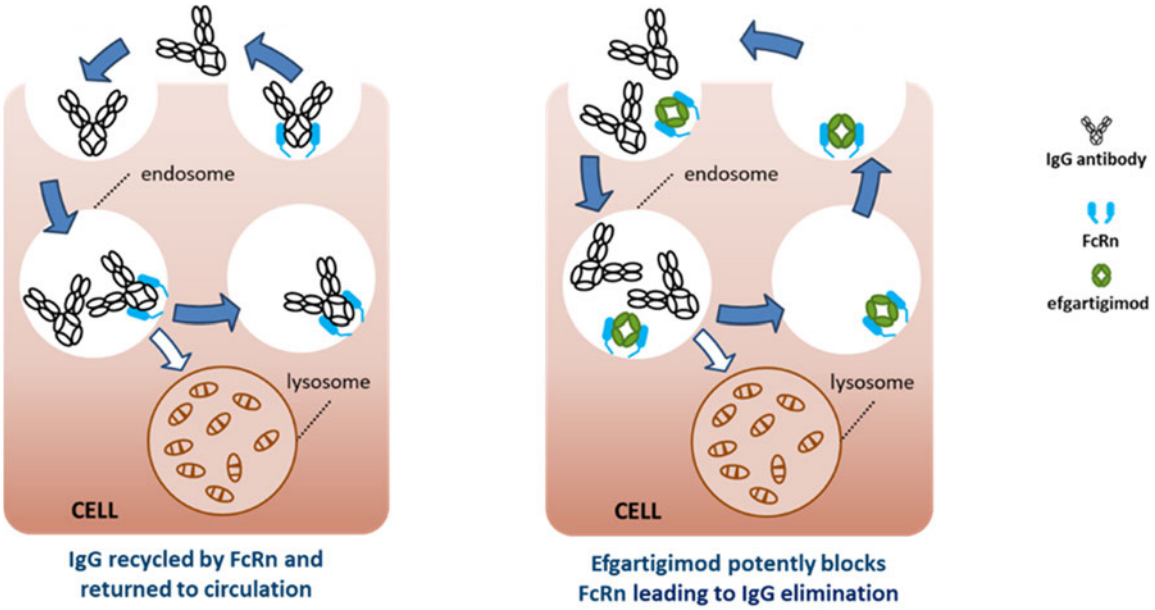
IgG は、細胞に取り込まれると、初期エンドソーム内の酸性条件下で FcRn に結合する。FcRn に結合しない他の免疫グロブリンと異なり、FcRn と結合した IgG はリソソームに移行しないため、IgG はリソソームによる分解を免れる。その後、IgG は FcRn によって中性条件下にある細胞表層に戻され、循環血中に放出されるか、他の組織へトランスサイトーシスされる。

エフガルチギモドは、FcRn の天然リガンドであるヒト IgG1 の Fc フラグメントの改変体であり、FcRn との親和性を増大させるように設計された。酸性と中性のいずれの pH 下でも、エフガルチギモドの FcRn との結合親和性は、内因性 IgG と比較して著しく高い。エフガルチギモドは内因性 IgG と FcRn 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（図 2.5.1-1）。なお、前述したように、FcRn によるリサイクルは IgG に特異的であり、また、FcRn の IgG 結合部位はアルブミン結合部位とは異なることから、エフガルチギモドが他の免疫グロブリンの濃度やアルブミンの濃度に影響を及ぼす可能性は低い。

FcRn による IgG のリサイクルを阻害することは、病因となる IgG 自己抗体を含む IgG を減少させることから、gMG に対する合理的で画期的な治療手段となる。すべての IgG サブタイプを減少させることにより、幅広い gMG 患者集団の治療が可能になると考えられる。

図 2.5.1-1　エフガルチギモドの作用機序

左図は FcRn による IgG の調節を示す。右図はエフガルチギモドによる FcRn の構成的ブロック（constitutive blockage）を示す。



FcRn=neonatal Fc receptor; IgG=immunoglobulin G

2.5.1.4.　　申請効能・効果及び推奨用法・用量

エフガルチギモドの申請効能・効果は、全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）である。

推奨用法・用量は以下のとおりである。

通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg 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。

2.5.1.5.　　臨床データパッケージ

臨床データパッケージを構成するエフガルチギモドの臨床試験の一覧表を表 2.5.1-2 に示す。また、本申請に含まれる臨床試験の概要を以下の項に示す。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージを構成するエフガルチギモドの臨床試験

相	実施地域	試験番号／実施状況	対象	試験デザイン	被験者数（名）	評価／参考
I	海外	ARGX-113-1501／完了	健康成人	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	SAD：30（プラセボ：10 エフガルチギモド：20） MAD：32（プラセボ：8 エフガルチギモド：24）	評価
I	海外	ARGX-113-1702／完了	健康成人	ランダム化、非盲検、並行群間比較	40	参考
II	海外	ARGX-113-1602／完了	gMG 患者	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ：12 エフガルチギモド：12	評価
III	国際共同（日本含む）	ARGX-113-1704／完了	gMG 患者	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ：83 エフガルチギモド：84	評価
III	国際共同（日本含む）	ARGX-113-1705／実施中	gMG 患者	非盲検、単群、ARGX-113-1704 試験の継続投与	139	評価
II	海外	ARGX-113-1603／完了	一次性 ITP 患者	二重盲検比較期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 二重盲検比較期終了後非盲検投与期	二重盲検比較期：38（プラセボ：12、エフガルチギモド 5 mg/kg：13、エフガルチギモド 10 mg/kg：13） 非盲検投与期：12（プラセボ：4、エフガルチギモド 5 mg/kg：2、エフガルチギモド 10 mg/kg：6）	参考

gMG=全身型重症筋無力症; ITP=免疫性血小板減少症; SAD=単回漸増投与; MAD=反復漸増投与

国内外で、MG の診断（Section 2.5.1.1）、治療ガイドライン及び既存治療（Section 2.5.1.2）に大きな差異はないことから、エフガルチギモド治療の対象となる gMG 患者集団は国内外で類似していると考えられる。

日本を含む国際共同第 III 相試験である ARGX-113-1704 試験の結果、及び母集団薬物動態（PK）／薬力学（PD）解析の結果から、エフガルチギモドの PK、PD 及び PK／PD 関係は日本人と外国人で類似しており、エフガルチギモドが内因性民族的要因の影響を受けにくいことが示された（Section 2.5.3）。

さらに、ARGX-113-1704 試験及びその継続投与試験である ARGX-113-1705 試験の結果から、エフガルチギモド治療による日本人 gMG 患者の臨床的改善が示唆された（Section 2.5.4）。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の結果、日本人被験者でのエフガルチギモドの安全性プロファイルは良好であり、外国人被験者と同様であった。また、外国人被験者と比較して日本人被験者に特有の安全性上の問題は認められなかった（Section 2.5.5）。

したがって、エフガルチギモドの PK、PD、有効性及び安全性が民族的要因の影響を受ける可能性は低く、エフガルチギモドの海外臨床試験及び日本を含む国際共同試験の結果は日本人に適用可能と考えられた。

本申請に用いる臨床試験は、ICH E6「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に従って実施した。また、ヘルシンキ宣言、試験を実施した地域の法律及び規制、治験依頼者の標準業務手順書、及び European Clinical Trials Directive（Directive 2001/20/EC）の倫理原則を遵守した。

なお、COVID-19 のパンデミックに関連する公衆衛生上の緊急事態に際し、治験依頼者は、試験参加者の福利を保護し、2020 年 2 月～10 月に実施中の試験で収集されたデータの完全性を保証するための対策を講じた。詳細は、それぞれの CSR に記載した。

2.5.1.5.1.　健康被験者を対象とした試験

2.5.1.5.1.1.　ARGX-113-1501 試験

ARGX-113-1501 試験の詳細は CSR（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR）に示した。

ARGX-113-1501 試験は、エフガルチギモドの first-in-human の試験であり、健康成人男性及び女性を対象とした第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設、2 パート試験である。本試験は、エフガルチギモドの単回及び反復漸増投与による影響を評価することを目的として実施した。

パート 1 は単回漸増投与（SAD）の以下の用量レベルで構成した：

- コホート 1：エフガルチギモド 0.2 mg/kg 又はプラセボ
- コホート 2：エフガルチギモド 2.0 mg/kg 又はプラセボ
- コホート 3：エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボ
- コホート 4：エフガルチギモド 25 mg/kg 又はプラセボ
- コホート 5：エフガルチギモド 50 mg/kg 又はプラセボ

合計 30 名の被験者を各用量コホートに 6 名ずつ組み入れた。各コホート内で被験者をエフガルチギモド群又はプラセボ群に 4：2 の比率でランダムに割り付け、Day 1 に治験薬を 2 時間かけて静脈内投与した。なお、コホート 6 は任意コホートであり、実施しなかった。

パート 2 は反復漸増投与（MAD）の以下の用量レベルで構成した：

- コホート 7：エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボを 4 日に 1 回、6 回投与
- コホート 8：エフガルチギモド 25 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、4 回投与
- コホート 9：エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、4 回投与
- コホート 10：エフガルチギモド 25 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、4 回投与

合計 32 名の被験者を各用量コホートに 8 名ずつ組み入れた。各コホート内で被験者をエフガルチギモド群又はプラセボ群に 6：2 の比率でランダムに割り付け、治験薬を 2 時間かけて静脈内投与した。コホート 8 の被験者の 1 名で、エフガルチギモド 25 mg/kg の 1 回目の投与の後に重篤な有害事象である過換気が発現したため、コホート 8 の投与を中止した。その

後、本事象が治験責任医師により治験薬との関連なしと判断されたことから、治験実施計画書を改訂し、新たなコホート（コホート 10）を開始した。

本試験のパート 1 及びパート 2 の主要目的は、エフガルチギモドを単回及び反復漸増投与したときの各投与量での安全性及び忍容性をプラセボと比較し評価することであった。

副次目的は、健康成人被験者を対象にエフガルチギモドを単回及び反復漸増投与したときの PK、PD 及び免疫原性への影響を評価することであった。

パート 1 では、すべての被験者 30 名（100%）が試験を完了した。パート 2 では、24 名（中止したコホート 8 を除く）のうち 23 名（95.8%）が試験を完了した。

2.5.1.5.1.2. ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1702 試験の詳細は CSR（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR）に示した。

ARGX-113-1702 試験は、健康成人男性を対象とした、第 I 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、単一施設試験である。本試験では、健康成人男性 40 名を以下の 4 治療群のいずれかに組み入れた：

- 治療群 A（8 名）：エフガルチギモド 10 mg/kg を単回静脈内投与（投与時間 2 時間）
- 治療群 B（8 名）：エフガルチギモド 10 mg/kg を腹部に単回皮下投与
- 治療群 C（16 名）：エフガルチギモド 20 mg/kg を Day 1 及び Day 4 に静脈内投与（投与時間 2 時間）、その後、Day 8 からエフガルチギモド 300 mg を 7 日に 1 回、8 回皮下投与；スクリーニング時の体重により、サブセット C1（50～70 kg）又は C2（80～100 kg）に層別化
- 治療群 D（8 名）：エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回静脈内投与（投与時間 1 時間）

なお、皮下投与製剤は本申請の対象外であることから、本申請では、本試験のデータはエフガルチギモドの静脈内投与のデータのみを使用する。したがって、治療群 B は全データを提示せず、治療群 C は一部のデータを除き提示しない。

本試験の主要目的は、エフガルチギモドの皮下投与製剤のバイオアベイラビリティを評価することであった。

副次目的を以下に示す：

- エフガルチギモドの安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性を各治療群で評価する
- エフガルチギモド 10 mg/kg の単回静脈内投与（投与時間 2 時間）（治療群 A）と、エフガルチギモド 10 mg/kg の単回皮下投与（腹部）（治療群 B）の PK 及び PD を比較する
- エフガルチギモドの安全性、忍容性及び免疫原性を治療群間で比較する

本試験では、すべての被験者 40 名（100%）が試験を完了した。

2.5.1.5.2. gMG 患者を対象とした試験

2.5.1.5.2.1. ARGX-113-1602 試験

ARGX-113-1602 試験の詳細は CSR（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR）に示した。

ARGX-113-1602 試験は、gMG 患者を対象とした、第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。本試験では、24 名の被験者をエフガルチギモド 10 mg/kg 投与又はプラセボ投与のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付けた。治験薬は 7 日に 1 回計 4 回静脈内投与（投与時間 2 時間）とし、被験者が試験参加前から使用している gMG 治療薬と併用することとした。なお、体重が 120 kg 以上の被験者では、エフガルチギモドの投与量は 1 回あたり 1200 mg を上限とした。

本試験は、最長 15 日間のスクリーニング期、3 週間の治験薬投与期及び 8 週間のフォローアップ期で構成した。

被験者は個々の gMG 治療薬［非ステロイド性免疫抑制剤（NSID）、ステロイド及び抗コリンエステラーゼ薬］を変更せずに継続して治験薬と併用することとした。なお、これらの併用薬は、gMG 以外の症状に対して使用している場合でも変更不可とした。治験責任医師が総合的な臨床評価に基づいて被験者の症状が悪化したと判断した場合、レスキュー療法の実施を可能としたが、レスキュー療法が必要となった被験者は、試験を中止することとした。

本試験の主要目的は、エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価することであった。

副次目的を以下に示す：

- 以下の評価尺度を用いてエフガルチギモドの臨床効果を評価する。
  - MG-ADL
  - QMG
  - MGC
- MG-QoL15r を用いてエフガルチギモドの QOL への影響を評価する。
- エフガルチギモドの PK を評価する。
- PD マーカー（総 IgG 及びサブタイプ、抗 AChR 抗体）を評価する。
- エフガルチギモドの免疫原性を評価する。

本試験では、24 名を組み入れ、12 名をエフガルチギモド群、12 名をプラセボ群にランダムに割り付けた。すべての被験者が治験薬投与期及び 2 週間以上のフォローアップ期を終了した。エフガルチギモド群の 1 名（8.3%）が、効果不十分のためフォローアップ期が終了する前に試験を中止した。

2.5.1.5.2.2.　ARGX-113-1704 試験

ARGX-113-1704 試験の詳細は CSR（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）に示した。

ARGX-113-1704 試験は、gMG 患者を対象とした、第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験である（図 2.5.1-2）。本試験は、gMG 患者に対するエフガルチギモドの有効性、安全性、忍容性、QOL 及び日常生活動作への影響を評価することを目的として実施した。

約 150 名（計画時、日本人 16 名を含む）をエフガルチギモド 10 mg/kg 投与又はプラセボ投与のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付け、それぞれ 7 日に 1 回、計 4 回静脈内投与し（投与時間 1 時間）、これを 1 サイクルとした。治験薬は、被験者が試験参加前から使用している gMG 治療薬と併用することとした。その次の治療サイクルは MG-ADL を用いて評価した臨床効果に基づいて行うこととした。

被験者は以下の 3 因子により層別化した：

- 抗 AChR 抗体発現状況（陽性／陰性）（抗 AChR 抗体陰性被験者数は全体の 20%以内とする）
- 併用 gMG 治療薬（NSID あり／NSID なし）
- 日本人／外国人

日本人の被験者数は、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付　薬食審査発第 0928010 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の方法 2 に基づき、主要評価項目で日本人と外国人の一貫性を 80%以上の確率で示すことが可能な被験者数として算出した。

試験期間は、2 週間のスクリーニング期、8 週間の初回治療サイクル及び治療サイクル間観察期を含む、最長 28 週間とした。治療サイクル間観察期の長さは臨床効果に応じて被験者ごとに異なる。8 週間の治療サイクルは、3 週間の治験薬投与期と 5 週間のフォローアップ期で構成された。フォローアップ期は、併用していた gMG に対する治療薬のみを継続した。治療サイクル終了時に治療サイクル間観察期が開始され、被験者は、引き続き併用 gMG 治療薬のみを継続することとし、来院頻度を週 1 回から 2 週に 1 回に減らした。なお、その次の治療サイクルは、MG-ADL を用いて評価した臨床効果に基づいて開始した。解析に際しては、治療サイクルと治療サイクル間観察期を合わせて「サイクル」とした。

被験者は個々の gMG 治療薬（NSID、ステロイド及び抗コリンエステラーゼ薬）を種類や用量を変更せずに継続して治験薬と併用することとした。なお、これらの併用薬は、gMG 以外の症状に対して使用している場合でも変更不可とした。治験責任医師が総合的な臨床評価に基づいて被験者の症状が悪化したと判断した場合、レスキュー療法の実施を可能としたが、レスキュー療法が必要となった被験者は、試験を中止することとした。

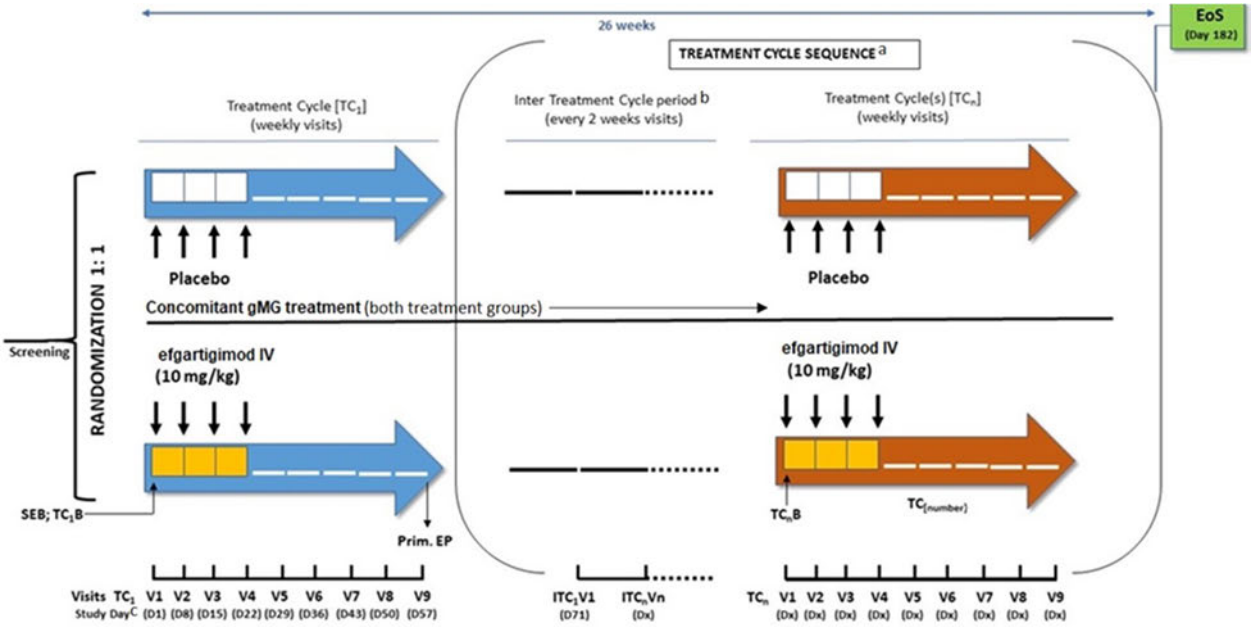
本試験の主要目的は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、初回治療サイクル後の MG-ADL レスポンダーの割合を指標としてエフガルチギモドの有効性を評価することであった。

副次目的を以下に示す：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、初回治療サイクル後の QMG レスポンダーの割合を指標としてエフガルチギモドの有効性を評価する。
- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とし、初回治療サイクル後の MG-ADL レスポンダーの割合を指標としてエフガルチギモドの有効性を評価する。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、試験期間中（Day 126 まで）のうち MG-ADL 総スコアで臨床的に意味のある改善（CMI）が認められた期間が占める割合を指標としてエフガルチギモドの有効性を評価する。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、再治療サイクル開始の要件を満たすまでの期間を指標としてエフガルチギモドの有効性を評価する。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、初回治療サイクル後の早期 MG-ADL レスポンダーの割合を指標としてエフガルチギモドの有効性の発現時期を評価する。
- 全被験者及び部分集団でのエフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価する。

試験を完了した被験者は、継続投与試験である ARGX-113-1705 試験に移行し、非盲検でエフガルチギモド 10 mg/kg の投与を受けることを可能とした。

図 2.5.1-2　ARGX-113-1704 試験の概要



D=Day; EoS=試験終了時; gMG=全身型重症筋無力症; ITC=治療サイクル間観察期; IV=静脈内投与; Prim. EP=主要評価項目; SEB=試験開始時ベースライン; TC=治療サイクル; TCB=治療サイクルのベースライン; V=Visit
a サイクルは必要な回数繰り返すことができるが、最終治療サイクルは Day 127 よりも遅く開始しないこととした。
b 治療サイクル間観察期は被験者ごとに異なる。
c 許容範囲は、治療サイクル来院の場合は±1 日、治療サイクル間観察期の来院の場合は±2 日とした。
注：サイクル=治療サイクル+治療サイクル間観察期

2.5.1.5.2.3.　ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1705 試験は実施中である。本申請までに 2 回の中間解析を実施しており、それらの結果は各中間報告書に記載した。1 回目の中間解析（中間解析 1）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に本試験に組み入れられた被験者が含まれ、2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日までに得られたデータを用いて実施した（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1）。2 回目の中間解析（中間解析 2）は、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日までに得られたデータを用いて実施した。なお、中間解析 2 には PD 及び免疫原性の結果は含まれていない（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2）。

ARGX-113-1705 試験は、第 III 相 ARGX-113-1704 試験の継続投与試験であり、非盲検、単群、多施設共同、2 パート、3 年間の試験である。本試験はパート A（1 年間）とパート B の連続する 2 パートで構成された。パート B は、被験者がエフガルチギモドの投与を継続的に受けられるように追加されたパートである。本申請では、安全性及び有効性の評価項目は、パート A 及びパート B の 2020 年 10 月をデータカットオフ日とした解析（中間解析 2）の結果を記載し、PD 及び免疫原性の評価は、2020 年 4 月をデータカットオフ日とした解析（中間解析 1）の結果を記載した。

被験者集団には、先行の ARGX-113-1704 試験を完了した被験者、及び ARGX-113-1704 試験で再治療サイクル開始の要件に合致したが同試験の試験期間中に投与を完了できない被験者が含まれた。

治験薬投与期では、ARGX-113-1704 試験の用法・用量に従って、エフガルチギモド 10 mg/kg を投与することとし、治験薬投与期 1 回あたり、7 日に 1 回、3 週間、計 4 回静脈内

投与とした（投与時間 1 時間）。4 回目の投与後、“治験薬投与期”間観察期を開始し、安全性と有効性のモニタリングを実施することとした。なお、その次の治験薬投与期は、MG-ADL を用いて評価した臨床効果に基づいて開始することとした。

gMG 治療薬（NSID、ステロイド及び抗コリンエステラーゼ薬）の併用を継続し、一定の条件下でこれらの治療の変更を認めている。治験責任医師が総合的な臨床評価に基づいて被験者の症状が悪化したと判断した場合、レスキュー療法の実施を可能とするが、レスキュー療法が必要となった被験者は、試験を中止することとした。

主要目的は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、エフガルチギモド 10 mg/kg の長期投与時の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は、全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に、エフガルチギモド 10 mg/kg の長期投与時の安全性及び忍容性を評価することである。

2.5.1.5.3.　一次性 ITP 患者を対象とした試験

2.5.1.5.3.1.　ARGX-113-1603 試験

ARGX-113-1603 試験は、一次性免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象とした、第 II 相多施設共同試験である。gMG に対する推奨用量であるエフガルチギモド 10 mg/kg の安全性及び忍容性を示すデータを充実させるため、本申請に含めた。本試験は以下の 3 パートで実施した：

- 二重盲検比較期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、38 名を以下の 3 治療群のいずれかに 1：1：1 の比率でランダムに割り付け、治験薬を 13 週間投与した。治験薬は一次性 ITP に対する治療薬と併用した。
  - エフガルチギモド 5 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回静脈内投与（投与時間 2 時間）（13 名）
  - エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回静脈内投与（投与時間 2 時間）（13 名）
  - プラセボを 7 日に 1 回、4 回静脈内投与（投与時間 2 時間）（12 名）

  二重盲検比較期は、2 週間のスクリーニング期間、3 週間の投与期間及び 8 週間のフォローアップ期間で構成された。
- 延長フォローアップ期間：救援療法を受けることなく二重盲検比較期を完了した被験者に対する最長 13 週間の無治療のフォローアップ期間
- 非盲検投与期：必要に応じてエフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回静脈内投与するサイクルによる治療を 1 年間継続。

本試験の主要目的は、エフガルチギモドを最長 76 週間繰り返し使用したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験では、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者は 38 名であり、32 名（84.2%）が 8 週間のフォローアップ期を含む二重盲検比較期を完了した。このうち 14 名が延長フォローアップ期間に移行し（エフガルチギモド 5 mg/kg 投与群及び 10 mg/kg 投与群各 6 名、プラセボ群 2 名）、12 名（31.6%）が 1 年間の非盲検投与期に移行した（エフガルチギモド 5 mg/kg 投与群 2 名、エフガルチギモド 10 mg/kg 投与群 6 名、プラセボ群 4 名）。

2.5.1.5.4.　統合解析

個々の試験から得られた有効性及び安全性の結果を裏づけるため、統合解析を実施した。エフガルチギモドの有効性、PD 及び安全性を評価するため、3 種類の統合解析を実施した。

1. Pooling block 1（PB1）は、gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験のデータを統合した。
2. Pooling block 2（PB2）は、エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者のデータを統合した。
3. Pooling block 3（PB3）は、安全性の統合解析では、エフガルチギモドを投与した gMG 患者及び一次性 ITP 患者のデータを統合した。有効性及び PD の統合解析では、臨床試験に参加したすべての gMG 患者のデータを統合した。

非盲検継続投与試験である ARGX-113-1705 試験で中間解析が 2 回実施されたことに伴い、統合解析の PB2 及び PB3 も各中間解析のデータカットオフ日（中間解析 1 は 2020 年 4 月、中間解析 2 は 2020 年 10 月）に基づいて実施した。

有効性の統合解析の PB2 及び PB3 は中間解析 2 のデータを用いて実施した。

PD データの統合解析の PB2 及び PB3 は、中間解析 1 のデータを用いて実施した。中間解析 2 では追加のデータは得られなかった。

有効性及び PD の統合解析の詳細は、Integrated Summary of Efficacy（ISE）の解析計画書［Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE SAP V1.0（PB1 及び PD）及び Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE SAP V2.0（PB2 及び PB3）］に示した。また、3 種類の Pooling Block の概要を Module 2.7.3（Section 2.7.3.1.6 及び表 2.7.3-3）に示した。

安全性の統合解析の PB2 及び PB3 は中間解析 2 のデータを用いて実施した。安全性の統合解析の詳細は、Integrated Summary of Safety（ISS）の解析計画書［Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS SAP V1.0（PB1）及び Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS SAP V2.0（PB2 及び PB3）］に示した。また、3 種類の Pooling Block の概要を Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.1.4 に示した。

免疫原性データの統合解析は PB2 で実施し、ARGX-113-1705 試験に関しては中間解析 2 の時点で新たな免疫原性データが得られなかったことから、有効性、安全性、PD も含め中間解析 1 の結果を用いた。免疫原性データの統合解析の評価の詳細は Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI）に示した。

2.5.1.5.5.　規制当局による助言等の経緯

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、gMG 患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び継続投与試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）の試験デザイン及び臨床データパッケージ（電子データを含む）の適切性について確認し、医薬品医療機器総合機構の合意を得た。

また、2020 年 6 月 5 日に、エフガルチギモドは gMG に対する希少疾病用医薬品として指定を受けている。

なお、エフガルチギモドは、gMG の他、一次性 ITP、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、天疱瘡など、IgG を介する自己免疫疾患の治療薬として開発中である。

2.5.2.　　生物薬剤学に関する概括評価

エフガルチギモド静脈内投与製剤は、25 mmol/L リン酸ナトリウム、100 mmol/L 塩化ナトリウム、150 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、0.02 w/v%ポリソルベート 80 緩衝液を溶媒とし、有効成分を 20 mg/mL の濃度で含有するよう製剤化した静脈内投与用の無菌液剤（pH 6.7、400 mg/バイアル）である。静脈内投与に先立ち、この製剤を生理食塩液で希釈する必要がある。エフガルチギモド製剤の必要液量は、投与量（10 mg/kg）及び患者の体重に基づいて患者ごとに算出する。体重が 120 kg 以上の患者には、1 回あたりの投与量の上限を 1200 mg とする。なお、第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）で使用した製剤と市販予定の製剤は同一である。

本申請では特別な生物薬剤学試験は実施していない。なお、初期臨床試験（ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1602 試験）で投与されたエフガルチギモドは細胞株[redacted]由来の原薬を用いて製造された。その後、発現物質の不均一性を改善することを目的として、新しい細胞株[redacted]が作製された（Module 2.3, Section 2.3.S.2.6）。細胞株[redacted]と細胞株[redacted]から製造された原薬の同等性が示された後、細胞株[redacted]から製造されたエフガルチギモド原薬は gMG 患者を対象とした第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）で使用されている（Module 2.3, Section 2.3.P.5.4）。

異なった細胞株から製造されたエフガルチギモドの同等性を裏づけるため、細胞株[redacted]由来又は細胞株[redacted]由来のエフガルチギモドを 10 mg/kg の用量で健康被験者に単回静脈内投与（投与時間 2 時間）した ARGX-113-1501 試験又は ARGX-113-1702 試験の PK データを比較したところ、両試験から得られた PK パラメータは同様であった（Module 2.7.1, Section 2.7.1.3）。

血清及び尿中のエフガルチギモド濃度の分析法はガイドラインに従ってバリデートされ、ガイドラインに規定されているすべての判定基準を満たした（Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.1）。総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）濃度は、すべての臨床試験で評価された。さらに、エフガルチギモドの効果が IgG 選択的であるかを評価するために、いくつかの試験では、他のアイソタイプである IgA、IgD、IgE 及び IgM 濃度も定量した。gMG 患者を対象とした試験では、自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）濃度も定量した（Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.2）。

エフガルチギモドの免疫原性はすべての臨床試験で評価した。ヒトでのエフガルチギモドの免疫原性プロファイルを十分に評価するために、ベースライン試料及びエフガルチギモド投与後の試料を採取し、3 段階の段階的方法で評価した。免疫原性評価用に採取したすべての試料はまずスクリーニングアッセイで評価し、次に陽性試料についてエフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）反応特異性確認アッセイを実施した。最後にエフガルチギモドへの特異性が確認された試料について、その ADA の抗体価を半定量的に測定した。さらに、第 III 相試験では、エフガルチギモドの PK、PD、安全性及び有効性に対する ADA の影響及びその相関を検討するために、ADA 陽性が確認されたすべての試料についてその中和能を評価した。ADA 及び中和抗体のアッセイはガイドラインに従ってバリデートされ、ガイドラインに規定されているすべての判定基準を満たした（Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.3）。

2.5.3.　臨床薬理に関する概括評価

エフガルチギモドを静脈内投与したときの PK 及び PD は、健康被験者に 0.2～50 mg/kg を単回投与及び 10 mg/kg を 4 日に 1 回又は 7 日に 1 回若しくは 25 mg/kg を 7 日に 1 回反復投与、並びに gMG 患者に 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときのデータに基づいて評価した。

母集団 PK／PD 解析を実施し、gMG 患者を対象とした第 III 相試験の用法・用量を推定した。また、第 III 相試験のデータに基づき、母集団 PK／PD モデルによる共変量解析を実施し、内因性要因（体重、人種、年齢、性別等）がエフガルチギモドの PK 又は PD プロファイルに及ぼす影響を検討した。

なお、すべての PK、PD 及び免疫原性の解析は、2020 年 4 月のデータカットオフ日までに得られたデータに基づいて行った。

2.5.3.1.　薬物動態

エフガルチギモドは治療用タンパク質であり、単独の吸収、分布、代謝、及び排泄試験は実施していない。エフガルチギモドは、アミノ酸を主成分とし、活性代謝物は知られていない。エフガルチギモドの PK パラメータは用量や時間に依存せず、その PK は線形であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.3）。

健康被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与終了時点で最高血清中濃度（C_{max}）に到達、短時間の分布相の後、消失相が現れる濃度推移を示し、その消失半減期（$t_{1/2}$）はおよそ 80～120 時間（3～5 日）であった。エフガルチギモド 4 回目投与後の PK プロファイルは初回投与後と同様であったことから、反復投与による蓄積性は無視できる程度であることが示された。エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回反復投与した後に、顕著な蓄積性が認められなかったことを踏まえると、曝露に影響するような $t_{1/2}$ は推定された $t_{1/2}$ よりも短いと考えられる。

健康被験者と gMG 患者の PK プロファイルは同様であることが示されている（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.5）。gMG 患者にエフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの各投与後の平均 C_{max} は一定であり、その範囲は 221～253 µg/mL であった。治療サイクル中の平均血清中トラフ濃度（C_{trough}）も一定であり、その範囲は 10.4～13.9 µg/mL であった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.2.1.2.2）。推定された分布容積 15～20 L は、モノクローナル抗体の分布容積（3～8 L）（Ovacik, 2018）よりも高く、血液量を超えていることから、血流の豊富な臓器や組織液への分布が示唆され、抗体断片の分布と同様と考えられた。

エフガルチギモドは主としてリソソームにより分解され、チトクローム P450（CYP450）による代謝は受けないと考えられる。エフガルチギモドの全身クリアランス（CL）はおよそ 0.15 L/h であり、他のヒト IgG 型抗体の CL（およそ 0.02 L/h）（Cao, 2014）と比較して明らかに高かった。他のモノクローナル抗体と比較してエフガルチギモドの CL が高かったのは、効率的なリサイクルを妨げるエフガルチギモドの FcRn との結合特性によると考えられた。他のモノクローナル抗体より CL が高いことから、上記のようにエフガルチギモドの $t_{1/2}$ は一般的な IgG 型抗体の $t_{1/2}$ である 18～21 日間（Ryman, 2017）よりも短かった。

エフガルチギモドの分子量は約 54000 であり、その分子量から腎臓で濾過される境界上に位置する薬剤と考えられる。健康被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与量の 0.1%未満が尿中に排泄された。また、腎機能マーカーとしての推算糸球体濾過量（eGFR）がエフガルチギモドの PK プロファイルに及ぼす潜在的影響を母集団共変量解析の手法を用いて評価した結果、腎機能（eGFR）低下に伴って統計学的に有意な CL の低下

が示され、その結果として曝露量が増加することが示唆された（Section 2.5.3.3.4）。以上の結果を踏まえると、分子量 69000 のアルブミンの動態と同様、エフガルチギモドは糸球体で濾過され、近位尿細管で能動的に再吸収されると考えられる（Tojo, 2012）。エフガルチギモドは中性及び酸性の両 pH 条件下でヒト FcRn との親和性が高いことから、腎臓でのリソソームによる分解を受ける可能性も否定できないものの、その多くは血流中に再吸収されると推測される（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.5）。

2.5.3.2.　薬力学

健康被験者にエフガルチギモドを単回静脈内投与したとき、用量 10 mg/kg まで総 IgG は用量依存的に減少した。10、25、50 mg/kg 投与後の総 IgG 減少に用量間で統計学的な有意差は認められなかった。総 IgG の最大減少率は、0.2 及び 2.0 mg/kg の低用量では、10 mg/kg と比較して統計学的に有意に小さかった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.2）。健康被験者にエフガルチギモド 10 又は 25 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したとき、総 IgG 減少に用量間で有意な差が認められなかったことから、エフガルチギモド 10 mg/kg の 7 日に 1 回投与で総 IgG 減少が最大に達したと考えられる（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.2）。

エフガルチギモドの薬力学的効果は、gMG 患者と健康被験者で非常に類似していることが示された。エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの総 IgG 減少推移は両集団で同様であり、その減少は最終投与後 1 週間で最大に達した。臨床試験を通じて、1 サイクルあたりエフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したとき、総 IgG は一貫して 2500～3500 µg/mL まで減少した（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.5）。

gMG 患者を対象とした ARGX-113-1704 試験で、抗 AChR 抗体陽性被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したとき、総 IgG は初回投与後から減少し始め、1 週間後（2 回目の投与前）に 37.7%減少した。Week 3 の 4 回目投与前、すなわち最終投与前の総 IgG の平均減少率は 59.6%であり、最終投与後 1 週間にその減少率は 61.3%と最大となった。その後、総 IgG は緩やかに上昇し、Week 12（最終投与後 9 週間）までにベースライン（減少率 10%未満）に戻ったことから、エフガルチギモドの作用が可逆的であることが示された。IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）についても同様の結果が得られた。また、抗 AChR 抗体の減少は総 IgG の減少と同様の推移を示した（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.3）。

ARGX-113-1704 試験で、PD マーカーの減少の経時的推移及びその程度は Cycle 1 とその後のサイクルで同様であった。抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 2 での総 IgG の減少は Week 4 に最大に達し、その時点での平均減少率は 60.9%であった。また、継続投与試験である ARGX-113-1705 試験においても、総 IgG の一貫した減少がサイクルを繰り返しても認められた（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.3）。

2.5.3.3.　内因性要因

第 III 相 ARGX-113-1704 試験データに対する母集団 PK／PD モデル構築における共変量解析の中で、内因性要因（体重、年齢、性別、人種等）並びに腎機能及び肝機能マーカーがエフガルチギモドの PK 又は PD プロファイルに及ぼす潜在的な影響を評価した（Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 20 004）。

2.5.3.3.1.　体重

母集団 PK モデルから、体重は統計学的に有意な共変量と同定され、体重増加に伴って CL が増加した。体重換算用量では、総投与量が体重とともに増加するため曝露量は CL と総投与量の双方の影響を受ける。体重が重いほど総投与量が大きく、その場合の曝露量に対する

影響は CL に対する体重の影響よりも大きいことから、体重が増加するほど投与後 0 時間から 168 時間までの濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）が増加することが示された。ただし、エフガルチギモド 10 mg/kg を投与したときの $AUC_{0\text{-}168h}$ に対する体重の影響は限定的であると推測される。母集団 PK モデルから、第 III 相試験の用量の上限であった 1200 mg が投与される体重 120 kg の患者では、体重が中央値の 76 kg の患者と比較して $AUC_{0\text{-}168h}$ が 36%［90%信頼区間（CI）：24%, 49%］高いと推定された。体重 120 kg 超の患者では $AUC_{0\text{-}168h}$ がこれ以上増加することはないと推測される。

母集団 PK／PD モデルを用いた共変量解析から、体重増加に伴い総 IgG に対する 50%有効濃度（EC_{50}）が高くなる（すなわち効果が減弱する）と推定された。効果の減弱が示唆されたにもかかわらず、第 III 相試験では体重増加による総 IgG 減少に対する効果の減弱の徴候は認められず、体重増加に伴う曝露量の増加がその一因と考えられた（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.1）。

2.5.3.3.2.　年齢、性別、人種、民族

年齢、性別、人種、民族は、母集団 PK／PD 最終モデルのいずれのモデルパラメータにも影響しないことが示された。母集団 PK／PD モデルに基づくと、日本人患者では、平均値でみると外国人集団よりもエフガルチギモド濃度が高く、総 IgG の減少が大きかったが、両集団で認められたこの見かけ上の違いは体重の違いで説明可能であった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.2～2.7.2.3.7.4）。

2.5.3.3.3.　肝機能障害

肝機能障害患者について、各試験の選択及び除外基準からはその組み入れは許容されていたものの、これまでに肝機能障害患者がエフガルチギモドの臨床試験に組み入れられたことはなく、その臨床データは得られていない。また、肝機能障害患者を対象とした特定の臨床試験は実施していない。母集団 PK／PD 解析において、肝機能マーカーを共変量候補として評価したところ、アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、及びアラニンアミノトランスフェラーゼは母集団 PK／PD 最終モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった。

肝機能障害患者では内因性 IgG 濃度の上昇が報告されている（Sun, 2020）。エフガルチギモドは FcRn への親和性が高いことにより、内因性 IgG と FcRn との結合を拮抗阻害し、FcRn 介した IgG のリサイクルを阻害する結果、IgG の分解を促進させる。したがって、肝機能障害患者で増加した内因性 IgG がエフガルチギモドと FcRn の結合と実質的に競合するとは考えにくく、肝機能障害によってエフガルチギモドの PK 及び PD は影響を受けないと考えられ（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.6）、肝機能障害患者で用量の調節は必要ないと考える。

2.5.3.3.4.　腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした特定の臨床試験は実施していない。第 III 相試験に組み入れられた被験者 167 名のうち 52 名が軽度腎機能障害（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）に、6 名が中等度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）に分類された。高度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者は組み入れられなかった。これまでに得られた中等度又は高度腎機能障害患者の臨床データは限られている。軽度腎機能障害の被験者データからは、安全性プロファイル全般に対する腎機能障害の影響は認められなかった（Module 2.7.4, Section 2.7.4.5.1.6.2）

母集団 PK モデルによる共変量解析結果から、腎機能（eGFR）低下に伴って統計学的に有意な CL の低下が示され、その結果として曝露量が増加した。エフガルチギモド 10 mg/kg を

週 1 回計 4 回静脈内投与したときのシミュレーションを行ったところ、eGFR が 62.2 mL/min/1.73 m^2（検討した eGFR 範囲の 5 パーセンタイル値）の患者では eGFR が中央値の 100 mL/min/1.73 m^2 の患者と比較して、4 回目の投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ が 72%（90%CI：45%, 100%）高くなると推定された。腎機能によるカテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害の患者では腎機能が正常（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）の患者と比較して $AUC_{0\text{-}168h}$ が 28%（90%CI：19%, 37%）高かった。一方、母集団 PK／総 IgG モデルを用いた解析結果からは、eGFR は統計学的に有意な共変量として同定されなかった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.5）。

軽度腎機能障害患者での曝露量の増加が限定的であることから、軽度腎機能障害による IgG 減少や安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。したがって、軽度腎機能障害患者で用量の調節は必要ないと考える（Section 2.5.5.4.1.6.2）。

2.5.3.4.　薬物間相互作用

エフガルチギモドのようなヒト抗体は、細胞内に取り込まれた後、主としてリソソームにより低分子ペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる。また、エフガルチギモドは治療用タンパク質であり、CYP450 による代謝を受けないことから、特定の薬物間相互作用試験は実施していない。エフガルチギモドは FcRn への親和性を高めた修飾ヒト IgG1 Fc フラグメントであり、野生型 Fc フラグメントと比較して中性及び酸性両 pH 条件下での FcRn との親和性が有意に高くなっている（Module 2.6.2, Section 2.6.2.2.2.1）。したがって、FcRn への結合親和性が増強されていない抗体医薬品はエフガルチギモドと FcRn 受容体の結合に影響しないと考えられ、そのため抗体医薬品がエフガルチギモドの PK 又は PD に影響することはないと推察される（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.1）。

エフガルチギモドは、ヒト FcRn に結合する薬剤（免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体、IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の PK 及び PD に影響を及ぼす可能性がある。可能であれば、モノクローナル抗体又は抗体誘導体による治療開始はエフガルチギモド最終投与の 2 週間後まで延期することが推奨される。ヒトでは、エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回計 4 回静脈内投与の最終投与後約 2 週間から減少した総 IgG 濃度が上昇し始め、その時点までに、エフガルチギモド濃度は投与終了時点での最高濃度の 2%未満まで低下していた。このことは、最終投与の 2 週間後にはエフガルチギモドは IgG の異化作用に影響は与えず、IgG の分解速度が正常に戻っていることを示唆している。したがって、抗体医薬品をエフガルチギモドの最終投与から 2 週間以上後に投与しても、その PK 及び PD に臨床的に意味のある影響はないと考えられる。エフガルチギモド治療の開始時点で患者がこれらの抗体関連の医薬品による治療を受けている場合、又はエフガルチギモドの投与中にこれらの医薬品による治療を開始する場合、これらの医薬品の効果が減弱しないかを慎重にモニターすることが推奨される（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.2）。

エフガルチギモドは FcRn に対する親和性が野生型 Fc よりも高く、抗体医薬品の免疫エフェクター作用には影響しないことが示されている（Module 2.6.2, Section 2.6.2.3.2）。臨床試験で、エフガルチギモドはアルブミン、IgA、IgD、IgE、及び IgM の濃度に影響を及ぼさなかった（Module 2.7.4, Section 2.7.4.3.1.1 及び 2.7.4.3.2.1）。したがって、エフガルチギモドはアルブミンを含む医薬品、アルブミン誘導体医薬品及び IgG 以外の免疫グロブリンの PK 及び PD を変化させないと推察される。エフガルチギモドはサイトカイン濃度に影響を与えないと考えられるため、CYP450 の発現にも影響せず、その結果、低分子医薬品の代謝にも影響しないと考えられる（Module 2.6.4, Section 2.6.4.7）。

2.5.3.5.　免疫原性

臨床試験で免疫原性を評価した結果、エフガルチギモドに対する ADA による臨床的に意味のある影響は認められなかった。したがって、エフガルチギモド投与による免疫原性のリスクは低いと考える。なお、免疫原性の結果の概要は Module 2.7.2, Section 2.7.2.4.1 に、全般的な免疫原性データは ISI（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI）に記載した。

2.5.3.6.　用法・用量の妥当性

gMG 患者に対する推奨用法・用量は、「通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg 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」である（Section 2.5.1.4）。

健康被験者を対象とした第 I 相試験（Section 2.5.1.5.1）、gMG 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験（Section 2.5.1.5.2）、及び PK／PD モデリング解析の結果から、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与によりほぼ最大の総 IgG 減少効果が得られることが示されている。第 I 相試験で健康被験者に単回投与したとき、用量 10 mg/kg まで用量依存的な総 IgG の減少が認められ、それ以上の用量（25 及び 50 mg/kg）では、10 mg/kg 投与と比較し、総 IgG の減少に有意な差は認められなかった。同様に、10 又は 25 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したとき、総 IgG の減少に用量間で統計学的に有意な差は認められず、10 mg/kg を 4 日に 1 回又は 7 日に 1 回投与したときの総 IgG の減少効果に明らかな差異は認められなかった。したがって、10 mg/kg より高用量又は週 1 回計 4 回投与より投与間隔を短くしても、薬力学的効果（すなわち自己抗体の減少）や臨床効果の更なる改善は見込めず、最適なリスク／ベネフィット比が崩れるおそれがある。一方、10 mg/kg より低用量を投与すると薬力学的効果が小さくなり、臨床効果が持続しない又は不十分になると考えられる（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.9）。

第 III 相試験で本用法・用量で投与したとき、有効性の指標である MG-ADL 総スコアの改善（すなわち総スコアの減少）の経時的推移は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少推移と同様であった。一部の被験者では、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少が見られなくなった後も臨床効果が持続し、次のサイクルが開始されるまでの期間が長期となった被験者が認められた［抗 AChR 抗体陽性被験者の MG-ADL レスポンダーの 34%で 12 週間以上効果が持続（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2.1.2.1）］。サイクルを繰り返しても総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少推移及びその程度はサイクル間で同様であり、総 IgG は一貫して 2500～3500 µg/mL まで減少した（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.5）。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験の有効性の結果から、成人 gMG 患者において 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与のサイクルにより、プラセボ群と比較し、統計学的に有意で臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた（Section 2.5.4.2.1）。10 mg/kg 週 1 回計 4 回静脈内投与を用いた以降の再治療サイクルは臨床評価に基づいて実施されるのが gMG 患者に対する最適な用法・用量と考えられた。

なお、エフガルチギモドの PK、PD 及び有効性は民族的要因の影響は受けないと考えられ、日本人患者で用量調節を必要とするほどの人種／民族差はないと考える（Section 2.5.3.7）。したがって、日本人患者に対しても、外国人と同一の用法・用量を適用することが妥当である。

2.5.3.7.　薬物動態及び薬力学に及ぼす民族的要因の影響

第 III 相試験である ARGX-113-1704 試験成績及び母集団 PK 解析結果から、エフガルチギモドを静脈内投与したときの日本人と外国人の PK に臨床的に意味のある差はないことが示された。さらに、エフガルチギモドの作用機序を反映した総 IgG 及び自己抗体（抗 AChR 抗体）

を指標としたとき、ARGX-113-1704 試験成績並びに母集団 PK／総 IgG 及び母集団 PK／総 IgG ／抗 AChR 抗体モデルを用いた解析結果から、エフガルチギモドの薬力学的効果に対する評価でも日本人と外国人で同様の結果が認められた。したがって、日本人と外国人のエフガルチギモドの PK 及び PD に明らかな差異はないと判断した。これらのことから、エフガルチギモドの PK／PD の関係は日本人と外国人で類似していることが示唆された。

エフガルチギモドの作用機序を考えると、総 IgG の減少はエフガルチギモドの効果を強く反映する感度の高い客観的指標である。上述したように、日本人被験者でのエフガルチギモドによる総 IgG の減少効果は外国人被験者と同様であった。ARGX-113-1704 試験では、日本人被験者では主要評価項目でエフガルチギモド群がプラセボ群を上回らなかったものの、副次評価項目を含むその他の有効性指標では日本人被験者でも、外国人被験者同様に、エフガルチギモド群でプラセボ群を上回る項目も見られ、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモドによる症状の改善が示唆された（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.3.5.1）。全体集団で認められた自己抗体を含む総 IgG の減少と MG-ADL 総スコアの改善との関連は日本人 gMG 患者にもあてはまると考えられ（Module 2.7.2 Section 2.7.2.3.1.2.3）、PK、PD 及び PK／PD の関係が日本人と外国人被験者で類似していたことを考慮すると、エフガルチギモドの有効性は民族的要因の影響を受ける可能性は少ないことが示唆された。

2.5.4.　有効性の概括評価

エフガルチギモドの gMG 患者に対する有効性を示す主要なデータは、ARGX-113-1704 試験の結果から得られた。また、エフガルチギモドの臨床効果の維持を示す追加のデータが、実施中の非盲検継続投与試験である ARGX-113-1705 試験の中間解析結果から得られた。加えて、エフガルチギモドの有効性を詳細に評価するため、3 種類の統合解析を実施した。個々の試験の有効性の結果及び有効性の統合解析の結果の要約を Module 2.7.3 に記載した。

2.5.4.1.　デザイン及び方法

2.5.4.1.1.　被験者集団

gMG 患者は全般的に女性が多く、男性の約 3 倍とされる。また、初発年齢のピークは 40 歳未満だが、男性の初発年齢は 50 歳超がピークである（Grob, 2008、Keesey, 2004）。第 III 相 ARGX-113-1704 試験では、18 歳以上の成人患者を対象とした。

gMG の治療法は標準化されていない（Section 2.5.1.2）。これまでに実施したエフガルチギモドの臨床試験では、過去に特定の MG 治療を受けていることやそれに対して無効であったことは組み入れの要件とせず、gMG の広範な患者集団を対象とした。被験者は投与中の gMG に対する治療薬を用量を変更せずに継続し、エフガルチギモドはそれらの薬剤と併用した。gMG に対する治療薬には、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド、NSID（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及びシクロホスファミド）の単剤又は併用が含まれる。なお、対照試験では、潜在的な交絡の影響を避けるために、併用する gMG 治療薬の用量と投与頻度を一定に保つこととした。IVIg 又は血漿交換を含むレスキュー療法を使用した場合、治験薬の投与は中止とした。

MG は、自己抗体が検出できない患者でも IgG 自己抗体を病因とする疾患と考えられることから、ARGX-113-1704 試験には抗 AChR 抗体陽性及び陰性の両方の患者を組み入れた。試験対象患者は、一般的な MG の診断基準である以下の項目のうち少なくとも 1 項目を満たしていることとした：神経筋伝達異常が過去に確認されている、塩化エドロホニウム試験陽性が過去に確認されている、又は経口抗コリンエステラーゼ薬投与後の MG の徴候の改善。

ARGX-113-1704 試験では、gMG 治療薬を投与中に衰弱性の症状が認められることを参加の要件とした。具体的には、MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、このうち眼以外の症状によるスコアが 50%を超える、全身性の症状を有する患者とした。

2.5.4.1.2.　有効性の評価項目

有効性の評価には、バリデートされた 4 種類の MG 評価尺度、MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15r を用いた。MG-ADL は、MG 症状とそれらが日常生活動作に与える影響を評価する尺度であり、患者が報告し、医師が点数化する。MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少は CMI と考えられ（Wolfe, 1999、Muppidi, 2011）、主要評価項目及び副次評価項目の評価基準として選択した。

QMG は、International Classification of Functioning, Disability and Health（World Health Organization, 2001）で定義される身体の機能及び構造の障害に基づいて疾患の重症度を数値化するものであり、医師が評価する。QMG 総スコアの 3 点以上の減少は、CMI との相関が示されていることから（Katzberg, 2014）、副次評価項目の評価基準として選択した。MGC は、患者報告アウトカムと医師の報告によるアウトカムの指標を組み合わせたものである。MGC スコアの 3 点以上の減少は、臨床的な改善を確実に示すものであり、また、それは患者にとって意味のある改善であることが示されている（Burns, 2012）。MG-QoL15r は、機能障害及び能力障害に対する患者自身の認識を評価する患者報告アウトカム尺度である（Burns,

2016）。ARGX-113-1704 試験では、MG-QoL15r 総スコアの効果量をエフガルチギモド群とプラセボ群の群間差／被験者集団の標準偏差（pooled SD）により算出した。

ARGX-113-1704 試験では、Week 4 までに CMI が認められ、その CMI が 4 週間以上持続した被験者をレスポンダーとして解析することで（MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダー）、長期間維持される臨床的に意味のある症状の改善を適切に評価した。

2.5.4.1.3.　統合解析

第 III 相 ARGX-113-1704 試験の主要評価項目は MG-ADL レスポンダーの割合であり、エフガルチギモド群とプラセボ群で比較した。一方、統合解析では、ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の 3 試験間で来院日程が異なるため、MG-ADL レスポンダーの割合は評価項目として設定しなかった。このため、有効性の統合解析では MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量を比較した。なお、統合解析では、仮説検定は実施せず、解析は記述的に行った。有効性の評価指標に加え、PD の統合解析も実施した。

2.5.4.2.　有効性の結果

2.5.4.2.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

ARGX-113-1704 試験には 167 名が組み入れられ、84 名がエフガルチギモド群、83 名がプラセボ群にランダムに割り付けられた。このうち、抗 AChR 抗体陽性はエフガルチギモド群が 65 名（77.4%）、プラセボ群が 64 名（77.1%）であった。

ARGX-113-1704 試験の被験者集団は、gMG の一般患者集団の人口統計学的特徴を概ね反映していた（Section 2.5.4.1.1）。被験者の年齢の中央値は約 46 歳で、多くは女性（70.7%）であった。

人種カテゴリーでは白人が最も多く（いずれかの治療群で 80%超）、民族カテゴリーでは「非ヒスパニック系／非ラテン系」が最も多かった（いずれかの治療群で 80%超）。ベースラインの疾患特性は、MG の罹病期間（診断からの期間の中央値：エフガルチギモド群 8.17 年、プラセボ群 6.86 年）、MG-ADL 総スコアの中央値（両治療群ともに 9.0 点）及び QMG 総スコアの中央値（エフガルチギモド群 16.0 点、プラセボ群 15.5 点）を含め、治療群間に大きな差異はなかった。胸腺摘除の施行歴がある被験者の割合（エフガルチギモド群 70.2%、プラセボ群 43.4%）を除き、gMG に対する前治療及び併用 gMG 治療薬も治療群間に大きな差異はなかった。被験者全体の約 30%が MG に対する前治療薬として NSID の投与を受けていなかった。試験期間中、ステロイドの投与を受けた被験者は、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 71.4%及び 80.7%、NSID の投与を受けた被験者はそれぞれ 60.7%及び 61.4%であった。

2.5.4.2.1.1.　抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者

本試験の主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群（67.7%）がプラセボ群（29.7%）と比較して統計学的に有意に高かった［オッズ比（95%CI）：4.951（2.213, 11.528）、p<0.0001］。なお MG-ADL レスポンダーは、治験薬最終投与の 1 週間後までに CMI を示し、以後連続して 4 週間以上維持した被験者とした（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2.1）。全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とした解析でも、同様の結果であった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2.3）。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群（63.1%）がプラセボ群（14.1%）よりも統計学的に有意に高かった［オッズ比（95%CI）：10.842（4.179, 31.200）、p<0.0001］。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした MG-ADL 総スコアの CMI を維持した期間の割合は、エフガルチギモド群（試験期間の 48.714%）がプラセボ群（26.649%）よりも有意に高かった（p=0.0001）。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした再治療の要件を満たすまでの期間（Cycle 1 の治験薬最終投与の 1 週間後から MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満となるまでの期間と定義）の中央値は、エフガルチギモド群で 35 日、プラセボ群で 8 日であった（p=0.2604、log-rank 検定）。

MG-ADL の改善を指標とし、エフガルチギモド投与により gMG 症状の速やかな改善が認められた。抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の早期 MG-ADL レスポンダー（治験薬初回投与日から 2 週間以内に MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上維持された被験者）の割合は、エフガルチギモド群が 56.9%、プラセボ群が 25.0%であった。

また、gMG 症状の改善の程度を評価した探索的解析により、治療効果が裏づけられた。Cycle 1 に minimal symptom expression（MSE：MG-ADL 総スコアが 0 点又は 1 点）が認められた被験者は、抗 AChR 抗体陽性被験者のエフガルチギモド群で 40.0%と相当な割合で認められた（プラセボ群は 11.1%）。また、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのいずれでも、大きく改善した被験者が認められた（それぞれ最大 10 点減少及び 10 点以上減少）。改善スコア別の被験者の割合は、いずれもエフガルチギモド群がプラセボ群と比較して高かった。

抗 AChR 抗体陽性被験者のエフガルチギモド群では、MG-ADL レスポンダーの 84%で投与開始後 2 週間以内に効果の発現が認められた。

抗 AChR 抗体陽性被験者のエフガルチギモド群では、Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーのうち 56.8%が 8 週間以上、34.1%が 12 週間以上にわたってその効果（MG-ADL 総スコアのベースラインから 2 点以上の減少）を維持した。

抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者ともに、Cycle 2 でも MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーが認められ、有効性の再現性が認められた（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2.1.2.1 及び 2.7.3.2.1.2.1.2.2）。

さらに、初回治療サイクルで MG-ADL レスポンダーとならなかった患者が、再治療サイクルの投与を受けることを支持する結果が得られた。抗 AChR 抗体陽性被験者のエフガルチギモド群で、Cycle 2 の投与を受けた被験者のうち、Cycle 1 で MG-ADL レスポンダーではなかった被験者は 19 名であった。このうち 37%が Cycle 2 で MG-ADL レスポンダーとなった。Cycle 1 及び Cycle 2 を通して、抗 AChR 抗体陽性被験者のエフガルチギモド群の 79%が MG-ADL レスポンダーとなった。

全被験者を対象とした解析でも、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量、効果の発現時期、持続期間、程度及び再現性は、抗 AChR 抗体陽性被験者と同様であった。

抗 AChR 抗体陽性被験者の MGC スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は Week 1 から Week 7 までエフガルチギモド群がプラセボ群と比較して大きく、その差は統計学的に有意であった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2.1.2.3）。全被験者を対象とした解析でも、同様の結果であった。

2.5.4.2.1.1.1.　Quality of life

MG-ADL、QMG 及び MGC の評価と同様に、MG-QoL15r 総スコアを用いた評価でも、抗 AChR 抗体陽性被験者に対するエフガルチギモドの治療効果が示された。Cycle 1 の Week 3、4 及び 5 では、MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、エフガルチギモド群とプラセボ群の間で 5 点を超える差が認められ（nominal p<0.0001）、効果量は大きかった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.3.1）。全被験者を対象とした解析でも、同様の結果であった。

2.5.4.2.1.2.　抗 AChR 抗体陰性被験者

ARGX-113-1704 試験では、抗 AChR 抗体陰性被験者（ランダム化時）は 38 名であった。抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者集団は、MuSK 又は LRP4 に対する自己抗体、若しくは病因となる未知の自己抗体を有する患者など多様な患者が含まれ、通常は臨床試験に組み入れられない。

抗 AChR 抗体陰性被験者を対象としたエフガルチギモド群の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合（68.4%）は、抗 AChR 抗体陽性被験者（67.7%）と同様であった。しかしながら、抗 AChR 抗体陰性被験者では、プラセボ群の MG-ADL レスポンダーの割合は高く（抗 AChR 抗体陽性 29.7%、陰性 63.2%）、MG-ADL を用いた評価ではプラセボ効果が認められた。一方、抗 AChR 抗体陰性被験者の QMG レスポンダーの割合では、治療群間に明らかな差が認められた（エフガルチギモド群 52.6%、プラセボ群 36.8%）。MG-ADL と QMG を組み合わせた事後解析を行った結果、MG-ADL 及び QMG レスポンダーの両方の基準を満たしていた抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は、エフガルチギモド群（47.4%）が、プラセボ（21.1%）と比較して高かった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2.2）。

医師が報告する QMG は、患者報告の MG-ADL と比べてより客観的なアウトカム指標である。QMG を単独及び MG-ADL と組み合わせて評価に用いることで、抗 AChR 抗体陰性被験者部分集団に対するエフガルチギモドの治療効果がより明確になった。

2.5.4.2.2.　Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験

第 II 相試験及び第 III 相試験の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした PB1 の有効性の結果は、ARGX-113-1704 試験と同様であった。PB1 でも MG-ADL 総スコアの 2 点を超える改善及び QMG 総スコアの 3 点を超える改善は、エフガルチギモド群の Cycle 1 では Week 2 と早期に認められ、その後 Week 7 まで継続し、第 III 相試験の結果を裏づけた。Cycle 1 の MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善スコア別の被験者の割合は、いずれもエフガルチギモド群がプラセボ群よりも高かった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.2.1）。

2.5.4.2.3.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者

PB2 で、一定数以上のサイクルの投与を受けた被験者集団（サイクルコホート）を対象とした解析の結果、試験期間を通して効果の再現性が裏づけられた（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.2.2）。

PB2 の中間解析 1 では、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者を対象とした解析のいずれでも、MG-ADL 総スコアの改善は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と同様の時間推移を示した。2020 年 4 月までの 3 サイクルでは、治療サイクルを繰り返しても、エフガルチギモドの PD プロファイルはすべてのサイクルで同様であった。PD マーカーの減少が見られなくなった後も臨床効果が持続した被験者が認められた（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.2.4）。

各サイクルで、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのいずれでも、大きく改善した被験者が認められた（それぞれ最大 10 点減少及び最大 9 点減少）。被験者の 50%超で、すべての

サイクルで MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 5 点以上減少した。抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者を対象とした解析のいずれでも、Cycle 1 から Cycle 7 まで、サイクル数の増加に従って、MG-ADL 総スコアの数値的により大きな改善（サイクルベースラインからの減少）が認められた。非盲検継続投与試験である ARGX-113-1705 試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた（先行試験でプラセボ群であった）被験者では、すべてのサイクルで MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が同様に認められた。

PB2 には、ARGX-113-1705 試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた抗 AChR 抗体陰性被験者 18 名が含まれた。このため、PB2 では、より多くの抗 AChR 抗体陰性被験者で MG-ADL 及び QMG の評価を行うことが可能であった。抗 AChR 抗体陰性被験者では、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者と同様に、各サイクルで、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのいずれでも、大きく改善した被験者が認められた（それぞれ最大 10 点減少及び最大 9 点減少）。抗 AChR 抗体陰性被験者の 50%超で、すべてのサイクルで MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 5 点以上減少した。

2.5.4.2.4.　部分集団の評価

2.5.4.2.4.1.　MG-ADL 及び QMG

有効性の部分集団解析の概要（MG-ADL 及び QMG）は、Module 2.7.3（Section 2.7.3.3.3）に示した。ARGX-113-1704 試験の部分集団解析の結果（MG-ADL レスポンダーの割合）は主解析の結果を支持しており、ほとんどの部分集団で一貫したエフガルチギモドによる治療効果が認められた。PB1 の部分集団解析（MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量）でも同様の結果であった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.3.1.2 及び 2.7.3.3.3.2）。

PB2 の部分集団解析の結果（MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量）では、地域（日本）及び人種（アジア人）を除き、評価した部分集団間で差は認められなかった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.3.3）。

なお、一部の部分集団では被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

2.5.4.2.4.2.　胸腺摘除の施行歴の有無による影響（事後解析）

ARGX-113-1704 試験では、胸腺摘除の施行歴のある被験者の割合が、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも高かったことから、胸腺摘除の施行歴の有無別に Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合を評価するため、事後解析を実施した（ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.2.8）。胸腺摘除の施行歴のある被験者では治療群にかかわらず MG-ADL レスポンダーの割合が低かったことから、エフガルチギモド群がプラセボ群より胸腺摘除の施行歴のある被験者の割合が高かったことは、エフガルチギモドの有効性評価に有利であったとは考えられない。

2.5.4.2.4.3.　日本人部分集団

日本人 gMG 患者は、ARGX-113-1704 試験に 15 名（エフガルチギモド群 8 名、プラセボ群 7 名）が参加した。このうち、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点で、エフガルチギモド群から 7 名、プラセボ群から 3 名の合計 10 名が ARGX-113-1705 試験に移行していた。日本人部分集団の有効性解析の結果は、Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.3.5 に記載した。

ARGX-113-1704 試験の全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）では、日本人の年齢の中央値はエフガルチギモド群 49.0 歳及びプラセボ群 51.0 歳であり、外国人よりもやや高かった。日本人被験者の多くは女性で、その割合は両治療群ともに外国人よりもやや高かった［エフガルチギモド群の日本人 87.5%（7/8 名）、外国人 73.7%（56/76 名）］。診断からの

期間の中央値は、日本人が外国人よりも長かった（エフガルチギモド群の日本人 15.17 年、外国人 7.30 年）。日本人の胸腺摘除の施行歴がある被験者の割合は、外国人と比較して、エフガルチギモド群で多く［日本人 87.5%（7/8 名）、外国人 68.4%（52/76 名）］、プラセボ群で少なかった［日本人 14.3%（1/7 名）、外国人 46.1%（35/76 名）］。Cycle 1 のベースラインで MG-ADL 総スコアの中央値は日本人と外国人でほぼ同様であった［エフガルチギモド群の日本人 9.5 点、外国人 9.0 点］が、QMG 総スコアの中央値は、日本人が外国人よりもやや低かった［エフガルチギモド群の日本人 14.5 点、外国人 17.0 点］。併用 gMG 治療薬に NSID が含まれる被験者の割合は、日本人が外国人よりも高かった［エフガルチギモド群の日本人 87.5%（7/8 名）、外国人 57.9%（44/76 名）］。

日本人抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群で 6 名中 1 名、プラセボ群で 4 名中 1 名であり、レスポンダーの割合としては、エフガルチギモド群がプラセボ群と比べて低かった。しかしながら、副次評価項目である抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合［エフガルチギモド群 16.7%（1/6 名）、プラセボ群 0%（0/4 名）］及び試験期間のうち MG-ADL 総スコアが CMI を示した期間が占める割合の平均値（エフガルチギモド群 35.43%、プラセボ群 22.22%）では、外国人被験者と同様に、日本人被験者でもエフガルチギモド群がプラセボ群を数値的に上回った。さらに、探索的に解析した、CMI とされる MG-ADL 総スコアのベースラインからの 2 点以上の減少（Wolfe, 1999、Muppidi, 2011）は、日本人被験者のエフガルチギモド群の 8 名中 7 名で認められ、その割合は、外国人被験者同様、プラセボ群（5/7 名）よりも高かった。これらの結果から、エフガルチギモド投与による日本人 gMG 患者の症状の改善が示唆された。

ARGX-113-1705 試験でも、2020 年 10 月のデータカットオフ日までに、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの 2 点以上の減少は、Cycle 1 では日本人被験者 10 名中 9 名、Cycle 2 では 7 名中 7 名に認められた。また、日本人被験者の Week 3 の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアはいずれも、外国人被験者と同様に、Cycle 1 及び Cycle 2 ともに、サイクルベースラインから平均で 4 点以上減少した。これらの結果も、エフガルチギモド投与による日本人 gMG 患者の症状の改善を示唆するものであった。

日本人被験者を対象とした ARGX-113-1704 試験の主要評価項目の解析結果が、日本人部分集団の結果と全体集団の結果との一貫性を解析するための前提条件（Δエフガルチギモド群−プラセボ群＞0）を満たさなかったため、「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成 19 年 9 月 28 日付　薬食審査発第 0928010 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に基づいた解析はできなかった。しかしながら、上述のように 2 つの副次評価項目及び探索的解析では、日本人被験者でエフガルチギモド群がプラセボ群を数値的に上回った。さらに、薬物動態及び薬力学的検討の結果、PK／PD 関係は日本人被験者と外国人被験者で類似しており、母集団解析でも民族（日本人／外国人）は有意な共変量として同定されなかった。加えて、日本人被験者と外国人被験者はともにエフガルチギモド投与後に総 IgG 及び抗 AChR 抗体が減少しており、それらのベースラインからの減少率及び時間推移に民族差は認められなかった。総 IgG の減少は、エフガルチギモドの作用機序に基づく、有効性に強く関連する客観的指標であり、全体集団では自己抗体を含む総 IgG の減少が gMG の臨床症状の改善につながることが示されている。日本人被験者でも、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と MG-ADL 総スコアの改善との関連が示唆された被験者が認められている（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.1.2.3）。

これらの結果を総合し、エフガルチギモドの日本人 gMG 患者に対する有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と考えられた。

2.5.4.3.　用法・用量及び投与期間と有効性の関係

2.5.4.3.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

第 III 相 ARGX-113-1704 試験では、gMG 患者を対象に、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回の静脈内投与を 1 サイクルとする投与方法で、主要評価項目及び事前に設定した副次評価項目 5 項目のうち 3 項目で、プラセボと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善が認められた。エフガルチギモド投与による治療効果は早期に認められ、Cycle 1 の初回投与から 1 週間後という早期にプラセボとの間に明確な差異が認められた。MG-ADL 総スコアの改善の平均値は Cycle 1 の最終投与の 1 週間後である Week 4 に最大となった。MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのいずれでも、大きく改善した被験者が認められた（それぞれ最大 10 点減少及び 10 点以上減少）。その後サイクルを繰り返しても同様の改善が認められた（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.1.2）。

Cycle 1 で認められた治療効果は Cycle 2 で再現された。Cycle 1 と Cycle 2 の MG-ADL レスポンダーの割合は同様であり、再治療での有効性の再現性が認められた。さらに、Cycle 1 で MG-ADL レスポンダーではなかった被験者の一部では、再治療で効果が認められた。

再治療サイクルは臨床効果に基づいて開始した。本試験では、再治療の要件を満たす時期は、最短で Cycle 1 の初回投与から 8 週間後であった。全被験者では、エフガルチギモド群の Cycle 2 までの期間の中央値（範囲）は 10 週間（8～26 週間）で、被験者の 25%は 16 週間以上（113 日超）であった。抗 AChR 抗体陽性被験者でも同様の結果であった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.5.1）。

エフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性及び中和抗体の発現割合は低く、ADA による治療効果の減弱の徴候は認められなかった。

2.5.4.3.2.　ARGX-113-1705 試験（ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験）

ARGX-113-1705 試験では長期の有効性評価を継続しており、中間解析を実施した（Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.2）。本試験では、再治療の要件を満たす時期は、最短で前サイクルの初回投与から 7 週間後であった。前サイクルの初回投与から再治療までの期間の中央値は、8 サイクルを通して約 7～9 週間であった。本試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた被験者の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアは、ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群と同様の改善を示した。抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者ともに、エフガルチギモドの治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が認められ、gMG 患者に対するエフガルチギモドの効果の持続性が示された。

2.5.4.3.3.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者

一定数以上のサイクルの投与を受けた被験者集団（サイクルコホート）を評価した PB2 では、MG-ADL 総スコアの変化量の平均値により評価したエフガルチギモドの効果は、投与したサイクル数が多い被験者と少ない被験者との間に明らかな差は認められず、臨床効果の再現性が裏づけられた。Cycle 1 から Cycle 7 まで、サイクル数の増加に従って、MG-ADL 総スコアの数値的により大きな改善が認められた（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.2.2）。

2.5.4.4.　有効性に関する考察及び結論

これまでの臨床試験によって成人 gMG 患者に対するエフガルチギモドの有効性が示され、統合解析の結果により裏づけられた。これらの臨床試験に組み入れられた被験者集団は、年齢、性別並びに gMG に対する前治療及び実施中の治療の観点から、gMG の一般患者集団を代表する集団であった。臨床試験の被験者はすべて、gMG に対する治療を受けているにもか

かわらず、衰弱性の症状が見られていた。被験者の大部分は抗 AChR 抗体陽性で、抗 AChR 抗体陰性は少数であった。

全般的に、エフガルチギモドの各治療サイクルで、臨床的に意味のある臨床症状の持続的な改善が、4 つの MG 尺度（MG-ADL、QMG、MGC、MG-QoL15r）で一貫して認められた。エフガルチギモドの治療効果は早期から認められ、MG-ADL レスポンダーの割合では初回投与から 1 週間後という早期にプラセボとの間に明確な差異が認められた。その後のサイクルでも同様の改善が繰り返し認められた。

エフガルチギモドを投与した被験者では、患者が報告し医師が記録する MG-ADL 総スコア、及び医師が報告する、より客観的な尺度である QMG 総スコアのいずれも、スコアの大きな改善が見られており、治療効果が大きいことが示された。さらに、相当な割合の被験者で Cycle 1 に MG-ADL 総スコアが 0 点又は 1 点となり、MSE を達成した。Cycle 2 でも MG-ADL 及び QMG レスポンダーが認められ、効果の再現性が示された。また、Cycle 1 で MG-ADL レスポンダーではなかった患者に対して再投与の実施を支持する結果が得られている。

臨床試験では、個々の被験者にあわせた用法を用いた。具体的には、エフガルチギモドの治療サイクルを、10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与（投与時間 1 時間）とし、再治療サイクルは臨床効果（MG-ADL 評価）に基づいて開始することとした。ARGX-113-1704 試験では、多くの被験者が 8～10 週ごとに再治療サイクルを開始した。各治療サイクルで、MG-ADL 総スコアの改善は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と同様の時間推移を示した。

ARGX-113-1704 試験では、一部の被験者で長期間持続する臨床効果が認められた。同様の結果は第 II 相 ARGX-113-1602 試験でも得られていた。総 IgG が正常範囲に戻った後も臨床効果が持続し、次のサイクルが開始されるまでの期間が長期となった（Cycle 1 の抗 AChR 抗体陽性の MG-ADL レスポンダーのうち 34%で 12 週間以上の効果持続が見られた）。治療効果が長期間持続した患者では少ない治療サイクル数で治療が可能であることから、通常診療では臨床効果に基づいて治療サイクルを開始するという推奨用法が支持されると考えられる。

ARGX-113-1705 試験では、被験者は 7～9 週ごとに再治療サイクルを開始した。本試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた被験者は、抗 AChR 抗体陽性及び陰性のいずれも、ARGX-113-1704 試験と同様の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が認められた。その後の治療サイクルでも、抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者ともに MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が繰り返し認められ、治療効果の再現性が示された。

一定数以上のサイクルの投与を受けた被験者集団（サイクルコホート）を評価した PB2 では、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者を対象とした解析で、いずれのサイクルコホートでも治療効果（MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善）が繰り返し認められ、サイクル数の増加に従って、MG-ADL 総スコアの数値的により大きな改善が認められた。このことから、治療サイクルを繰り返しても治療効果は減弱や耐性が生じることなく再現できることが示された。

中間解析 1 の時点（2020 年 4 月）では、ADA による治療効果の減弱の徴候は認められなかった。

治療効果は、性別、年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、ベースラインの MG-ADL 総スコア、罹病期間及び NSID の併用による影響を受けなかった。

gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験の被験者の多くは、人種としては白人、民族としては「非ヒスパニック系／非ラテン系」であり、他の人種及び民族の被験者は少数であった。しかしながら、アジア人又は黒人／アフリカ系米国人の gMG 患者で治療に対する反応が異なることを示す文献はほとんどないことから（Oh, 2009）、人種や民族によって臨床効果が異なることや減弱することはないと考えられる。

日本人被験者では、ARGX-113-1704 試験の結果、主要評価項目の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群と比べて低かった。しかしながら、副次評価項目である抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合及び試験期間のうち MG-ADL 総スコアが CMI を示した期間が占める割合の平均値では、外国人被験者と同様に、日本人被験者でもエフガルチギモド群がプラセボ群を数値的に上回った。さらに、MG-ADL 総スコアの CMI がエフガルチギモド群の 7/8 名で認められ、その割合は、外国人被験者同様、プラセボ群よりも高かった。ARGX-113-1705 試験でも、Cycle 1 及び Cycle 2 では、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの 2 点以上の減少がほぼすべての日本人被験者に認められ、Week 3 の MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアは、Cycle 1 及び Cycle 2 で外国人被験者同様、サイクルベースラインから平均で 4 点以上減少した。これらの結果から、エフガルチギモド投与による日本人 gMG 患者の症状の改善が示唆された。また、総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの減少率及び時間推移に日本人被験者と外国人被験者の間に差は認められなかった。これらの結果を総合し、エフガルチギモドの日本人 gMG 患者に対する有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と考えられた。

抗 AChR 抗体陰性被験者は、MG-ADL レスポンダーに基づく評価で大きなプラセボ効果を示した。それにもかかわらず、医師が報告する、より客観的な評価尺度である QMG では、より明確に治療効果が示された。プラセボ効果は、gMG を対象とした臨床試験でよく知られている現象であり、プラセボ効果を制御するため、複数の解析を組合せることが提案されている（Benatar, 2018）。MG-ADL 及び QMG レスポンダーの要件を組み合わせた事後解析では、少数で構成される抗 AChR 抗体陰性被験者集団で、より明確に治療効果を示した。

2.5.5.　安全性の概括評価

エフガルチギモドの曝露状況、試験対象集団及び安全性プロファイルの詳細は、健康成人被験者を対象とした第 I 相試験、gMG 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験、並びに PB1、PB2 及び PB3 の結果に基づいて記載した。様々な試験対象集団及び統合解析の安全性データの要約は Module 2.7.4 に記載した。

なお、本項で示す有害事象名は、特に断りのない限り MedDRA 基本語（PT）で記載する。

2.5.5.1.　臨床開発プログラムでの曝露状況

曝露状況の詳細は Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.2 に記載した。

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点で合計 252 名の被験者がエフガルチギモドの投与を 1 回以上受けた。内訳は以下のとおりであった。

- 健康被験者 60 名（Module 2.7.4, 表 2.7.4-4）
- gMG 患者 162 名（Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.1.3.1）
- ITP 患者 30 名（Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.1.1）

2.5.5.1.1.　安全性統合データセット

2.5.5.1.1.1.　Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験

PB1 では、被験者の大半が治験薬の投与を 4 回受けた（Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.2.3.1）。Cycle 1 の期間（治験薬初回投与から Cycle 1 終了までの期間）の平均値（標準偏差）は治療群間で同様であり、エフガルチギモド群で 91.9（36.99）日、プラセボ群で 96.0（43.56）日であった。

2.5.5.1.1.2.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者

合計 162 名の被験者がエフガルチギモドの投与を 1 回以上受けた（以降、これらの被験者を全エフガルチギモド群として記載した）（Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.2.3.2）。

PB2 では、被験者が開始した治療は最大 11 サイクルであった（表 2.5.5-1）。各サイクルの期間は最初の 3 サイクルの方が長く（Cycle 1、Cycle 2、Cycle 3 のサイクル期間の中央値はそれぞれ 72.0、71.0、57.0 日）、Cycle 4 から Cycle 7 ではサイクルの期間の中央値は約 50 日であった（表 2.5.5-1）。なお、ARGX-113-1705 試験が実施中のため、提示している結果は中間結果であり、継続中のサイクルについては、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日を当該サイクルの最終日とした。そのため、個々の被験者の最終サイクルの期間は短く見える可能性がある。

全エフガルチギモド群のフォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は 328.6（135.16）日であった。

PB2 のサイクル期間の中央値は、Cycle 1 から Cycle 3 が Cycle 4 以降よりも長かった。これは、Cycle 1 から Cycle 3 には ARGX-113-1704 試験のデータが含まれるが、Cycle 4 以降は ARGX-113-1705 試験のデータのみが含まれることが影響している。ARGX-113-1704 試験では、再治療開始は最短で投与開始 8 週間後と規定されていたため、再治療までの期間の中央値は、ARGX-113-1705 試験での約 7～9 週間（8 サイクルを通して）と比較して、10 週間と長かったことが反映されている（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.1.2.2.2）。

フォローアップ期間を含めた治療期間が 12 ヵ月以上であった 83 名（表 2.5.5-2）のうち、エフガルチギモドによる治療を 7 サイクル以上開始した被験者は 43 名（51.8%）であった。

これらの 7 サイクル以上の治療を開始した被験者の Cycle 7 までのフォローアップ期間を含めた 1 サイクルあたりの期間は 58.1 日であった（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1　PB2 の各サイクルの期間－全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）（安全性解析対象集団）

	Patients With At Least X Cycles		Cohort of Patients With a Maximum of X Cycles			
		Individual Cycle Duration (Days)[a]		Duration of Follow-up (Days)[b]		Average Cycle Duration (Days) Based on Median Follow-up[c]
Cycle X	N (%)	Median (Min, Max)	N (%)	Mean (SD)	Median (Min, Max)	
1	162 (100)	72.0 (42, 500)	26 (16.0)	185.2 (146.30)	82.0 (42, 500)	82.0
2	136 (84.0)	71.0 (37, 470)	14 (8.6)	282.8 (122.50)	268.5 (116, 492)	134.3
3	122 (75.3)	57.0 (11, 238)	23 (14.2)	304.4 (125.45)	255.0 (114, 598)	85.0
4	99 (61.1)	51.0 (1, 184)	18 (11.1)	304.8 (97.64)	257.0 (213, 550)	64.3
5	81 (50.0)	50.0 (4, 156)	17 (10.5)	312.8 (74.93)	288.0 (232, 442)	57.6
6	64 (39.5)	50.5 (2, 106)	21 (13.0)	358.1 (91.88)	359.0 (233, 569)	59.8
7	43 (26.5)	50.0 (1, 106)	21 (13.0)	416.6 (59.59)	407.0 (353, 597)	58.1
8	22 (13.6)	36.0 (1, 86)	13 (8.0)	435.0 (76.25)	402.0 (353, 584)	50.3
9	9 (5.6)	49.0 (8, 57)	3 (1.9)	477.3 (110.56)	414.0 (413, 605)	46.0
10	6 (3.7)	41.0 (2, 50)	3 (1.9)	530.3 (29.19)	515.0 (512, 564)	51.5
11	3 (1.9)	39.0 (18, 46)	3 (1.9)	565.7 (8.39)	570.0 (556, 571)	51.8

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Tables 14.1.3.2.1, 14.1.1.2.3 and 14.1.1.2.7
AChR=acetylcholine receptor; Max=maximum; Min=minimum; N=number of patients; PB2=pooling block 2; SD=standard deviation; X=number of cycles
a The individual cycle duration is the median number of days from the first infusion of a cycle to the first infusion of the next cycle or the data cutoff date, whichever comes first; therefore, the duration of an individual patient's last cycle may appear shorter.
b The duration of follow-up is the number of days from the first infusion to the end of the observation period (ie, the end of the study or the data cutoff date, whichever comes first).
c The average cycle duration is calculated as the median duration of follow-up (footnote b – median column) divided by the number of cycles.

表 2.5.5-2　PB2 のフォローアップ期間を含めた治療期間－全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）（安全性解析対象集団）

Treatment +Follow-Up Duration（Months）	Total Efgartigimod（N=162）	
	n (%)	Cn (C%)
18 to <24	14 (8.6)	14 (8.6)
12 to <18	69 (42.6)	83 (51.2)
6 to <12	58 (35.8)	141 (87.0)
<6	21 (13.0)	162 (100)

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.4.20.
AChR= acetylcholine receptor; n=number of patients in each 6-month interval; %=proportion of patients in each 6-month interval and the total number of patients; Cn=cumulative number of patients in each 6-month interval; C%=proportion of patients in each cumulative 6-month interval; PB2=pooling block 2
Note: 6-month intervals are:
- <6 months (<168 days)
- 6 to <12 months (168–350 days)
- 12 to <18 months (351–532 days)
- 18 to <24 months (533–715 days)
- 24 to <30 months (716–897 days)

2.5.5.1.1.3. Pooling Block 3：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 又は ITP 患者

合計 179 名の被験者がエフガルチギモド 10 mg/kg の投与を 1 回以上受けた（Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.2.3.3）。

フォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は 316.4（139.29）日であり、6 ヵ月以上が 151 名（84.4%）、12 ヵ月以上が 86 名（48.0%）、18 ヵ月以上 24 ヵ月未満が 14 名（7.8%）であった。なお、ARGX-113-1603 試験を PB3 に組み入れた結果、フォローアップ期間を含めた治療期間が 12 ヵ月間以上の被験者が 3 名追加された。

2.5.5.2.　健康被験者を対象とした試験での安全性評価

全般的に、第 I 相 ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験で、エフガルチギモドは、すべての用量群、特に 10 mg/kg 以下の用量で成人被験者に対して高い忍容性を示した。エフガルチギモド 10 mg/kg を投与した健康被験者では、治験薬による治療下で発現した有害事象（TEAE）のうち、死亡、治験薬の休薬又は投与中止に至った TEAE の報告はなかった。さらに、すべての事象は試験終了時までに回復した。ARGX-113-1501 試験のパート 2（MAD）のコホート 8（エフガルチギモド 25 mg/kg を 7 日に 1 回投与）で、1 名に 1 件の重篤な TEAE（過換気）が報告された。本事象は高度であり、治験薬の投与中止に至ったが、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。また、この重篤な TEAE によりコホート 8 の投与が中止された。第 I 相試験で発現したその他の TEAE はすべて軽度又は中等度で、本事象以外に重篤な TEAE 及び治験薬の休薬又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった。エフガルチギモド 10 mg/kg を投与した被験者のうち、2 名以上の被験者で報告された TEAE は、上咽頭炎（ARGX-113-1501 試験では MedDRA/J version 18.1 により「鼻咽頭炎」）（4 名）、下痢（3 名）及び口腔ヘルペス（2 名）であり、いずれも軽度で、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

頭痛、C-反応性蛋白増加及び白血球百分率数異常は同時に発現することも多く、概して一過性で軽度であった。これらの TEAE の発現割合は、第 I 相試験で高用量のエフガルチギモド（25 mg/kg の単回又は反復投与、若しくは 50 mg/kg の単回投与）を投与した被験者のほう

が、低用量（0.2 又は 2.0 mg/kg の単回投与、若しくは 10 mg/kg の単回又は反復投与）を投与した被験者よりも高かった。これらの TEAE はいずれもエフガルチギモドの休薬又は投与中止には至らなかった。なお、これらの TEAE のうち、エフガルチギモド 10 mg/kg を単回又は反復投与した被験者で報告された事象は頭痛のみであった。これらの TEAE の詳細な評価を Module 2.7.4, Section 2.7.4.2.1.1.1 に記載した。

第 I 相試験の結果から、エフガルチギモドが血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン、身体的所見及び心電図検査（ECG）に臨床的に重要な影響を与えることを示唆する傾向やパターンは認められなかった。

概して、健康被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を投与したときの忍容性は高く、良好な安全性プロファイルを示した。

2.5.5.3.　gMG 患者を対象とした試験及び統合解析での安全性評価

2.5.5.3.1.　有害事象

gMG 患者を対象とした臨床試験及び統合解析でよく見られた TEAE の詳細を Module 2.7.4, Section 2.7.4.2.1.1.2 及び Section 2.7.4.2.1.1.3 に記載した。

ARGX-113-1704 試験で TEAE が報告された被験者の割合は、エフガルチギモド群が 77.4%、プラセボ群が 84.3%であった。いずれかの治療群で被験者の 10%以上に報告された TEAE は、頭痛、上咽頭炎、上気道感染、悪心及び下痢であった。

2020 年 10 月のデータカットオフ日時点で、ARGX-113-1705 試験で認められた安全性プロファイルは、ARGX-113-1704 試験と同様であった。いずれかのコホート（ARGX-113-1705 試験の用語の定義参照）で被験者の 10%以上に報告された TEAE は、頭痛、上咽頭炎及び下痢であった。サイクル数増加に伴う TEAE の発現割合の増加又は新たな TEAE の発現は認められなかった。

PB1 の TEAE の PT 別の発現割合は ARGX-113-1704 試験と同様であった。PB1 及び PB2 では、新たな安全性上の問題は確認されなかった。

2.5.5.3.2.　副作用

副作用は、二重盲検プラセボ対照試験である ARGX-113-1704 試験の安全性データに基づいて特定した。副作用とは、エフガルチギモド群で 4.8%以上の被験者で報告され、プラセボ群と比較してエフガルチギモド群で 3 名（3.6%）以上多く発現した TEAE と定義した。

副作用の基準に合致した TEAE を表 2.5.5-3 に示す。処置による頭痛及び筋肉痛各 1 件が高度（CTCAE Grade 3）であったが、それ以外の副作用はすべて軽度又は中等度（CTCAE Grade 2 以下）であった。ARGX-113-1705 試験（2020 年 10 月データカットオフ）並びに PB1、PB2 及び PB3 の TEAE データを精査した結果、ARGX-113-1704 試験で確認された副作用と比較して、新たな副作用は確認されず、また、臨床的に意味のある発現割合の増加も認められなかった。

表 2.5.5-3　ARGX-113-1704 試験の副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Efgartigimod （N=84） n （%）	Placebo （N=83） n （%）
感染症および寄生虫症		
気管支炎	5 （6.0）	2 （2.4）
上気道感染	9 （10.7）	4 （4.8）
尿路感染	8 （9.5）	4 （4.8）
傷害、中毒および処置合併症		
処置による頭痛	4 （4.8）	1 （1.2）
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	5 （6.0）	1 （1.2）

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.3, Table 14.3.1.2.2
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment

2.5.5.3.3.　重篤な有害事象

gMG 患者を対象とした臨床試験及び統合解析の重篤な TEAE の詳細を Module 2.7.4, Section 2.7.4.2.1.3.2.1 及び Section 2.7.4.2.1.3.3 に記載した。

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド群の 4 名（4.8%）及びプラセボ群の 7 名（8.4%）で重篤な TEAE が報告された。いずれの治療群でも、3 名以上に報告された重篤な TEAE はなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な TEAE は、エフガルチギモド群で報告された血小板増加症 1 件［関連あるかもしれない（possibly related）］のみであった。

ARGX-113-1705 試験では、全エフガルチギモドコホートの 17 名（12.2%）に重篤な TEAE が認められた。全エフガルチギモドコホートで 2 名以上に報告された重篤な TEAE は、重症筋無力症が 3 名（2.2%）、COVID-19 及び重症筋無力症クリーゼが各 2 名（1.4%）であった。その他の重篤な TEAE はすべて 1 名で報告された。治験責任医師によりエフガルチギモドとの関連ありと判断された重篤な TEAE はなかった。

重篤な TEAE のプロファイルは PB1、PB2 及び PB3 の間で同様であった。

PB2 では、全エフガルチギモド群で全サイクル中に重篤な TEAE が報告された被験者は 21 名（13.0%）であった。PB2 の解析では、サイクルコホート間で重篤な TEAE の発現割合に大きな差異は認められなかった（Cycle 1：1.9%、Cycle 2：5.9%、Cycle 3：4.1%、Cycle 4：5.1%、Cycle 5：1.2%、 Cycle 6：3.1%、Cycle 7～11：0%）（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.1.1）。

PB2 の全エフガルチギモド群で 2 名以上に報告された重篤な TEAE は、重症筋無力症が 4 名（2.5%）、COVID-19 及び重症筋無力症クリーゼが各 2 名（1.2%）であった。

PB3 では、重篤な TEAE のプロファイルは、すべての被験者（用量を問わない）と、エフガルチギモド 10 mg/kg を投与した被験者で同様であった。

2.5.5.3.4.　死亡

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点で、死亡は 4 名報告された。いずれも ARGX-113-1705 試験の被験者であった。

報告された死因は、急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、肺の悪性新生物及び死因不明が各 1 名であった。いずれの死亡も治験責任医師によりエフガルチギモドとの関連なしと判断された。死因不明と報告された被験者については、当該被験者の死亡とエフガルチギモドの関連性を示唆する生物学的機序は確認されなかった。

2.5.5.3.5.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の詳細を Module 2.7.4, Section 2.7.4.2.1.4.2.2 に記載した。

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド群及びプラセボ群で各 3 名（3.6%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。PB1 では、いずれの治療群でも 3 名以上の被験者で報告された治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

ARGX-113-1705 試験では、全エフガルチギモドコホートの 7 名（5.0%）でエフガルチギモドの投与中止に至った TEAE が認められた。内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 6 名（8.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 1 名（1.5%）であった。エフガルチギモドの投与中止に至った TEAE のうち、いずれかのコホートで 2 名以上に報告された事象は重症筋無力症のみであった。

ARGX-113-1705 試験の全エフガルチギモドコホートで報告されたエフガルチギモドの投与中止に至った TEAE のうち、死亡、脊椎圧迫骨折、重症筋無力症、肺の悪性新生物、COVID-19 肺炎及び急性心筋梗塞（各 1 名、合計 6 名）は重篤な TEAE であった（Section 2.5.5.3.3）。また、エフガルチギモドの投与中止に至った筋肉痛及び頭痛は同一被験者に認められ、治験責任医師によりエフガルチギモドとの因果関係は関連あるかもしれない（possibly related）と判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE のプロファイルは、PB1、PB2 及び PB3 の間で同様であった。PB2 の全エフガルチギモド群では、サイクル数が増えても、エフガルチギモドの投与中止に至った TEAE の発現割合に顕著な増加は見られなかった。

PB3 では、エフガルチギモドの投与中止に至った TEAE のプロファイルは、すべての被験者（用量を問わない）と、エフガルチギモド 10 mg/kg を投与した被験者で同様であった。

2.5.5.3.6.　特に注目すべき有害事象

エフガルチギモドは総 IgG を一過性に減少させることから、第 III 相試験では、MedDRA 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の TEAE を特に注目すべき TEAE（AESI）と定義した。感染症の解析のため、SOC「感染症および寄生虫症」のすべての PT を検索した。AESI の詳細は Module 2.7.4, Section 2.7.4.2.1.4.4 に記載した。

2.5.5.3.6.1.　Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験

PB1 と ARGX-113-1704 試験で、AESI の発現割合に顕著な差は認められなかった。PB1 のエフガルチギモド群又はプラセボ群のいずれかで 4%以上の被験者に報告された AESI は、尿路感染、上咽頭炎、上気道感染及び気管支炎であり、このうち上咽頭炎を除いて、エフガルチギモド群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった（Module 2.7.4, Section 2.7.4.2.1.4.4.1）。重篤又は CTCAE Grade 3 以上の AESI はなく、治験薬の投与中止に至った AESI も認められなかった。カンジダ感染又は日和見感染は、エフガルチギモド群では報告されなかった。エフガルチギモド群で帯状疱疹及び口腔ヘルペスが各 1 名に報告されたが、プ

ラセボ群では報告されなかった。高度の免疫抑制時に発現が予想される種類の感染症は認められなかった。

2.5.5.3.6.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者

PB2 では、PB1 の結果と同様に、高度の免疫抑制時に発現が予想される種類の感染症は認められなかった。

PB2 の全エフガルチギモド群の 4%以上の被験者に報告された AESI は、上咽頭炎、尿路感染、上気道感染及び気管支炎であった。尿路感染及び上気道感染を発現した被験者はいずれも回復した。尿路感染及び上気道感染はいずれもエフガルチギモドの投与中止に至らなかった。1 名が尿路感染によりエフガルチギモド投与を休薬した。

AESI のほとんどは、CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

エフガルチギモド投与を受けた被験者に日和見感染は認められなかった。

肺炎関連の TEAE は高頻度には認められなかった。全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された肺炎関連の TEAE は、肺炎が 3 名（1.9%）、大腸菌性肺炎及び COVID-19 肺炎が各 1 名（0.6%）に認められた。これらの事象のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。重篤な TEAE の大腸菌性肺炎が認められ、併発した重篤な TEAE の重症筋無力症クリーゼにより死亡した 1 名を除き、これらの TEAE は回復した（Section 2.5.5.3.3）。

AESI の発現割合と、最低 IgG 濃度（全サイクル中又は各サイクル中に各被験者で測定された総 IgG 濃度のうち最も低い値）との関連を評価するための解析を実施した。本解析では、各被験者の最低 IgG 濃度カテゴリー（各被験者の全サイクル中の最低 IgG 濃度分布の四分位数）を決めるための PD データは 2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日に基づくが、AESI データは 2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日に基づく。感染症の種類は各最低 IgG 濃度カテゴリーで均等に分布しているように見えるが、AESI の発現割合は、最低 IgG 濃度が中央値以下の「25 パーセンタイル以下」（53.7%）及び「25 パーセンタイル超、50 パーセンタイル以下」（59.0%）の 2 カテゴリーのほうが、最低 IgG 濃度が中央値を超える「50 パーセンタイル超、75 パーセンタイル以下」（48.7%）及び「75 パーセンタイル超」（46.2%）の 2 カテゴリーよりわずかに高かった。最低 IgG 濃度が低い 2 カテゴリーで感染症に関連する TEAE の発現割合がわずかに増加したことは、エフガルチギモドの薬力学的作用と一致していると考えられた（Module 2.7.4, 表 2.7.4-34）。

gMG 治療の免疫抑制剤（ステロイド、NSID 又はステロイド+NSID）の併用は、感染症リスクに影響を与えていないと考えられた。

2.5.5.3.6.3. Pooling Block 3：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 又は ITP 患者

PB3 では、AESI のプロファイルは、すべての被験者（用量を問わない）と、エフガルチギモド 10 mg/kg を投与した被験者で同様であった。また、PB3 の AESI のプロファイルは PB2 と同様であった。

2.5.5.3.7. Infusion-related Reactions

エフガルチギモドの投与経路は静脈内投与であることから、その忍容性を明らかにするため、infusion-related reaction（IRR）を解析した。IRR は、MedDRA 標準検索式（SMQ）で過敏症、アナフィラキシー反応又は血管外漏出（埋め込み部位を除く）に含まれる、投与後 48 時間以内に発現した事象と定義した。

ARGX-113-1704 試験での IRR の発現割合は低かった（エフガルチギモド群 3.6%、プラセボ群 9.6%）。エフガルチギモド群の被験者に重篤な IRR や治験薬の休薬又は投与中止に至った IRR は認められなかった。

ARGX-113-1705 試験での IRR の発現割合は低かった（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 8.2%、プラセボーエフガルチギモドコホート 7.6%）。中等度の発疹 1 件が治験責任医師によりエフガルチギモドとの関連ありと判断された。本事象を除き、ほとんどの IRR は軽度であり、重篤な IRR や治験薬の休薬又は投与中止に至った IRR は認められなかった。エフガルチギモドを繰り返し投与しても、IRR の発現割合は増加しなかった。

各 Pooling block での観察期間の違いを考慮すると、IRR の発現割合に、PB1、PB2 及び PB3 間で顕著な違いは認められなかった。

2.5.5.3.8.　臨床検査値の評価

gMG 患者を対象とした臨床試験及び統合解析の臨床検査値の評価の詳細を、それぞれ Module 2.7.4, Section 2.7.4.3.2 及び 2.7.4.3.3 に記載した。gMG 患者を対象とした臨床試験及び統合解析の結果、臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。血清アルブミン値の低下は認められず、エフガルチギモドを繰り返し投与しても、低アルブミン血症の TEAE は認められなかった。

2.5.5.3.9.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目については、Module 2.7.4 Section 2.7.4.4 で考察した。

2.5.5.3.9.1. バイタルサイン及び身体的所見

第 II 相試験、第 III 相試験及びすべての Pooling block で、バイタルサイン及び身体的所見パラメータの変化に、臨床的に重要なパターンは認められなかった。

2.5.5.3.9.2. 心電図

ARGX-113-1704 試験で、高度の ECG 異常が認められた被験者数は、エフガルチギモド群及びプラセボ群で同様であった。

ARGX-113-1705 試験では、ECG 異常の発現割合は低く、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート及びプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であった。

PB2 では、QTcF 間隔のベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の延長が認められた被験者の割合が PB1 よりも高かった。PB2 では観察期間が長いことを考慮すると、因果関係を問わずランダムに発現した ECG 異常が増加し、全体として ECG 異常の発現割合が高くなることが予測されることから、これらの ECG 異常の差異は意味のあるものではないと考える。

2.5.5.4.　特別な集団における安全性

2.5.5.4.1.　内因性要因

内因性要因（年齢、性別、人種、体重、抗 AChR 抗体の発現状況、肝機能障害、腎機能障害及び免疫原性）の影響については、Module 2.7.4 Section 2.7.4.5.1 で考察した。なお、一部の部分集団の被験者数が少ないことから、部分集団解析の結果の解釈は限定的である。

2.5.5.4.1.1. 年齢

65 歳未満と 65 歳以上の被験者の忍容性プロファイルは同様であった。65 歳以上の被験者では 3 名の死亡が認められたが、いずれも死因は治験責任医師によりエフガルチギモドと関連なしと判断された（Section 2.5.5.3.4）。

2.5.5.4.1.2. 性別

頭痛の発現割合は女性の方が男性よりも高かった。これは一般集団で報告されている緊張性頭痛（Schwartz, 1998）及び慢性連日性頭痛（Scher, 2003）の性差と一致している。

2.5.5.4.1.3. 人種

被験者集団は主に白人であったことから、データの解釈は限定的であるものの、人種別に安全性データを解析した結果、臨床的に意味のある差は認められず、また、いずれの人種についても特異的な安全性シグナルは確認されなかった。

2.5.5.4.1.4. 体重

母集団 PK モデルに基づき、エフガルチギモド 10 mg/kg を投与したときの曝露量に対する体重の影響は限定的であると予測された（Section 2.5.3.3.1）。

体重が 120 kg を超える被験者に、用量の上限であるエフガルチギモド 1200 mg を投与したときの安全性に関する臨床データは少ない。第 III 相試験では、体重が 120 kg を超えていた被験者は、現時点で 5 名であった。ARGX-113-1704 試験期間中に、これらの被験者に重篤な TEAE の発現はなく、重大な安全上の懸念は確認されなかった。また、これら 5 名すべてが ARGX-113-1705 試験に移行し、ARGX-113-1705 試験では 5 名中 4 名に TEAE が報告された。1 名に COVID-19 が認められたが、本被験者が ARGX-113-1705 試験中に発現した TEAE は本事象のみであり、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点で継続中であった。残りの 3 名で報告された TEAE は、体重 120 kg 以下の被験者で認められたエフガルチギモドの安全性プロファイルを逸脱するものではなかった。

2.5.5.4.1.5. 抗 AChR 抗体陽性又は陰性

抗 AChR 抗体陽性被験者と抗 AChR 抗体陰性被験者の安全性プロファイルに、臨床的に重要な差異を示す傾向又はパターンは認められなかった。

2.5.5.4.1.6. 肝・腎機能障害

臨床薬理試験のデータは、2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日のデータを用いた（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.5 及び 2.7.2.3.7.6 を参照）。

肝機能及び腎機能マーカーへの影響については、PK／PD モデルを用いて検討した（Section 2.5.3.3.3 及び Section 2.5.3.3.4 参照）。

2.5.5.4.1.6.1. 肝機能障害

肝機能障害患者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験は実施しておらず、この患者集団に対するエフガルチギモドの安全性は不明である。

肝機能障害患者について、各試験の選択及び除外基準からはその組み入れは許容されていたものの、これまでに肝機能障害患者がエフガルチギモドの臨床試験に組み入れられたことはなく、その臨床データは得られていない。

しかしながら、エフガルチギモドの PK 及び PD のプロファイルは、肝機能障害の影響を受けないことが予測されることから、肝機能障害を有する患者でエフガルチギモドの投与量を調節する必要はないと考える（Section 2.5.3.3.3）。

2.5.5.4.1.6.2.　腎機能障害

ARGX-113-1704 試験では、スクリーニング時に軽度又は中等度の腎機能障害が認められた被験者で、試験期間中に腎機能の悪化は認められなかった。軽度の腎機能障害は、エフガルチギモドの全般的な安全性プロファイルに影響しないと考えられる。

軽度腎機能障害患者でエフガルチギモドの曝露量が増加する可能性があるが限定的であり、また、IgG の減少作用や安全性への影響は確認されていない。したがって、軽度腎機能障害を有する患者でエフガルチギモドの投与量を調節する必要はないと考える。

現時点で、中等度以上の腎機能障害患者の情報が少なく、中等度以上の腎機能障害がエフガルチギモドの曝露量及び PD に与える影響を評価することは困難である（Section 2.5.3.3.4）。

2.5.5.4.1.7.　免疫原性

免疫原性の解析は、2020 年 4 月のデータカットオフ日のデータを用いて実施した。免疫原性の結果の概要を Module 2.7.2 Section 2.7.2.4.1 に記載し、エフガルチギモドの免疫原性データ全般を ISI（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI）に示した。

報告された TEAE とエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性との関連性は認められていない。

2.5.5.4.2.　外因性要因

2.5.5.4.2.1.　地域

エフガルチギモドを長期間繰り返し投与したときの地域別（米国、日本、その他の地域）の解析では、新たな安全性上の問題は確認されなかった。

2.5.5.4.3.　日本人患者での安全性

日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモドの安全性は ARGX-113-1704 試験及びその継続投与試験である ARGX-113-1705 試験で評価した。日本人部分集団での安全性解析の結果は、Module 2.7.4, Section 2.7.4.5.3 に記載した。

2.5.5.4.3.1.　曝露状況

ARGX-113-1704 試験に 15 名の日本人被験者が組み入れられ、エフガルチギモド群に 8 名、プラセボ群に 7 名がランダムに割り付けられ、治験薬の投与を受けた。このうち、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点でエフガルチギモド群の 7 名及びプラセボ群の 3 名の合計 10 名が ARGX-113-1705 試験に移行し、エフガルチギモドの投与を受けた。

日本人被験者は ARGX-113-1704 試験で最大 2 サイクル、ARGX-113-1705 試験で最大 8 サイクルの投与を受けた。

2.5.5.4.3.2.　有害事象

ARGX-113-1704 試験では、日本人被験者のほとんどに TEAE が認められた（エフガルチギモド群 7/8 名、プラセボ群 7/7 名）。日本人被験者に死亡は認められなかった。また、日本人被験者のエフガルチギモド群では、重篤な TEAE、CTCAE Grade 3 以上の TEAE 及び治験薬

の投与中止に至った TEAE は認められなかった。日本人被験者と外国人被験者との間に TEAE の概要に顕著な差異は認められなかった。ARGX-113-1704 試験期間中に、日本人被験者のエフガルチギモド群で 2 名以上に認められた TEAE は、上咽頭炎及び頭痛であった（各 2/8 名）。

ARGX-113-1705 試験では、データカットオフ日までに日本人被験者 7/10 名に TEAE が認められたが、日本人被験者に、死亡、重篤な TEAE、CTCAE Grade 3 以上の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。日本人被験者の 2 名以上に認められた TEAE は上咽頭炎（4/10 名）及び頭痛（2/10 名）であり、全体的に ARGX-113-1704 試験で認められた事象とほぼ同様であった。

2.5.5.4.3.3.　AESI 及び IRR

ARGX-113-1704 試験期間中に、日本人被験者のエフガルチギモド群で認められた AESI は、上咽頭炎（2/8 名）、気管支炎、胃腸炎、インフルエンザ及び口腔ヘルペス（各 1/8 名）であった。AESI の発現状況は、日本人被験者と外国人被験者の間で顕著な差異は認められなかった。

ARGX-113-1705 試験でデータカットオフ日までに日本人被験者に認められた AESI は、上咽頭炎が 4/10 名、乳腺炎及びウイルス性胃腸炎が各 1/10 名に認められた。

ARGX-113-1704 試験期間中及び ARGX-113-1705 試験のデータカットオフ日までに、日本人被験者に IRR は認められなかった。

2.5.5.4.3.4.　臨床検査値及び心電図検査

ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群及び ARGX-113-1705 試験で、日本人被験者で認められた CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常は、いずれも Grade 3 のリンパ球数減少 1 名のみであった。

ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群及び ARGX-113-1705 試験で認められた ECG パラメータ異常の発現割合は、日本人被験者と外国人被験者の間で臨床的に意味のある差はないと考えられた。

2.5.5.4.3.5.　日本人患者での安全性に関する結論

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で、日本人被験者に対し、エフガルチギモドは高い忍容性と良好な安全性プロファイルを示した。全般的な安全性プロファイルにおいて、日本人被験者と外国人被験者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

したがって、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモドの安全性は全体集団の結果を基に評価可能であると考えられた。

2.5.5.4.4.　薬物間相互作用に関連する安全性

エフガルチギモドの薬物間相互作用を評価する臨床試験は実施していない。

エフガルチギモドは、FcRn に結合する薬剤（免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は IgG サブタイプのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の血清中濃度を減少させる可能性があるため、本申請に含まれるすべての臨床試験でこれらの薬剤の使用を禁止とした。さらに、第 III 相試験に参加した gMG 患者の gMG 治療薬は、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド及び NSID に限定し、スクリーニング前に用量が一定であることとした（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.1）。

ステロイド、NSID 又はステロイド+NSID の併用は、AESI の発現割合に影響しなかった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-35）。

母集団 PK／PD による共変量の解析により、ステロイド、NSID 又はステロイド+NSID の併用の影響を評価した。ステロイド、NSID 又はステロイド+NSID の使用の有無は、母集団 PK 及び母集団 PK／PD 最終モデルにおいて、いずれのモデルパラメータにも影響しなかった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.1）。

2.5.5.5.　妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験ではエフガルチギモドは催奇形性作用を示さなかった。

モデルラットを用いた試験で、エフガルチギモドは雌雄の受胎能及び生殖・発生能に影響を与えなかった。

エフガルチギモドの妊婦・授乳婦への影響に関する臨床データはない。

2.5.5.6.　薬物乱用

エフガルチギモドは、乱用のおそれのある薬物とは薬理学的な関連はなく、また、乱用に関わる神経細胞系に影響を与える物質や機構などを調節する薬剤ではない。現時点で、エフガルチギモドの薬物乱用又は依存症のエビデンスは得られていない。

2.5.5.7.　離脱症状及び反跳現象

エフガルチギモドの離脱症状及び反跳現象の可能性を評価する試験又は系統的解析は実施していない。

2.5.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作能力並びに精神機能の障害に対するエフガルチギモドの影響に関する試験は実施していない。

2.5.5.9.　市販後データ

本申請時点でエフガルチギモドは国内外問わず未承認のため市販後データは得られていない。

2.5.5.10.　安全性に関する考察及び結論

2020 年 10 月のデータカットオフ日時点で、臨床試験に参加した gMG 患者 162 名及び ITP 患者 30 名、合計 192 名を対象に、エフガルチギモドの安全性を評価した。フォローアップ期間を含めた治療期間が 12 ヵ月以上であった被験者は 83 名であり、このうち、エフガルチギモドによる治療を 7 サイクル以上開始した被験者は 43 名（51.8%）であった。

1 サイクル投与したときの TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも低かった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、ARGX-113-1704 試験及び PB1 で、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも低かった。

ARGX-113-1704 試験でプラセボ群よりエフガルチギモド群で発現割合が高かった TEAE のうち、気管支炎、上気道感染、尿路感染、処置による頭痛及び筋肉痛をエフガルチギモドの副作用とみなした。

ARGX-113-1705 試験で認められたエフガルチギモドの安全性プロファイルは、ARGX-113-1704 試験と同様であった。サイクル数増加に伴う TEAE の発現割合の増加又は新たな TEAE

の発現は認められなかった。ARGX-113-1705 試験並びに PB1、PB2 及び PB3 の TEAE データを精査した結果、ARGX-113-1704 試験で確認された副作用と比較して、新たな副作用は確認されず、また、発現割合の増加も認められなかった。

ARGX-113-1705 試験では、2020 年 10 月のデータカットオフ日時点で 4 名の死亡が報告されており、いずれの死亡もエフガルチギモドとの関連性はないと考えられた。報告された死因は、急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、肺の悪性新生物及び死因不明が各 1 名であった。

PB2 では被験者の 1.9%に肺炎関連の重篤な TEAE（肺炎、大腸菌性肺炎及び COVID-19 肺炎が各 1 名）が認められたが、これは MG の一般患者集団で報告されている発現割合を上回るものではなかった。コホート研究の報告によると、肺炎を含む重篤な感染症は一般的な MG 患者の 33.4%に認められ、この割合は、年齢、性別及び地域を対応させた対照と比較して約 2 倍であった（Kassardjian, 2020）。

エフガルチギモドはその作用機序により IgG を減少させることから、エフガルチギモドの臨床データ解析に際して、SOC「感染症および寄生虫症」に分類される PT を AESI と定義した。よく見られた AESI は、尿路感染、上咽頭炎、上気道感染及び気管支炎であった。

IgG 濃度が 1 g/L 未満の状態が長期間続いている様々な疾患の患者では、高度で再発性の感染症が見られるとの報告がある（Furst, 2009）。エフガルチギモドの臨床試験では、すべての試験を通して、エフガルチギモド投与後の最低 IgG 濃度は 2500～3500 µg/mL であり（2020 年 4 月 6 日データカットオフ）、総 IgG 濃度が 1 g/L 未満となった被験者はいなかった（Section 2.5.3.2）。現在までに得られている AESI データの解析から、エフガルチギモド投与により感染症の発現割合がわずかに増加する可能性があることが示されている。しかしながら、これらの感染症の種類及び重症度は、gMG 患者でよく見られるものと差異はなかった。サイクル別の AESI の発現割合を評価した結果、エフガルチギモドの治療サイクル数の増加に伴い AESI のリスクが低下する傾向が示唆された。

高度の免疫抑制時に発現が予想される種類の感染症は認められなかった。

薬物過敏症及びアナフィラキシー反応の TEAE は認められなかった。IRR の発現割合は低く、ほとんどの IRR はエフガルチギモドを休薬又は投与中止することなく回復した。

ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群とプラセボ群との間で、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び ECG 評価に臨床的に意味のある差は認められなかった。ARGX-113-1705 試験では、臨床検査、バイタルサイン及び ECG 評価で臨床的に重要な異常は確認されなかった。

2020 年 4 月のデータカットオフ日時点で、報告された TEAE とエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性との関連性は認められていない。

2020 年 10 月のデータカットオフ日時点で、エフガルチギモドの安全性プロファイルに対する性別、年齢及び人種の影響は認められていない。

以上の安全性の結果から、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの忍容性は概して高く、また、その安全性プロファイルは良好であり、治療サイクルを繰り返しても安全性プロファイルは一貫していることが示唆された。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で、日本人被験者に対し、エフガルチギモドは高い忍容性と良好な安全性プロファイルを示した。全般的な安全性プロファイルにおいて、日本人被験者と外国人被験者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモドの安全性は全体集団の結果を基に評価可能であると考えられた。

2.5.6.　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1.　治療の背景

2.5.6.1.1.　疾患又は症状

現在の治療環境では、gMG 患者の多くは、治療を受けていながらもその症状は大きく軽減することはなく、長期間にわたって持続する。そして、その症状は gMG 患者の QOL に悪影響を及ぼす（Boldingh, 2015、Twork, 2010）。正常な筋力を維持するために薬物治療を必要とする患者は、gMG 患者の約 90%にのぼる（Grob, 2008、Sanders, 2016）。それにもかかわらず、gMG 患者の 10%～15%は現在利用可能な治療では効果がなく（Silvestri, 2014、Suh, 2013）、また、治療関連疾患を発現する患者は依然として多い。

2.5.6.1.2.　現行の治療

現行の gMG 治療の多くは、重篤な副作用のリスクが大きいことや、患者にとって利便性が低いことから、有用性は高くない（Section 2.5.1.2, 表 2.5.1-1）。gMG 患者にとって最適な治療を提供するためには、新規の作用機序を有する、より安全な新たな治療法が必要であると考える。

エフガルチギモドは、FcRn による IgG のリサイクルを阻害することにより、病因となる IgG 自己抗体を含む IgG を選択的に減少させる。また、エフガルチギモドは、すべての IgG サブタイプを減少させることから、幅広い gMG 患者集団に対して合理的かつ画期的な治療手段となると考える。

2.5.6.2.　ベネフィット

gMG 患者に対して、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回、1 時間かけて静脈内投与する治療サイクルにより投与したとき、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある症状及び QOL の改善が認められ、有効性が証明された。抗 AChR 抗体陽性及び陰性の両方の gMG 患者で、治療効果の発現は早く、その後の治療サイクルでも一貫した MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が繰り返し認められた。

また、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の結果から、エフガルチギモド投与による日本人 gMG 患者の臨床的改善が示唆された。

エフガルチギモドの再治療サイクルは、臨床効果に基づいて開始することとし、これを繰り返した。ARGX-113-1704 試験では、ほとんどの被験者が 8～10 週ごとに治療を受け、ARGX-113-1705 試験では 7～9 週ごとに最大 8 サイクルの治療を受けた。また、ARGX-113-1704 試験では、一部の被験者で長期間持続する臨床効果が認められ、総 IgG 等の PD マーカーの減少が見られなくなった後も臨床効果が持続し、次のサイクルが開始されるまでの期間が延びた。

エフガルチギモドを投与した被験者では、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのいずれでも、大きく改善した被験者が認められた（それぞれ最大 10 点減少及び 10 点以上減少）。また、Cycle 1 に MG-ADL 総スコアが 0 点又は 1 点（MSE）となった被験者が相当な割合で認められた。

臨床試験で、複数サイクルを投与したときの症状の改善に再現性が見られ、さらに一部の被験者で長期間臨床効果が持続したことから、臨床効果に基づいて再治療サイクルを開始するという、個々の患者の症状に合わせた治療アプローチは、有効であることが確認された。

Cycle 2 でも MG-ADL 及び QMG レスポンダーが認められ、効果の再現性が示された。また、Cycle 1 で MG-ADL レスポンダーではなかった被験者に対して再投与の実施を支持する結果が得られた。エフガルチギモドによる治療を継続的に行うことで、各治療サイクルで MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善が認められ、さらに、MG-ADL 総スコアはサイクル数の増加に伴いより大きく改善した。治療サイクルを繰り返しても治療効果は減弱や耐性が生じることなく再現された。

2.5.6.3.　リスク

全体として、エフガルチギモドの安全性に関する知見から、gMG 患者に対してエフガルチギモドの忍容性は高く、予測可能で良好な安全性プロファイルを有することが示唆される。また、エフガルチギモドの臨床試験では、日本人被験者と外国人被験者の全般的な安全性プロファイルに臨床的に問題となる差異は認められなかった。

ARGX-113-1704 試験では、TEAE の発現割合はエフガルチギモド群とプラセボ群でほぼ同様であった。概して TEAE は軽度であり、CTCAE Grade 4 又は 5 の TEAE は認められなかった。また、CTCAE Grade 3 を超える重篤な TEAE は認められなかった。CTCAE Grade 3 の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は治療群間で同様であった。

ARGX-113-1705 試験で認められたエフガルチギモドの安全性プロファイルは、ARGX-113-1704 試験と同様であった。

エフガルチギモドは IgG を一過性かつ選択的に減少させることから、感染症のリスクを増加させる可能性がある。ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも感染症の発現割合がわずかに高かったが、感染症の種類及び重症度は両治療群で同様であった。ARGX-113-1705 試験及び PB2 では、治療サイクルを繰り返すことによる感染症の発現割合の増加は認められなかった。現時点で、日和見感染は報告されていない。感染症の潜在的リスクについて添付文書（案）に記載し、エフガルチギモド投与中は感染症の徴候及び症状について十分に観察を行い、感染症の患者にエフガルチギモドを投与する場合は注意するよう注意喚起することとした。

治療用タンパク質は、抗体又は他の免疫介在性の反応を誘導する可能性があり、投与に伴い、過敏症又はアレルギー反応が起きる可能性がある。エフガルチギモドの臨床試験では、アナフィラキシーや高度の過敏症などの反応は現時点までに認められていない。IRR の発現割合は低く、エフガルチギモドの休薬又は投与中止若しくはその他エフガルチギモドの投与調整に至ったものはなかった。この潜在的リスクについて添付文書（案）に記載し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起することとした。

2.5.6.4.　ベネフィット・リスク評価

現在の治療環境では、gMG 患者の多くは、治療を受けていながらもその症状は大きく軽減することはなく、長期間にわたって持続する。そして、その症状は gMG 患者の QOL に悪影響を及ぼす。現行の gMG 治療は、重篤な副作用のリスクが大きく、また患者にとって利便性が低い（Section 2.5.1.2、表 2.5.1-1）。エフガルチギモドは、gMG の病態生理の中心となる自己抗体を含む IgG を選択的に減少させる新規の作用機序を有する薬剤であり、幅広い gMG 患者に対して有効性を示し、現行の治療法を上回る忍容性が認められていることから、新たな治療選択肢となる。

MG に特異的な 4 種類の評価尺度で一貫して、エフガルチギモド投与による明らかな症状の改善が認められた。エフガルチギモドによる効果の発現は早く、その効果は長期間持続し、また、再治療サイクルを繰り返すことで、その都度同様の効果が得られる。MG-ADL 及

び QMG 総スコアを指標としたエフガルチギモドの治療効果は大きく、MG-ADL 総スコアが 0 点又は 1 点（MSE）となった被験者も相当な割合で認められた。その臨床効果は、適切な治療法が不足している抗 AChR 抗体陰性被験者でも認められた。エフガルチギモドによる治療は、臨床効果に基づいて再治療サイクルの開始を決定することが可能であり、このように個々の患者の症状に基づいて決定される治療方法は、臨床効果が長期間にわたって認められた患者にとって利便性が高い。

概して、エフガルチギモドによる治療の忍容性は高く、安全性プロファイルは gMG 患者に許容可能と考えられる。二重盲検プラセボ対照試験では、安全性データについて、エフガルチギモド群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。エフガルチギモド投与により、高度又は重篤な TEAE の発現割合の増加は認められず、現在までに報告された死亡に関しては、エフガルチギモドとの明らかな関連性は確認できなかった。また、エフガルチギモドの投与中止に至った TEAE の発現件数は少なかった。AESI はそのほとんどが軽度であり、エフガルチギモドを休薬することなく回復した。

以上より、エフガルチギモド治療による成人 gMG 患者に対するベネフィットはリスクを上回ると判断した。

2.5.7.　参考文献

Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.

BeatMG: Phase II Trial of Rituximab in Myasthenia Gravis. NCT02110706. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02110706?view=results. Updated March 6, 2020. Accessed September 25, 2020.

Behin A, Le Panse R. New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis. J Neuromuscul Dis. 2018;5(3):265-277.

Benatar M, Howard JF Jr, Barohn R, Wolfe GI, Cutter G. Learning from the past: reflections on recently completed myasthenia gravis trials. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):5-13.

Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis - results from population based cohorts. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:115.

Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:99-106.

Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve. 2016;54(6):1015-1022.

Cao Y, Jusko WJ. Survey of monoclonal antibody disposition in man utilizing a minimal physiologically-based pharmacokinetic model. J Pharmcokinet Pharmacodyn. 2014;41(6):571-580.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.

Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervásio OL, Reddel SW, Phillips WD. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. J Physiol. 2010;588(17):3217-3229.

Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116(11):2843-2854.

Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. N Engl J Med. 1978;298(20):1116-1122.

Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1982;307(13):769-775.

Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:326-332.

Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? Semin Arthritis Rheum. 2009;39(1):18-29.

Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275.

Ghetie V, Hubbard JG, Kim JK, Tsen MF, Lee Y, Ward ES. Abnormally short serum half-lives of IgG in beta 2-microglobulin-deficient mice. Eur J Immunol. 1996;26(3):690-696.

Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-268. [2016a]

Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581. [2016b]

Gilhus NE. Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis? Lancet Neurol. 2017;16(12):947-948.

Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.

Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149.

Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005224.

Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7(3):365-368.

Jacob S. Myasthenia gravis—a review of current therapeutic options. Eur Neurol Rev. 2018;13(2):86-92. [2018b]

Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23.

Jordan A, Freimer M. Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1727.

Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population—based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-708.

Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve. 2014;49(5):661-665.

Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2004;29(4):484-505.

Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.

Lee I, Kaminski HJ, Xin H, Cutter G. Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry. Muscle Nerve. 2018;58:90-98.

Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis. Brain. 2008;131(7):1940-1952.

Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30.

Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-160.

McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol. 2004;55(4):580-584.

Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):CD006986.

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM. MG Composite and MG-QOL15 study group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.

Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5(1):84-91.

Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology. 2021;96(3):114-122.

Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. Muscle Nerve. 2009;39(3):328-332.

Ovacik M, Lin K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. Clin Transl Sci. 2018;11(6):540-552.

Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol. 1984;15(3):291-298.

Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. Clin Exp Immunol. 1987;67(1):82-88.

Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-588.

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Lipton RB. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology. 2008;71(6):400-406.

Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-425.

Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-89.

Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-16.

Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-383.

Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. J Clin Invest. 2013;123(12):5190-5202.

Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014;175(3):408-418.

Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15(4):167-178.

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010;17(7):893-902.

Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. Yale J Biol Med. 2013;86(2):255-260.

Sun Q, Seo S, Zvada S, Liu C, Reynolds K. Does hepatic impairment affect the exposure of monoclonal antibodies? Clin Pharmacol Ther. 2020;107(5):1256-1262.

Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The association of British neurologists' myasthenia gravis guidelines. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-169.

Suzuki S, Murai H, Imai T, et.al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol. 2014;14:142.

Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1993;681:539-551.

Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. Int J Nephrol. 2012;2012:481520.

Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.

Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.

Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.

Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-1489.

World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). 2001. (internet) Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf. Accessed March 17, 2021.

Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis [published correction appears in J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1180]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(9):970-977.

献血ヴェノグロブリン添付文書.日本血液製剤機構. 2021 年 1 月改訂(第 38 版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/580842_6343428A1050_2_24. Accessed March 17, 2021.

ソリリス添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2020 年 12 月改訂(第 2 版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/870056_6399424A1023_1_16. Accessed March 17, 2021.

難病情報センター. 重症筋無力症（指定難病 11）. 2020. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/120. Accessed March 17, 2021.

難病情報センター.平成 30 年度末現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別衛生行政報告例. 2019. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf. Accessed March 17, 2021.

日本神経学会.「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂. (internet) Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg.html. Accessed March 17, 2021.