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）

2.7.2　臨床薬理の概要

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 7
2.7.2. 臨床薬理の概要 9
2.7.2.1. 背景及び概観 9
2.7.2.1.1. 臨床薬理学的及び有効性を評価した試験の概観 10
2.7.2.1.2. 解析方法 12
2.7.2.1.2.1. 生体試料分析法及び測定対象 12
2.7.2.1.2.2. 薬物動態解析 13
2.7.2.1.2.3. 母集団薬物動態／薬力学解析 13
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1. 薬物動態 13
2.7.2.2.1.1. 健康被験者での薬物動態 14
2.7.2.2.1.2. 全身型重症筋無力症患者での薬物動態 16
2.7.2.2.2. 薬力学 18
2.7.2.2.2.1. 健康被験者における薬力学 19
2.7.2.2.2.2. 全身型重症筋無力症患者における薬力学 22
2.7.2.2.3. 母集団薬物動態／薬力学解析 25
2.7.2.2.3.1. 健康被験者における母集団薬物動態／薬力学モデル 26
2.7.2.2.3.2. 全身型重症筋無力症患者における母集団薬物動態／薬力学モデル（第 II 相） 26
2.7.2.2.3.3. 全身型重症筋無力症患者における母集団薬物動態／薬力学モデル（第 III 相） 29
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1. エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学の日本人と外国人の類似性 33
2.7.2.3.1.1. 日本人と外国人の薬物動態の比較 34
2.7.2.3.1.2. 日本人と外国人の薬力学の比較 39
2.7.2.3.1.3. 結論 47
2.7.2.3.2. 用量比例性 48
2.7.2.3.3. 蓄積性と時間依存性 49
2.7.2.3.4. 投与時間 50
2.7.2.3.5. 健康被験者と全身型重症筋無力症患者の類似性 50
2.7.2.3.6. 個体間変動 53
2.7.2.3.7. 内因性要因 54
2.7.2.3.7.1. 体重 54
2.7.2.3.7.2. 年齢 54

2.7.2.3.7.3.　性別.....54
2.7.2.3.7.4.　人種及び民族.....55
2.7.2.3.7.5.　腎機能障害.....55
2.7.2.3.7.6.　肝機能障害.....56
2.7.2.3.7.7.　抗 AChR 抗体陽性／陰性.....56
2.7.2.3.8.　外因性要因（薬物間相互作用）.....56
2.7.2.3.8.1.　エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学に対する併用薬の影響.....56
2.7.2.3.8.2.　併用薬の薬物動態及び薬力学に対するエフガルチギモドの影響.....57
2.7.2.3.9.　用法・用量の妥当性.....58
2.7.2.4.　特別な試験.....60
2.7.2.4.1.　免疫原性.....60
2.7.2.4.2.　QT 間隔に対する影響評価.....60
2.7.2.5.　付録.....62
2.7.2.6.　参考文献.....76

表目次

表 2.7.2-1　健康被験者を対象とした薬物動態、薬力学及び免疫原性評価の概要.....11
表 2.7.2-2　全身型重症筋無力症患者を対象とした薬物動態、薬力学及び免疫原性評価の概要.....12
表 2.7.2-3　エフガルチギモドを 2 時間かけて単回静脈内投与したときのエフガルチギモドの薬物動態パラメータの要約.....15
表 2.7.2-4　全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモド薬物動態パラメータの要約.....17
表 2.7.2-5　サイクル別エフガルチギモド薬物動態パラメータの要約.....18
表 2.7.2-6　健康被験者にエフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の総 IgG パラメータの要約.....20
表 2.7.2-7　母集団薬物動態最終モデルパラメータ推定値.....30
表 2.7.2-8　母集団総 IgG／抗 AChR 抗体最終モデルパラメータ推定値.....33
表 2.7.2-9　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモドの薬物動態パラメータ.....36
表 2.7.2-10　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの総 IgG 及び IgG サブタイプの平均変化率（抗 AChR 抗体陽性被験者、Week 4）.....41
表 2.7.2-11　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの抗 AChR 抗体の平均変化率（抗 AChR 抗体陽性被験者、Week 4）.....44
表 2.7.2-12　パワーモデルで評価したエフガルチギモド薬物動態の用量比例性.....48
表 2.7.2-13　エフガルチギモド単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ.....62
表 2.7.2-14　エフガルチギモド反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ.....63
表 2.7.2-15　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の総 IgG の最大減少.....65
表 2.7.2-16　gMG 患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の抗 AChR 抗体の最大減少.....67
表 2.7.2-17　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG1 の最大減少.....68
表 2.7.2-18　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG2 の最大減少.....70
表 2.7.2-19　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG3 の最大減少.....72
表 2.7.2-20　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG4 の最大減少.....74

図目次

図 2.7.2-1　健康被験者にエフガルチギモドを 2 時間かけて単回静脈内投与したときのエフガルチギモド平均血清中濃度－時間推移 14
図 2.7.2-2　全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモドの平均血清中濃度－時間推移 16
図 2.7.2-3　健康被験者における投与群別の総 IgG のベースラインからの平均変化率 21
図 2.7.2-4　サイクル別試験開始時ベースラインからの総 IgG 変化率推移（平均値±SE）：抗 AChR 抗体陽性被験者（A）及び全被験者（B） 23
図 2.7.2-5　サイクル別試験開始時ベースラインからの抗 AChR 抗体変化率推移（抗 AChR 抗体陽性被験者） 24
図 2.7.2-6　母集団薬物動態／薬力学モデルの概要 26
図 2.7.2-7　エフガルチギモド 5、10 及び 20 mg/kg 又はプラセボを週 1 回計 4 回静脈内投与したときの総 IgG 減少率のシミュレーション 28
図 2.7.2-8　MG-ADL レスポンダーの割合（%）のシミュレーション 29
図 2.7.2-9　体重が $AUC_{0\text{-}168h}$ に及ぼす影響 31
図 2.7.2-10　軽度腎機能障害が $AUC_{0\text{-}168h}$ に及ぼす影響 32
図 2.7.2-11　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモド平均血清中濃度推移（平均値±SD） 35
図 2.7.2-12　母集団予測値で補正した Visual Predictive Checks：血清中エフガルチギモド濃度（実測値）と最終モデルから推定した予測区間（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1、日本人） 37
図 2.7.2-13　母集団薬物動態最終モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の推定 C_{trough}（A）及び $AUC_{0\text{-}168h}$（B）の分布（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1） 38
図 2.7.2-14　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの血清中総 IgG の平均変化率推移：抗 AChR 抗体陽性被験者（A）及び全被験者（B） 40
図 2.7.2-15　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの血清中総 IgG 最大変化率の分布：抗 AChR 抗体陽性被験者（A）及び全被験者（B） 42
図 2.7.2-16　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの抗 AChR 抗体の平均変化率推移（抗 AChR 抗体陽性被験者） 43
図 2.7.2-17　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別血清中抗 AChR 抗体の試験開始時ベースラインからの最大変化率の分布（抗 AChR 抗体陽性被験者） 44
図 2.7.2-18　母集団予測値で補正した Visual Predictive Checks：血清中総 IgG 濃度（実測値）と最終モデルから推定した予測区間（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1、日本人） 45
図 2.7.2-19　母集団薬物動態／総 IgG 最終モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の推定血清中総 IgG 最大減少率の分布（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1） 46
図 2.7.2-20　日本人及び外国人のサイクル別血清中総 IgG 及び抗 AChR 抗体の試験開始時ベースラインからの平均変化率推移（抗 AChR 抗体陽性被験者、ARGX-113-1704 試験） 47
図 2.7.2-21　サイクル別 MG-ADL 総スコアの変化量及び総 IgG 及び抗 AChR 抗体の変化率（抗 AChR 抗体陽性被験者） 50

図 2.7.2-22　健康被験者と全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモド平均血清中濃度推移 51
図 2.7.2-23　健康被験者及び全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の総 IgG のベースラインからの平均変化率推移.....52
図 2.7.2-24　健康被験者及び全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の平均総 IgG 濃度推移.....53

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	---
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
C_{trough}	serum concentration observed prior to start of infusion	血清中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	half-maximal effective concentration (potency)	50%有効濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E_{max}	maximal effect	最大効果
Fc	crystallized fragment	---
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	免疫グロブリン
IVIg	intravenous immunoglobulins	免疫グロブリン大量静注療法
k_{in}	synthesis rate	合成速度
k_{out}	degradation rate	分解速度
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living	---
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
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{Emax}	time of maximal effect	最大効果到達時間
t_{max}	time of maximum observed concentration	最高血清中濃度到達時間
V1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V2/3	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2.　臨床薬理の概要

2.7.2.1.　背景及び概観

全身型重症筋無力症（gMG）（Gilhus, 2019、Carr, 2010、Grob, 2008）は希少な慢性の自己免疫性神経筋接合部疾患で、衰弱や潜在的に生命を脅かす筋力低下の原因となることが知られている（Grob, 2008、Jacob, 2018a）。その発症には免疫グロブリン（Ig）G を主体とする病原性自己抗体が介在する（Behin, 2018、Rødgaard, 1987、Hoch, 2001、Shen, 2013）。

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）は胎児性 Fc 受容体（FcRn）の天然リガンドであるヒト IgG1 の Fc フラグメントであり、FcRn への親和性を向上させるよう設計された FcRn のアンタゴニストである。エフガルチギモドは、内因性 IgG と FcRn の結合を拮抗阻害することで、内因性 IgG のリサイクルを妨げ、その分解を促進する（Ulrichts, 2018、Vaccaro, 2005）。

エフガルチギモドを静脈内投与したときの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性は、健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR 及び Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR）、gMG 患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験（それぞれ Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR 及び Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）で評価した。また、エフガルチギモドの PD 及び免疫原性は実施中の非盲検継続投与試験でも、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に ARGX-113-1704 試験から ARGX-113-1705 試験に移行した被験者のデータカットオフ日（2020 年 4 月 6 日）までに得られたデータに基づいて評価した（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1）。

ARGX-113-1702 試験では、エフガルチギモドを皮下投与したときの PK、PD 及び免疫原性を評価したが、エフガルチギモド皮下投与製剤は本申請対象ではない。

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。

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。エフガルチギモドは投与後、ヒト抗体と同様、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、チトクローム P450（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。PK 及び PD の観点からエフガルチギモドと他の抗体医薬品との潜在的な薬物間相互作用を検討するため、非臨床データも含めて評価した。また、母集団共変量解析により、非ステロイド性免疫抑制剤（NSID）やステロイドとの併用投与による影響を検討した。

同様に、腎機能障害又は肝機能障害を対象とした特別な試験は実施していない。エフガルチギモドの分子量は約 54000 であり、その分子量から糸球体濾過を受ける境界に位置する薬剤と考えられる。母集団 PK／PD モデルを用いた共変量解析により腎機能及び肝機能の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。

エフガルチギモドが高分子であること及び非臨床試験でエフガルチギモドが QT 間隔に影響を与えることを示唆するデータ得られていないこと踏まえると、エフガルチギモドが QT 間隔に影響を与える可能性は低いと考えられることから単独の QT/QTc 評価試験は実施していない（Section 2.7.2.4.2）。

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。

2.7.2.1.1.　臨床薬理学的及び有効性を評価した試験の概観

エフガルチギモドの臨床薬理学的評価は、健康被験者及び gMG 患者を対象とした試験のデータに基づいて行った。健康被験者を対象とした試験（ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験）及び gMG 患者を対象とした試験（ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）のデザイン及び目的の概観は Module 2.5, Section 2.5.1.5 に示す。

PK、PD 及び免疫原性評価の概要及び検体採取の詳細を、健康被験者を対象とした試験は表 2.7.2-1、gMG 患者を対象とした試験は表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-1　健康被験者を対象とした薬物動態、薬力学及び免疫原性評価の概要

Study	**ARGX-113-1501**	**ARGX-113-1702**
Design	Double-blinded, placebo-controlled	Open-label
Study Population	Healthy subjects	Healthy subjects
Dosage and administration	Efgartigimod IV or matched placebo infused over 2 hours SAD (4 active, 2 placebo subjects per cohort)[a]: Cohort 1: 0.2 mg/kg Cohort 2: 2.0 mg/kg Cohort 3: 10 mg/kg Cohort 4: 25 mg/kg Cohort 5: 50 mg/kg MAD (6 active, 2 placebo subjects per cohort): Cohort 7: 10 mg/kg q4d (6 infusions) Cohort 8: 25 mg/kg q7d (4 infusions)[b] Cohort 9: 10 mg/kg q7d (4 infusions) Cohort 10: 25 mg/kg q7d (4 infusions)	Treatment A (n=8): Single dose of efgartigimod IV 10 mg/kg infused over 2 hours Treatment B (n=8)[c]: Single dose of efgartigimod SC 10 mg/kg Treatment C (n=16)[c]: Efgartigimod IV 20 mg/kg 2-hour infused on day 1 and day 4; followed by efgartigimod SC 300 mg q7d for 8 weeks starting on day 8; stratified based on weight at screening to subsets C1 (n=8; 50-70 kg) or C2 (n=8; 80-100 kg) Treatment D (n=8): Efgartigimod IV 10 mg/kg q7d infused over 1 hour q7d (4 infusions)
PK Assessments (serum/urine)	SAD: Blood samples at predose and at the end of infusion (2 h) up to 28 days postdose; urine collected up to 72 hours postdose MAD: Blood samples at predose and at the end of each infusion (2 h), during the dosing interval of 4 or 7 days and up to 28 days after the last infusion	Treatment A: Blood samples at predose and at 1 h, at the end of infusion (2 h) up to 42 days postdose Treatment C: Blood samples at predose and at end of infusion (2 h) on days 1 and 4. Predose on day 8[c] Treatment D: Blood samples at predose and the end of infusion (1 h) on days 1, 8, 15 and 22 and up to 42 days after 4th infusion
PD Assessments (serum)	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE and IgM[d] SAD: At predose and at the end of infusion (2 h) up to 28 days postdose MAD: At each infusion at predose and at the end of infusion (2 h) with dense sampling during each dosing interval and up to 56 days after the last infusion	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA and IgM[d] Treatment A: At predose and up to 56 days postdose Treatment C: At predose on days 1, 4 and 8[c] Treatment D: At predose on days 1, 8, 15 and 22 and up to 56 days after 4th infusion
Immunogenicity (serum)	SAD: At predose and on day 5 up to 28 days postdose MAD: At predose on days 1, 5, 9, 13, 17 and 21 (for q4d) or on days 1, 8, 15 and 22 (for q7d) and up to 28 days after the last infusion	Treatment A: At predose and on day 8 up to 56 days postdose Treatment C: At predose on days 1 and 8[c] Treatment D: At predose on days 1, 8, 15 and 22 and up to 56 days after 4th infusion

Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; MAD=multiple ascending dose; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SAD=single ascending dose; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous

[a] No subjects were enrolled in the optional cohort 6.

[b] Dosing in the original 25 mg/kg q7d MAD cohort (cohort 8) was discontinued due to an SAE of hyperventilation that occurred after a subject in this cohort received a single dose of efgartigimod. The event was determined to be unrelated to efgartigimod and a new cohort (cohort 10) was initiated (Module 2.7.4, Table 38).

[c] The PK and PD of efgartigimod after SC administration are not discussed as the SC formulation of efgartigimod is not subject of this application.

[d] Evaluation of IgA, IgD, IgE, or IgM are discussed in Module 2.7.4, Section 2.7.4.3.1.

表 2.7.2-2　全身型重症筋無力症患者を対象とした薬物動態、薬力学及び免疫原性評価の概要

Study	**ARGX-113-1602 (Phase 2)**	**ARGX-113-1704 (Phase 3)**	**ARGX-113-1705 (Phase 3)**
Design	Double-blinded, placebo-controlled	Double-blinded, placebo-controlled	Open-label extension of ARGX-113-1704
Study Population	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive or seronegative)	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive or seronegative)
Dosage and administration	Efgartigimod IV 10 mg/kg (n=12) or matched placebo (n=12) IV infusions over 2 hours in one treatment cycle of 4 infusions at weekly intervals (q7d for 4 infusions)	Efgartigimod IV 10 mg/kg or matched placebo IV infusions over 1 hour in treatment cycles of 4 infusions at weekly intervals (q7d for 4 infusions) Re-treatment/subsequent cycles of 4 infusions at weekly intervals initiated based on clinical response	Efgartigimod IV 10 mg/kg IV infusions over 1 hour in treatment cycles of 4 infusions at weekly intervals (q7d for 4 infusions) Re-treatment/subsequent cycles of 4 infusions at weekly intervals initiated based on clinical response
PK Assessments (serum)	At predose and within 30 min after the end of infusion on days 1, 8, 15 and 22 and up to 28 days after the 4th infusion[a]	At predose and within 1 hour after the end of infusion on days 1, 8, 15 and 22 and up to 14 days after 4th infusion of each cycle and at EoS/ED[b]	No PK samples taken
PD Assessments (serum)	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM and AChR-Ab[c] At predose on days 1, 8, 15 and 22, and up to 56 days after the 4th infusion[a]	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, AChR-Ab and anti-MuSK antibodies[d] At predose on days 1, 8, 15 and 22 and up to 35 days after the 4th infusion of each cycle, every 2 weeks in the inter treatment cycle period, at each unscheduled visit and at EoS/ED	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, AChR-Ab and anti-MuSK antibodies[d,e] At predose on days 1, 8, 15 and 22 and up to 30 days after the 4th infusion of each cycle, every 30 days in the inter treatment cycle period, at each unscheduled visit and at the end-of-part A/ED
Immunogenicity (serum)	At predose and on days 1, 15 and 22 and up to 56 days after 4th infusion	At predose on days 1 and 22 and at 14 and 35 days after 4th infusion of first cycle At predose on day 1 and 35 days after 4th infusion in subsequent cycles, at each unscheduled visit and at EoS/ED	At predose on days 1 and 22 of each cycle and at the end-of-part A/ED

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; ED=early discontinuation; EoS=end of study; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; gMG=generalized myasthenia gravis; MuSK= muscle-specific receptor tyrosine kinase; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; q7d=every 7 days

[a] Optional visits including assessments for PK and PD were scheduled at 4 days after each infusion (ie, on days 5, 12, 19 and 26).

[b] For Japanese patients, in each cycle additional PK samples were taken at 48 and 96 hours after the first and fourth infusion.

[c] Evaluation of IgA, IgD, IgE, or IgM are discussed in (Module 2.7.4, Section 2.7.4.3.2.1).

[d] AChR-Ab were measured in AChR-Ab seropositive patients only. Anti-MuSK antibodies were measured in MuSK-Ab seropositive patients only.

[e] IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, AChR-Ab and anti-MuSK antibodies data of study ARGX-113-1705 are not included in the interim analysis in this submission.

2.7.2.1.2.　解析方法

2.7.2.1.2.1. 生体試料分析法及び測定対象

血清中及び尿中のエフガルチギモドの分析法は、Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.1 に示す。尿中エフガルチギモドの PK は ARGX-113-1501 試験のみで評価した。

PD マーカーである総 IgG、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）、IgA、IgD、IgE、IgM、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体及び抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体の分析法は、Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.2 に示す。総 IgG 及び IgG サブタイプ濃度は、すべての臨床試験で評価した。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、一部の試験ではその他のアイソタイプである IgA、IgD、IgE 及び IgM 濃度も測定した（Module 2.7.4 でその評価について考察した）。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）濃度も測定した。

免疫原性は 3 段階の段階的方法で評価した。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（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）では、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。アッセイの詳細は Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.3 に示す。

2.7.2.1.2.2.　薬物動態解析

PK パラメータはノンコンパートメント解析により推定した。また、ARGX-113-1501 試験では、総 IgG に関する PD パラメータをノンコンパートメント解析により推定した。これらの解析は実際の検体採取時刻を用いて実施した。PK 及び PD パラメータの算出方法、統計学的比較手法のほか、データの一覧、PK 及び PD データの要約統計量等の算出方法については、個々の治験総括報告書に記載する。

2.7.2.1.2.3.　母集団薬物動態／薬力学解析

母集団 PK 及び母集団 PK／PD モデルを用いた解析はエフガルチギモドの臨床開発全般で実施された。これらのモデリング解析から得られた情報を開発過程での意思決定、用法・用量推定及び提案している添付文書作成に利用した。

第 III 相試験の用法・用量を推定するために、エフガルチギモド 10 mg/kg 週 1 回計 4 回静脈内投与を含めて曝露－反応解析を実施した。曝露－有効性反応解析では、総 IgG 及び疾患スコアである Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアの減少を指標として検討した。

人口統計学的特性［体重、body mass index（BMI）、年齢、性別、人種］、ADA、腎機能及び肝機能マーカー、並びに併用薬がエフガルチギモドの PK 及び PD に及ぼす影響について第 III 相試験データで最適化した母集団 PK／PD モデルを用いた共変量解析で検討した。

第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験データを用いた母集団 PK／PD モデル解析方法に関する詳細は、個々の母集団 PK／PD モデル報告書に示す（Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 17 039 及び 20 004）。

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1.　薬物動態

エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与したときのエフガルチギモドの主な PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14 に要約する。

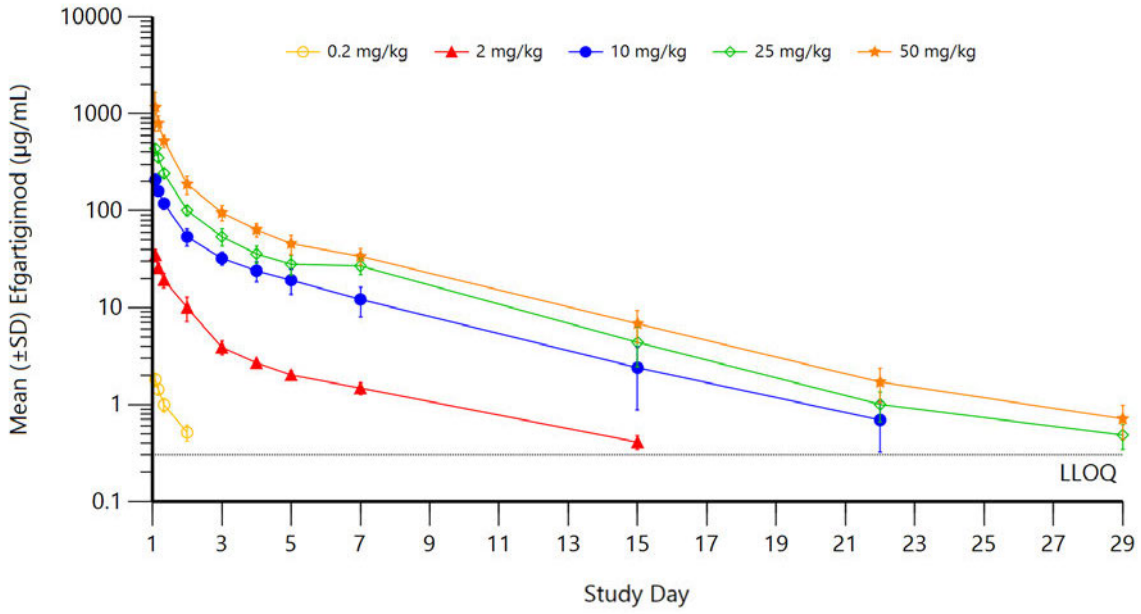
2.7.2.2.1.1. 健康被験者での薬物動態

2.7.2.2.1.1.1. 第 I 相 ARGX-113-1501 試験

健康被験者にエフガルチギモド 0.2、2.0、10、25 及び 50 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、2 時間の投与終了時点で最高血清中濃度（C_{max}）に到達後、短時間の分布相の後、消失相が現れる特徴的な濃度推移が認められた。10～50 mg/kg の用量範囲では、用量を 5 倍にしたときの C_{max} は 5.6 倍であり概ね用量比に比例した増加であった。一方、0.2～10 mg/kg の用量範囲では、用量を 50 倍にしたときの C_{max} は 115 倍であり用量比以上の増加を示した。2.0～50 mg/kg の用量範囲内で用量を 25 倍にしたときの投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は 23.5 倍であり概ね用量比に比例した増加が認められた（表 2.7.2-3）。

エフガルチギモドの消失半減期（$t_{1/2}$）は、2.0～50 mg/kg の用量で 85.1～104 時間（3.5～4.3 日）であり、0.2 mg/kg を投与したときの $t_{1/2}$ は 140 時間（5.8 日）と、より長かった。ただし、0.2 mg/kg の用量では、投与開始後 48 時間の時点で血清中濃度は定量下限（LLOQ）を下回ったため、0.2 mg/kg 投与時の消失相は十分に捉えられなかったと考えられる（図 2.7.2-1）。

図 2.7.2-1　健康被験者にエフガルチギモドを 2 時間かけて単回静脈内投与したときのエフガルチギモド平均血清中濃度－時間推移



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.1
LLOQ=lower limit of quantitation; SD=standard deviation

表 2.7.2-3　エフガルチギモドを 2 時間かけて単回静脈内投与したときのエフガルチギモドの薬物動態パラメータの要約

	Single Dose of IV Efgartigimod (2-h Infusion)				
	0.2 mg/kg (N=4)	**2.0 mg/kg (N=4)**	**10 mg/kg (N=4)**	**25 mg/kg (N=4)**	**50 mg/kg (N=4)**
C_{max} (µg/mL)	1.81 (0.285)	34.8 (5.13)	209 (27.9)	436 (47.4)	1175 (493)
t_{max} (h)	2.0 (2.0-2.1)	2.0 (2.0-2.0)	2.1 (2.0-2.3)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-4.0)
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	103 (126)	936 (54.0)	6770 (1520)	12763 (2087)	23340 (3013)
AUC_{inf} (µg·h/mL)	*NA*	998 (58.8)	6818 (1523)	12826 (2103)	23435 (3038)
$t_{1/2}$ (h)	140 (109)[a]	104 (7.88)	85.1 (7.50)	89.7 (2.33)	91.3 (4.84)
CL (L/h)	*NA*	0.142 (0.0196)	0.122 (0.0268)	0.153 (0.0209)	0.163 (0.0241)
V_z (L)	*NA*	21.4 (3.33)	14.8 (2.03)	19.8 (2.28)	21.4 (2.29)
Ae_{0-72h} (%dose)	0.00 (*NA*)	0.00 (*NA*)	0.0124 (0.101)	0.0238 (0.0140)	0.0845 (0.0178)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.2 and Table 14.2.2.4
Ae_{0-72h}=fraction of the dose excreted in urine from time zero to 72 hours postdose; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time zero up to last quantifiable concentration; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; IV=intravenous; N=number of patients; NA=not assessable; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_z=volume of distribution
Note:　Values are arithmetic means (SD) except median (min-max) for t_{max}.
[a] Most likely the elimination phase was not fully characterized, as the serum concentrations fell below the lower limit quantitation as of 48 hours after the start of infusion.

反復漸増投与では、すべての投与群で初回投与後のエフガルチギモドの PK プロファイルは、単回投与時と同様であった。4 日に 1 回、21 日間、及び 7 日に 1 回、22 日間反復投与後にエフガルチギモドの蓄積は認められず、蓄積係数の幾何平均値は 0.814～1.26 であった。最終投与日（すなわち、反復投与後）の PK プロファイルは初回投与後と類似していた。

エフガルチギモドの PK に関する個体間変動は小さく、C_{max} 及び AUC の%変動係数（CV）はそれぞれ 9.05%～28.1%及び 5.94%～27.3%であった（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.2）。

エフガルチギモドを 0.2 及び 2.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 72 時間までにエフガルチギモドは尿中に検出されなかった。これよりも高用量では、エフガルチギモドの尿中排泄は投与した量の 0.1%未満であった（表 2.7.2-3）。

2.7.2.2.1.1.2.　第 I 相 ARGX-113-1702 試験

エフガルチギモド 10 mg/kg を単回静脈内投与（治療群 A）したとき、投与終了時に最高濃度に到達し、C_{max} の平均値（標準偏差）は 206（55.5） µg/mL であった。AUC_{0-inf} の平均値（標準偏差）は 6340（1060） µg·h/mL であり、$t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 78.7（16.9）時間（3.3 日）と推定された。

治療群 C では治療計画の一部として、被験者（体重 50～70 kg と 80～100 kg の 2 群）にエフガルチギモド 20 mg/kg を Day 1 と Day 4 に 2 回静脈内投与した。Day 1 及び Day 4 の投与終了時に得られた C_{max} の平均値（標準偏差）は、体重 50～70 kg の被験者でそれぞれ 380

（66.5）及び 392（63.4） μg/mL、体重 80～100 kg の被験者でそれぞれ 365（26.5）及び 390（53.4） μg/mL であった。体重 50～70 kg の被験者及び体重 80～100 kg の被験者をあわせた Day 1 及び Day 4 の C_{max} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 372（49.5）及び 391（56.6） μg/mL であった。

治療群 D では、エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回計 4 回静脈内投与（投与時間 1 時間）した。最終静脈内投与後（Day 22）の C_{max} の平均値（標準偏差）は 188（30.2） μg/mL、t_{max} の中央値（最小値～最大値）は 2.00（1.02～2.00）時間であった。投与 1 時間後（投与終了時）及び 2 時間後の血清中濃度は概ね同程度であった。最終投与後の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の平均値（標準偏差）は 10.2（3.41） μg/mL、$t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 82.1（7.59）時間であった（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14.2.4）。

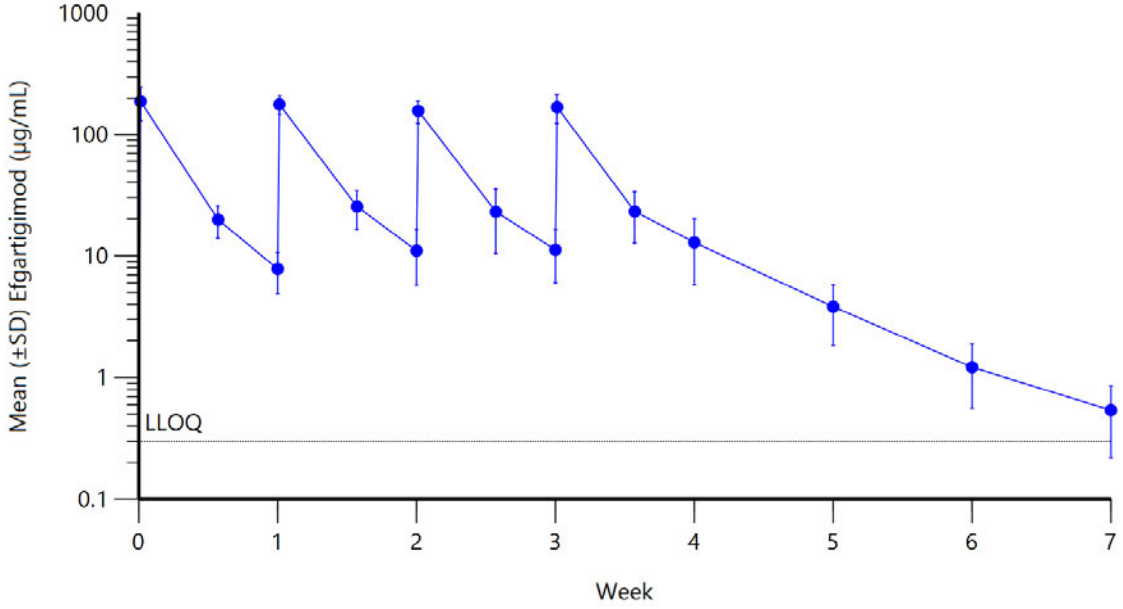
2.7.2.2.1.2. 全身型重症筋無力症患者での薬物動態

2.7.2.2.1.2.1. 第 II 相 ARGX-113-1602 試験

エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与（投与時間 2 時間）したとき、エフガルチギモドの血清中濃度は検体採取スケジュール期間を通じて定量可能であり、投与後その濃度は低下し、2 相性の推移を示した（図 2.7.2-2）。

Day 1～Day 22 までの $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は一定であり、反復投与後のエフガルチギモドの蓄積は認められなかった。$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の平均値の範囲は、それぞれ 8284～9036 μg·h/mL 及び 157～187 μg/mL であった。$AUC_{0\text{-}168h}$ に基づく蓄積係数は 0.965 であった。各投与後の t_{max} の中央値は 2 時間投与の終了時点であった。Day 22 の最終投与後、見かけの $t_{1/2}$ は 117 時間（4.9 日）であった（表 2.7.2-4）。一方、反復投与後に顕著な蓄積が認められないことを踏まえると、曝露に影響するような $t_{1/2}$ はこれよりも短いと考えられる。

図 2.7.2-2　全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモドの平均血清中濃度－時間推移



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.1
LLOQ=lower limit of quantitation; SD=standard deviation
Note:　Doses were administered at week 0 (day1), week 1 (day 8), week 2 (day 15) and week 3 (day 22).

表 2.7.2-4　全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモド薬物動態パラメータの要約

	4 Weekly Infusions of Efgartigimod IV 10 mg/kg (2-h Infusion) (N=12)			
	1st Infusion (week 0)	2nd Infusion (week 1)	3rd Infusion (week 2)	4th Infusion (week 3)
C_{trough} (µg/mL)	*NA*	7.82 (2.92)	11.1 (5.37)	11.2 (5.22)
C_{max} (µg/mL)	187 (58.0)	177 (32.2)	157 (33.2)	168 (43.7)
t_{max} (h)	2.44 (2.08-2.58)	2.50 (2.08-2.50)	2.50 (2.07-2.50)	2.46 (2.08-2.67)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	8930 (3127)	9036 (2337)	8557 (2558)	8284 (2784)
$t_{1/2}$ (h)	*NA*	*NA*	*NA*	117 (18.8)
R_{ac}	*NA*	*NA*	*NA*	0.965 (0.265)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.2
$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero up to 168h; C_{max}=maximum observed concentration; C_{trough}=serum concentration observed prior to start of infusion; IV=intravenous; N=number of patients; NA=not assessable; SD=standard deviation; R_{ac}=accumulation ratio based on $AUC_{0\text{-}168\ h}$; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}
Note:　Values are arithmetic means (SD) except median (min-max) for t_{max}.

2.7.2.2.1.2.2.　第 III 相 ARGX-113-1704 試験

Cycle 1 及び Cycle 2 では、それぞれ約 80 名及び 60 名の被験者がエフガルチギモド 10 mg/kg 週 1 回計 4 回の静脈内投与を受けた。投与終了時に最高濃度に到達し、Cycle 1 及び Cycle 2 を通じて、投与後の C_{max} の平均値は一定であり、その範囲は 221～253 µg/mL であった。平均 C_{trough} も Cycle 1 及び Cycle 2 を通じて一定であり、その範囲は 10.4～13.9 µg/mL であった。エフガルチギモドの蓄積は少なく、C_{max} に基づく蓄積係数の平均値（標準偏差）は Cycle 1 及び Cycle 2 でそれぞれ 1.78（5.39）及び 1.20（1.10）であった（表 2.7.2-5）。すべての被験者及びサイクルにおいて、血清中濃度は 4 回目の投与 2 週間後（規定の最終時点）まで定量可能であった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.7.1）。

Cycle 3 の治療を受けた被験者は 7 名のみであった。Cycle 3 の初回投与後の C_{max} の平均値は 226 µg/mL、その後の投与では 2 回目、3 回目、4 回目の投与後にそれぞれ 174 µg/mL、145 µg/mL、153 µg/mL であり、見かけ上低下していた。Cycle 3 での蓄積係数の平均値（標準偏差）は 0.692（0.110）であった（表 2.7.2-5）。なお、Cycle 3 では被験者数が少なかったことから、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2-5　サイクル別エフガルチギモド薬物動態パラメータの要約

	4 Weekly Infusions of Efgartigimod IV 10 mg/kg (1-h Infusion)			
	Cycle 1			
	1st Infusion (week 0)	**2nd Infusion (week 1)**	**3rd Infusion (week 2)**	**4th Infusion (week 3)**
C_{trough} (µg/mL)	*NA*	13.9 (28.3)$^{n=82}$	12.9 (6.47)$^{n=80}$	12.8 (6.25)$^{n=81}$
C_{max} (µg/mL)	242 (230)$^{n=80}$	235 (73.6)$^{n=81}$	234 (76.2)$^{n=80}$	253 (196)$^{n=80}$
R_{ac}	*NA*	*NA*	*NA*	1.78 (5.39)$^{n=77}$
	Cycle 2			
	1st Infusion (week 0)	**2nd Infusion (week 1)**	**3rd Infusion (week 2)**	**4th Infusion (week 3)**
C_{trough} (µg/mL)	*NA*	10.4 (4.30)$^{n=63}$	12.3 (6.36)$^{n=61}$	12.9 (6.88)$^{n=60}$
C_{max} (µg/mL)	221 (64.6)$^{n=62}$	232 (58.5)$^{n=63}$	242 (91.5)$^{n=61}$	246 (189)$^{n=60}$
R_{ac}	*NA*	*NA*	*NA*	1.20 (1.10)$^{n=59}$
	Cycle 3			
	1st Infusion (week 0)	**2nd Infusion (week 1)**	**3rd Infusion (week 2)**	**4th Infusion (week 3)**
C_{trough} (µg/mL)	*NA*	36.4 (69.9)$^{n=6}$	7.13 (2.91)$^{n=4}$	7.52 (1.25)$^{n=5}$
C_{max} (µg/mL)	226 (21.2)$^{n=7}$	174 (113)$^{n=5}$	145 (19.7)$^{n=5}$	153 (24.5)$^{n=5}$
R_{ac}	*NA*	*NA*	*NA*	0.692 (0.110)$^{n=5}$

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.7.3
C_{max}=maximum observed concentration; C_{trough}=serum concentration observed prior to start of infusion at week 1, week 2 and week 3; IV=intravenous; n=number of observations; NA=not assessable; R_{ac}=accumulation ratio based on C_{max}; SD= standard deviation
Note:　Values are arithmetic means (SD).

抗 AChR 抗体陽性／陰性被験者の比較

Cycle 1 及び Cycle 2 では抗 AChR 抗体陰性被験者の評価可能な PK データはそれぞれ 18 名及び 12 名から得られた。Cycle 1 では、投与後の C_{max} 及び C_{trough} の平均値は、抗 AChR 抗体陰性被験者と抗 AChR 抗体陽性被験者で同程度であったが、Cycle 2 では両パラメータの平均値は抗 AChR 抗体陰性被験者で抗 AChR 抗体陽性被験者よりもわずかに高値であった。Cycle 2 の C_{max} の平均値（標準偏差）は抗 AChR 抗体陰性被験者で 266（66.6）～352（109） µg/mL、抗 AChR 抗体陽性被験者で 210（59.8）～231（198） µg/mL であった。C_{trough} の平均値（標準偏差）は抗 AChR 抗体陰性被験者で 13.6（5.30）～15.1（7.49） µg/mL、抗 AChR 抗体陽性被験者で 9.65（3.70）～12.3（6.69） µg/mL であった。エフガルチギモドの蓄積は両群で同程度であり、その程度は低かった。ただし、抗 AChR 抗体陰性被験者の数は抗 AChR 抗体陽性被験者数よりも少なく、一部の評価項目については個体間変動が大きかった点に留意する必要があり、これらの結果の解釈には注意が必要である。

2.7.2.2.2.　薬力学

エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与したときの総 IgG 及びそのサブタイプの平均減少の最大値をそれぞれ表 2.7.2-15、表 2.7.2-17～表 2.7.2-20 に要約する。また、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抗 AChR 抗体の平均減少の最大値を表 2.7.2-16 に要約する。

2.7.2.2.2.1. 健康被験者における薬力学

2.7.2.2.2.1.1. 第 I 相 ARGX-113-1501 試験

エフガルチギモド 2.0～50 mg/kg を単回静脈内投与したとき、用量 2 mg/kg では投与後 96～336 時間に、これよりも高用量では投与後 48 時間から最終検体採取時点（投与後 672 時間）まで、プラセボ投与と比較して血清中総 IgG の減少が認められた。検討した最低用量のエフガルチギモド 0.2 mg/kg では、総 IgG の減少は認められなかった。

エフガルチギモド 2.0、10、25、又は 50 mg/kg を単回投与したとき、総 IgG のベースラインからの最大減少率（最大効果）（E_{max}）は、それぞれ 23.5%、55.0%、62.8%及び 53.1%であった。ベースラインの総 IgG の平均値（標準誤差）にはばらつきが見られ、2.0、10、25 及び 50 mg/kg 投与でそれぞれ 8903（1948）、10910（1419）、7043（1565）及び 6663（1083） µg/mL であり、平均減少率が最大となった時点での総 IgG はそれぞれ 6540（793）、5128（635）、2728（426）及び 3015（296） µg/mL であった（表 2.7.2-15）。10～50 mg/kg の用量範囲で E_{max} に統計学的に有意な差は認められなかったことから、10 mg/kg 投与により最大効果が得られると考えられた（表 2.7.2-6）。

E_{max} に到達する時間（t_{Emax}）の中央値は 170～419 時間であり、用量間に有意差は認められなかった。総 IgG の減少効果は長時間にわたって持続し、投与後 672 時間の総 IgG は、ベースラインと比較して 10、25 及び 50 mg/kg 投与でそれぞれ 46.7%、46.8%及び 33.5%減少した（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.2）。

IgG の各サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の減少推移は概ね類似していたが、IgG4 の減少の程度が他のサブタイプと比較しやや小さかった（表 2.7.2-17～表 2.7.2-20）。

表 2.7.2-6　健康被験者にエフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の総 IgG パラメータの要約

Treatment	n	Baseline (μg/mL)	E_{max} (%)	t_{Emax} (h)
Single dose				
0.2 mg/kg	4	6013 (710)	9.4 (3.88)	170 (2.0-504)
2.0 mg/kg	4	8903 (1948)	23.5 (5.80)	240 (96-336)
10 mg/kg	4	10910 (1419)	55.0 (3.69)	419 (144-505)
25 mg/kg	4	7043 (1565)	62.8 (3.23)	240 (144-504)
50 mg/kg	4	6663 (1083)	53.1 (3.96)	336 (336-336)
Multiple dose				
10 mg/kg q4d	5	9094 (996)	77.5 (2.18)	528 (392-552)
10 mg/kg q7d	6	8705 (1013)	69.4 (3.14)	624 (168-649)
25 mg/kg q7d	6	10792 (2545)	73.9 (1.85)	564 (240-649)

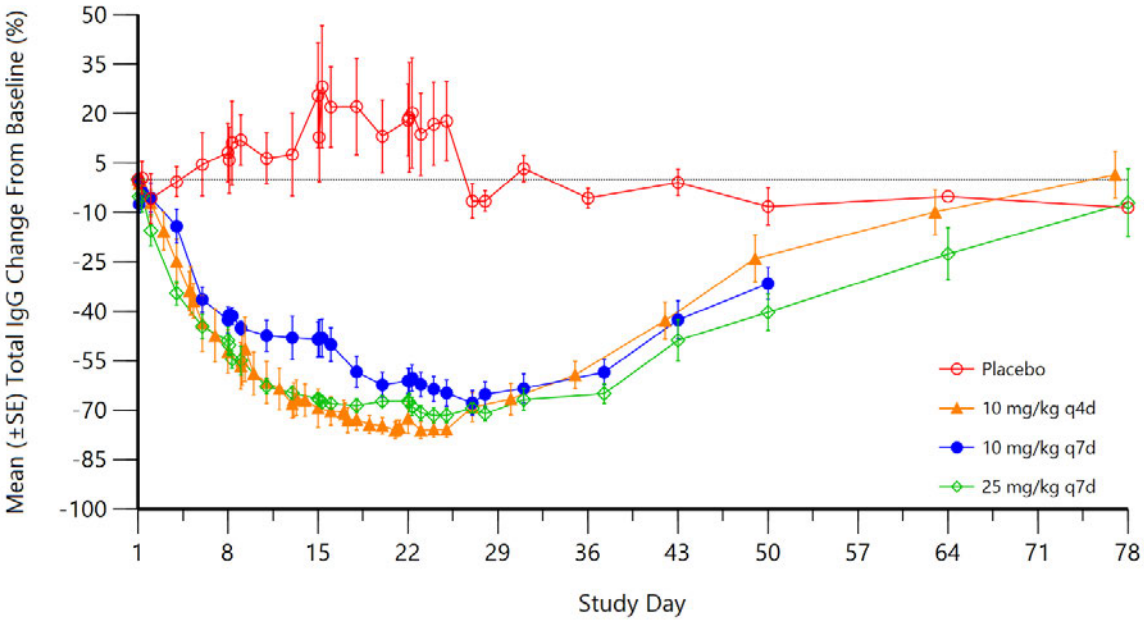
Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.3 and Table 14.2.3.3.1
E_{max}=maximal % reduction from baseline in total IgG; Ig=immunoglobulin; n=number of observations; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$; t_{Emax}=time of E_{max}
Note:　E_{max} values are arithmetic means (SE) of the individual maximal % reduction from baseline in total IgG, t_{Emax} are median (min-max).

エフガルチギモド 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 回反復静脈内投与したとき、総 IgG は初回投与後 24 時間から減少し始め、すべてのコホートで、その減少は最終投与後 1 週間で最大となった。E_{max} の平均値の範囲は 69.4%～77.5%、t_{Emax} の中央値は 528～624 時間（22～26 日）であった（表 2.7.2-6）。その後、総 IgG は最終投与から 21 日後に減少率 50%未満まで、56 日後にはベースライン値まで上昇し、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。10 mg/kg と 25 mg/kg ともに、単回投与よりも反復投与で総 IgG の減少が増強された（図 2.7.2-3）。

検討した用法・用量の間に E_{max} の統計学的有意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 を 7 日に 1 回投与で総 IgG 減少に対する効果は最大に達していると考えられた。ベースラインの総 IgG の平均値（標準誤差）は 10 mg/kg を 4 日に 1 回、10 mg/kg を 7 日に 1 回及び 25 mg/kg を 7 日に 1 回投与でそれぞれ 9094（996）、8705（1013）及び 10792（2545） μg/mL、平均減少率が最大となった時点の総 IgG はそれぞれ 2190（362）、2777（405）及び 2928（658） μg/mL であった（表 2.7.2-15）。

IgG の各サブタイプについても同様の結果が得られたが、IgG4 の減少率はやや小さかった（表 2.7.2-17～表 2.7.2-20）。

図 2.7.2-3　健康被験者における投与群別の総 IgG のベースラインからの平均変化率



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.2
Ig=immunoglobulin; n=number of patients; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$

2.7.2.2.2.1.2.　第 I 相 ARGX-113-1702 試験

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）したとき（治療群 A）、総 IgG のベースラインからの平均減少率の最大値（標準誤差）は 44.6（2.46）%であり、投与後 192 時間（Day 9）で最大減少に達した。ベースライン及び Day 9 の総 IgG の平均値（標準誤差）は、それぞれ 11511（1511）及び 6496（990） µg/mL であった（表 2.7.2-15）。Day 57（試験終了時）の総 IgG はベースライン値に戻っていた（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3）。

エフガルチギモド 20 mg/kg（治療群 C）の 2 回目の静脈内投与後 4 日の Day 8 における、総 IgG のベースラインからの平均減少率（標準誤差）は 55.5（1.62）%であった。ベースライン時及び Day 8 の総 IgG の平均値（標準誤差）はそれぞれ 11328（725）及び 5075（433） µg/mL であった。体重群別の Day 8 での総 IgG の減少率は、体重 50～70 kg 群で 54.9（2.90）%、体重 80～100 kg 群で 56.1（1.65）%であった（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-4）。

エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与（投与時間 1 時間）したとき（治療群 D）、総 IgG のベースラインからの減少は Day 27（最終投与後 5 日）に最大に達し、その時点での平均減少率（標準誤差）は 71.2（1.20）%であった。ベースライン時及び Day 27 の総 IgG の平均値（標準誤差）はそれぞれ 10795（1047）及び 3046（342） µg/mL であった。Day 78（試験終了時、最終投与後 56 日）の総 IgG はベースライン値に戻っていた（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-5）。

IgG サブタイプについても同様の結果が得られたが、IgG4 の減少率はやや小さかった（表 2.7.2-17～表 2.7.2-20）。

2.7.2.2.2.2. 全身型重症筋無力症患者における薬力学

2.7.2.2.2.2.1. 第 II 相 ARGX-113-1602 試験

総 IgG 及び IgG サブタイプ

エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与（投与時間 2 時間）したとき、エフガルチギモドの各投与後に総 IgG は減少し、その平均減少率（標準誤差）は Week 4（最終投与後 7 日）に 70.7（2.70）%と最大となった。ベースライン時及び減少率が最大となった Week 4 での総 IgG の平均値（標準誤差）は、それぞれ 10591（1466）及び 2980（497） µg/mL であった（表 2.7.2-15）。プラセボ群では総 IgG のベースラインからの明らかな変化は認められなかった。IgG サブタイプについても同様の結果が得られたが、IgG4 の減少率がやや小さかった（表 2.7.2-17～表 2.7.2-20）。

抗 AChR 抗体

2 種類の自己抗体（バインディング抗 AChR 抗体及びブロッキング抗 AChR 抗体）を測定した。バインディング抗 AChR 抗体は AChR に結合することが可能なすべての抗体を表し、ブロッキング抗 AChR 抗体は AChR とその競合的アンタゴニストである α-bungarotoxin との結合を阻害する抗体を表す。

エフガルチギモドの各投与後にバインディング抗 AChR 抗体は減少し、ベースラインからの平均変化率（標準誤差）は Week 3（最終投与時）に 52.3（7.60）%と最大となった。ベースライン及び最大減少が認められた Week 3 のバインディング抗 AChR 抗体の平均値（標準誤差）は、それぞれ 21.5（9.21）及び 7.72（3.28） nmol/L であった。プラセボ群ではベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1）。

総 IgG と比較するとバインディング抗 AChR 抗体の減少の程度はやや小さく、ばらつきも大きいものの、バインディング抗 AChR 抗体の減少推移は総 IgG の減少と同様の推移を示した。バインディング抗 AChR 抗体濃度測定法の感度が総 IgG 濃度測定法の感度より低いため、バインディング抗 AChR 抗体濃度の減少が過小評価された可能性がある。バインディング抗 AChR 抗体濃度は、複数の測定時点で LLOQ 未満であり、LLOQ 以下の濃度を LLOQ として取り扱い、要約統計量を算出したことから、バインディング抗 AChR 抗体に対するエフガルチギモドの薬力学的効果を過小評価している可能性がある。

ブロッキング抗 AChR 抗体についても同様の傾向が認められたが、その減少率はやや小さかった。ブロッキング抗 AChR 抗体の減少は Week 5 に最大に達し、平均減少率の最大値（標準誤差）は 13.8（1.28）%であった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1）。

2.7.2.2.2.2.2. 第 III 相 ARGX-113-1704 試験

総 IgG 及び IgG サブタイプ

抗 AChR 抗体陽性被験者での総 IgG の試験開始時ベースラインからの平均変化率の経時的推移を図 2.7.2-4 に示す。Cycle 1 ではエフガルチギモドの各投与後に抗 AChR 抗体陽性被験者の総 IgG は減少し、そのベースラインからの平均減少率（標準誤差）は Week 4（最終投与後 1 週間）に 61.3（0.92）%と最大に達した。総 IgG は Week 12（最終投与後 9 週間）までにベースライン値（ベースラインから 10%未満の減少）に戻った。ベースライン及び Week 4 の最大減少時の総 IgG の平均値（標準誤差）は、それぞれ 8345（312）及び 3230（139） µg/mL であった（表 2.7.2-15）。全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）でも同様の結果が得られた（図 2.7.2-4）。プラセボ群では、総 IgG にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

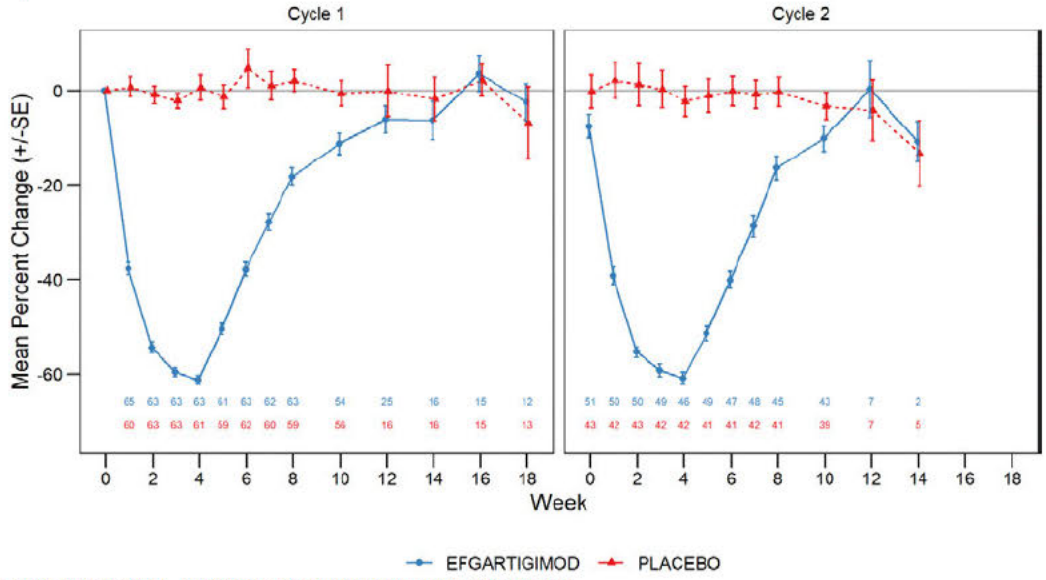
Cycle 2 の総 IgG 減少の経時的推移及びその程度は、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者ともに Cycle 1 と同程度であった。抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 2 での試験開始時ベースラインからの平均減少率は Week 4 に 60.9%と最大に達した。

IgG サブタイプについては、総 IgG と同様の傾向が認められたが、IgG4 の減少率はやや小さかった（表 2.7.2-17～表 2.7.2-20）。Cycle 間や抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者集団間で明確な差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1）。

最初の 8 週間の治療サイクルが完了すると、その後の治療サイクルは臨床効果に基づいて開始されたため、Week 10 以降の観察数は減少した。

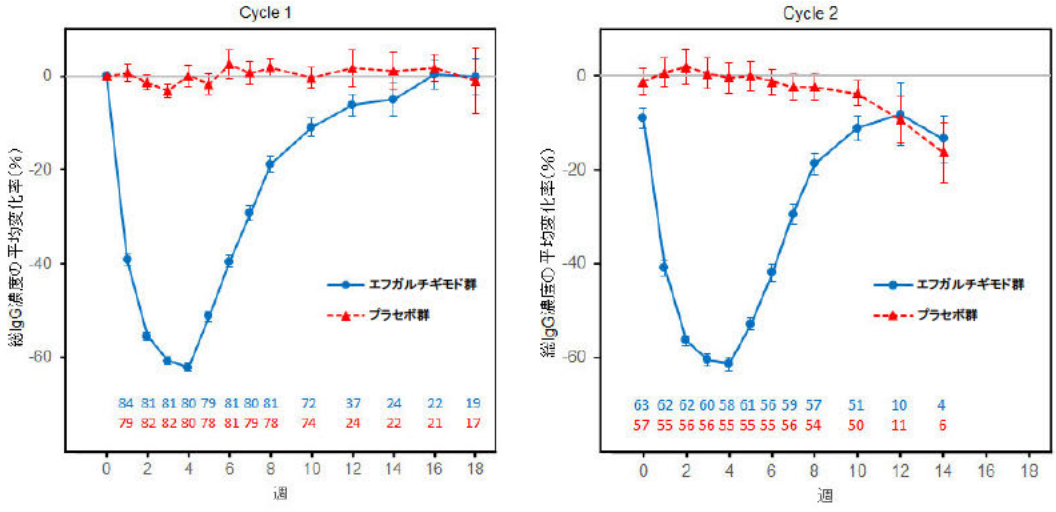
図 2.7.2-4　サイクル別試験開始時ベースラインからの総 IgG 変化率推移（平均値±SE）：抗 AChR 抗体陽性被験者（A）及び全被験者（B）

（A）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1
AChR=acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin; SE=standard error
Note:　Cycle 3 not shown as only data for less than 10 patients (in both treatment groups) was available.

（B）



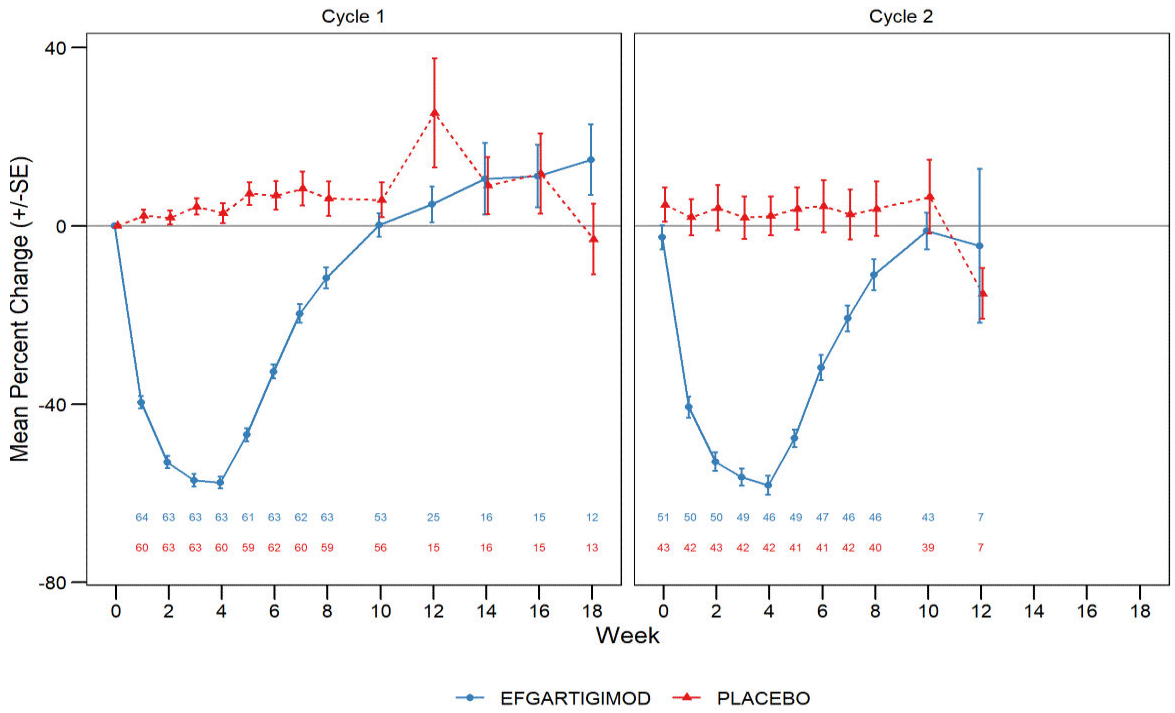
抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体の減少は総 IgG の減少と同様の時間推移を示した。抗 AChR 抗体の試験開始時ベースラインからの平均変化率の経時的推移を図 2.7.2-5 に示す。Cycle 1 では、エフガルチギモドの各投与後に抗 AChR 抗体は減少し、そのベースラインからの平均減少率（標準誤差）は Week 4（最終投与後 1 週間）に 57.6（1.30）%と最大に達した。抗 AChR 抗体は Week 10（最終投与後 7 週間）までにベースライン（ベースラインから 10%未満の減少）に戻った。試験開始時ベースライン及び最大減少が認められた Week 4 の抗 AChR 抗体の平均値（標準誤差）は、それぞれ 64.9（13.4）及び 27.9（6.03） nmol/L であった。プラセボ群では、抗 AChR 抗体にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

Cycle 2 の抗 AChR 抗体減少の経時的推移及びその程度は、Cycle 1 と同様であった。Cycle 2 での試験開始時ベースラインからの平均減少率は Week 4 に 58.2%と最大に達した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.9.2）。

最初の 8 週間の治療サイクルを完了すると、その後のサイクルは臨床効果に基づいて開始されたため、Week 10 以降の観察数は減少した。

図 2.7.2-5　サイクル別試験開始時ベースラインからの抗 AChR 抗体変化率推移（抗 AChR 抗体陽性被験者）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.9.2
AChR=acetylcholine receptor; SE=standard error
Note:　Cycle 3 not shown as only data for less than 10 patients (in both treatment groups) was available.

抗 MuSK 抗体

本試験には抗 MuSK 抗体陽性被験者は 6 名のみが組み入れられ、プラセボ又はエフガルチギモド群に均等にランダムに割り付けられた。エフガルチギモド投与を受けた 3 名のうち 1 名のみで抗 MuSK 抗体の明らかな減少傾向が認められ、その最大減少率は Cycle 1 及び Cycle 2 でそれぞれ Week 3 に認められた 63.6%及び 57.5%であった。別の 1 名は抗 MuSK 抗体濃度に明確な経時的傾向が認められず、残りの 1 名はエフガルチギモド投与後の報告された

すべての時点で抗 MuSK 抗体濃度が LLOQ 未満であった。得られたデータが少ないことから、抗 MuSK 抗体に対するエフガルチギモドの効果について結論を導くことはできないと考えられた（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Listing 16.2.6.8）。

2.7.2.2.2.3.　第 III 相 ARGX-113-1705 試験（中間解析 1）

実施中の非盲検継続投与試験である ARGX-113-1705 試験での PD の評価は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに先行の ARGX-113-1704 試験から ARGX-113-1705 試験に移行した被験者から 2020 年 4 月 6 日のカットオフ日までに得られた中間データに基づいている。この試験における PD 評価用検体採取スケジュールは、先行する ARGX-113-1704 試験よりも採取頻度が少なく、各投与サイクルの Week 4 と Week 5 にその検体採取はなかった。なお、Week 4 は ARGX-113-1704 試験で総 IgG の平均減少率が最大であった時点である。また、ARGX-113-1705 試験の中間解析に、IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体は含まれない。

ARGX-113-1705 試験では、抗 AChR 抗体陽性被験者において、Cycle 1 の総 IgG のベースラインからの平均減少率（標準誤差）は Week 3 に 55.7（1.22）%と最大に達した。サイクルベースライン及び最大減少が認められた Week 3 の総 IgG の平均値（標準誤差）は、それぞれ 7491（233）及び 3282（136） µg/mL であった。Week 3 で認められた総 IgG の平均減少率は、先行する ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド群であった被験者とプラセボ群であった被験者で同程度であった。また、総 IgG の減少率は異なるサイクルで一定であった。

抗 AChR 抗体陰性被験者においても同様の結果が得られた。Cycle 1 での総 IgG の平均減少率の最大値（標準誤差）は 60.1（1.80）%であった。サイクルベースライン及び最大減少が認められた Week 3 の総 IgG の平均値（標準誤差）は、それぞれ 6877（271）及び 2704（139） µg/mL であった。また、総 IgG の減少率は異なるサイクルで一定であった（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1, Table 14.2.3.1.1）。

2.7.2.2.3.　母集団薬物動態／薬力学解析

第 III 相試験で用いる用法・用量を推定するために、母集団 PK／PD モデル解析及びシミュレーションを実施した。健康被験者を対象とした第 I 相単回及び反復用量漸増試験（ARGX-113-1501 試験）の PK 及び PD データを用いて母集団 PK／PD モデルを構築した（Section 2.7.2.2.3.1）。続いて、gMG 患者を対象とした第 II 相試験（ARGX-113-1602 試験）から得られた PK 及び PD（総 IgG、IgG1、及び抗 AChR 抗体を含む）並びに疾患アウトカムスコアである MG-ADL 総スコアデータを用いて、母集団 PK／PD モデルを拡張した。また、このエフガルチギモド濃度及び抗 AChR 抗体と MG-ADL 総スコアを関連付けるモデルを用いて、臨床試験シミュレーションを実施した（Section 2.7.2.2.3.2）。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモドの PK を説明するために、ARGX-113-1704 試験から得られたデータを用いて上述の gMG 患者の母集団 PK モデルを最適化した。このモデルを用いて、選択された共変量によりエフガルチギモドの PK の変動を説明可能か評価した。また、ARGX-113-1705 試験に組み入れられた被験者のエフガルチギモドの PK 予測にもこのモデルを使用した。同様に、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験での総 IgG に対するエフガルチギモドの効果、並びに ARGX-113-1704 試験での抗 AChR 抗体に対するエフガルチギモドの効果を明らかにするために、ARGX-113-1704 試験から得られたデータを用いてこれまでに構築した母集団 PK／PD モデルであらかじめ設定したモデルパラメータを最適化すると共に、選択された共変量が観察された総 IgG に対するパラメータの変動を説明できるか評価した。さらに、エフガルチギモドの PK 及び総 IgG に対する効果に民族（日本人又は外国人）が影響を及ぼすか検討した（Section 2.7.2.2.3.3）。

2.7.2.2.3.1. 健康被験者における母集団薬物動態／薬力学モデル

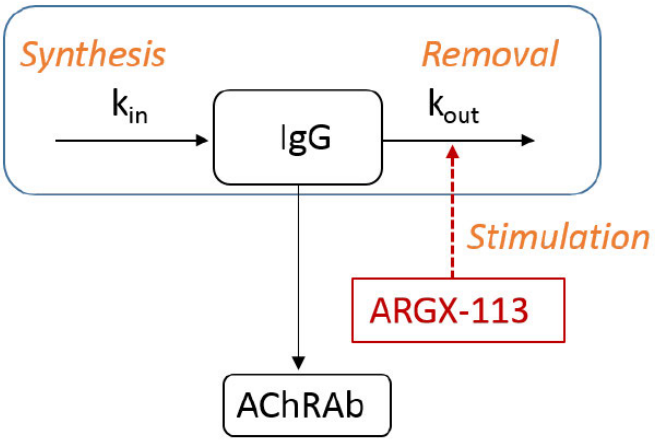
第 I 相単回及び反復用量漸増試験である ARGX-113-1501 試験データを用いて、健康被験者での母集団 PK／PD モデルを構築した。健康被験者でのエフガルチギモド濃度推移を記述する母集団 PK モデルとして、分布容積が等しい 2 つの末梢コンパートメント（V2 = V3）を仮定した線形 3-コンパートメントモデルが選択された。このモデルはエフガルチギモドを単回漸増投与（0.2、2.0、10、25、50 mg/kg）及び反復漸増投与（10 mg/kg を 4 日に 1 回計 6 回投与、10 mg/kg 及び 25 mg/kg を 7 日に 1 回計 4 回投与）したときのエフガルチギモドの血清中濃度－時間推移を適切に記述できた。さらに、母集団 PK パラメータについて精度の高い推定値が得られ、個体間変動も算出された。

母集団 PK／PD モデルでは、エフガルチギモドによる IgG 分解速度（k_{out}）の促進を記述する間接反応モデルを選択した（図 2.7.2-6）。このモデルは、エフガルチギモドが FcRn への結合を介して IgG のリサイクルを阻害し、その結果として IgG の分解を促進させるエフガルチギモドの作用機序を反映している。エフガルチギモドの IgG に対する効果に飽和が認められたことから、本モデルでは PK／PD の関係を定量的に記述するために E_{max} モデルを選択した。エフガルチギモドは IgG 合成速度（k_{in}）に影響を与えないことから、IgG 濃度は一定の濃度までしか低下しないモデルとした。IgG のベースライン値とエフガルチギモドの効果（50%有効濃度）（EC_{50}）に個体間変動が認められ、それらは対数正規分布に従った。残余誤差の推定には比例誤差モデルを用いた。なお、総 IgG と IgG1 の構造モデル及び確率論的モデルは同一ではあるものの、エフガルチギモド投与後に観察された減少効果を説明するために別々にパラメータを推定した（Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 17 039）。

2.7.2.2.3.2. 全身型重症筋無力症患者における母集団薬物動態／薬力学モデル（第 II 相）

第 II 相 ARGX-113-1602 試験に組み入れられた被験者のエフガルチギモド PK を説明するために、ARGX-113-1602 試験データを用いて健康被験者で構築した上記の母集団 PK モデルをさらに拡張した。この試験では、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（投与時間 2 時間）した。gMG 患者でのクリアランス（CL）が健康被験者より 12%小さかったことによる曝露量のわずかな違いが認められたものの、このモデルから健康被験者と gMG 患者の PK プロファイルは、非常に類似していることが示された。

図 2.7.2-6　母集団薬物動態／薬力学モデルの概要



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 17 039, Figure 6
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; ARGX-113=efgartigimod; Ig=immunoglobulin; k_{in}=synthesis rate; k_{out}=degradation rate

Note: Schematic representation of the indirect response turnover model, in which efgartigimod stimulates the degradation rate of either total IgG. Subsequently, the suppression in total IgG is directly linked to the suppression of either the binding AChR-Ab or the blocking AChR-Ab.

母集団 PK モデルと同様に、gMG 患者を対象とした第 II 相 ARGX-113-1602 試験データを用いて母集団 PK／PD モデルを拡張した。このモデルから、IgG（総 IgG 及び IgG1）の減少推移は健康被験者と gMG 患者で同様であることが示唆された。Hill 係数は 1.01 と推定されたため、Hill 係数は 1 に固定した。ARGX-113-1501 試験では複数の用量を健康被験者に単回及び反復投与したのに対して、ARGX-113-1602 試験では 10 mg/kg の 1 用量のみを投与した。そのため、ARGX-113-1602 試験のみのデータを用いて E_{max} と EC_{50} を同時に推定することは困難であった。そこで、総 IgG の減少推移が健康被験者と gMG 患者で類似していることから、本モデルでの E_{max} は健康被験者から得られた値に固定した。固定効果パラメータはいずれも高い精度（%CV <23%）で推定された。

さらに、上述のモデルを抗 AChR 抗体の減少と総 IgG の減少を関連付けるように拡張し、以下の式で定義した。

$$AChR\text{-}Ab[t] = baseline_{AChR\text{-}Ab} \cdot \left(\frac{IgG[t]}{baseline_{IgG}}\right)^{\alpha}$$

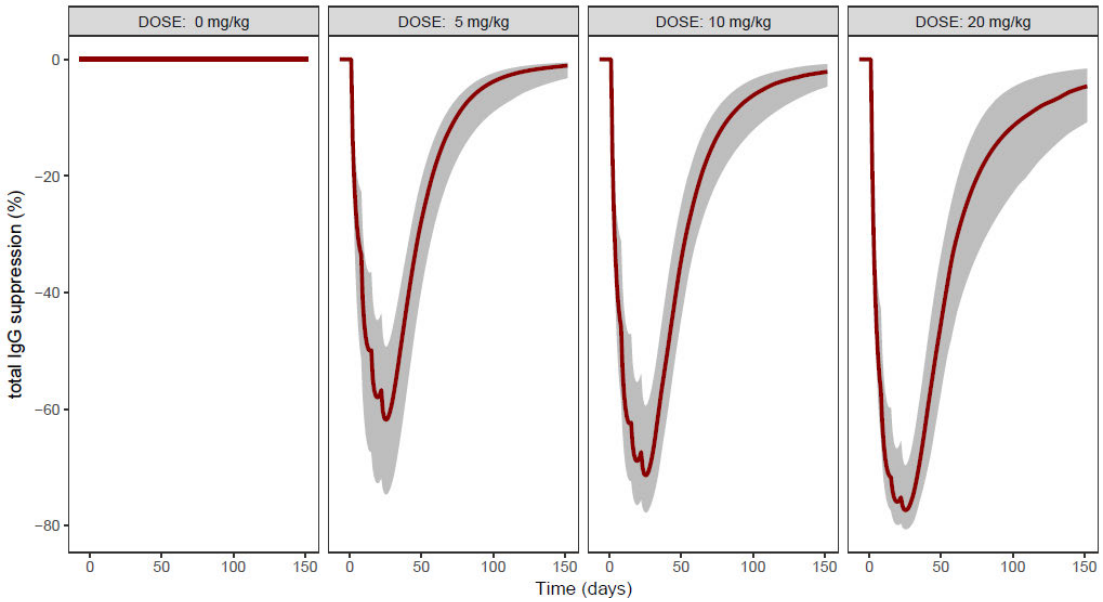
ここで、AChR-Ab[t]（時間 t での抗 AChR 抗体濃度）は、$baseline_{AChR\text{-}Ab}$（ベースラインの抗 AChR 抗体濃度）、$baseline_{IgG}$（ベースラインの総 IgG）に対する IgG[t]（時間 t の総 IgG）の比及びスケーリングパラメータ（α）の関数である。バインディング抗 AChR 抗体濃度を指標としたときのスケーリングパラメータ α はおよそ 0.8 と推定され、エフガルチギモドのバインディング抗 AChR 抗体に対する減少効果は総 IgG の減少効果を下回ることが示唆された。バインディング抗 AChR 抗体のベースライン値及びスケーリングパラメータに対する個体間変動の分散を推定し、残余誤差の推定には比例誤差モデルを用いた。

臨床試験シミュレーション

抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率と MG-ADL 総スコアの減少でみた臨床効果の関係を記述した母集団 PK／PD／臨床効果モデルを第 III 相試験の用法・用量を推定するための臨床試験シミュレーションに使用した。構築したモデルは 3 種類の用量（エフガルチギモド 5、10、20 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与）による総 IgG 及び MG-ADL 総スコアへの効果のシミュレーションに用いた。

エフガルチギモド 5、10、又は 20 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与した試験（各用量 60 名の患者を含む）についてシミュレーションを行った。総 IgG のベースラインからの減少率に用量依存的傾向が認められ、総 IgG の最大減少率の中央値（5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値）は、エフガルチギモド 5、10 及び 20 mg/kg の投与でそれぞれ 62%（49%、75%）、71%（59%、78%）及び 77%（70%、81%）であった（図 2.7.2-7）。抗 AChR 抗体の減少率についても同様に用量に応じて大きくなる傾向が認められた。抗 AChR 抗体の最大減少率の用量間の差は、5 mg/kg と 10 mg/kg の間で 10 mg/kg と 20 mg/kg の間の差よりも大きかった。

図 2.7.2-7　エフガルチギモド 5、10 及び 20 mg/kg 又はプラセボを週 1 回計 4 回静脈内投与したときの総 IgG 減少率のシミュレーション

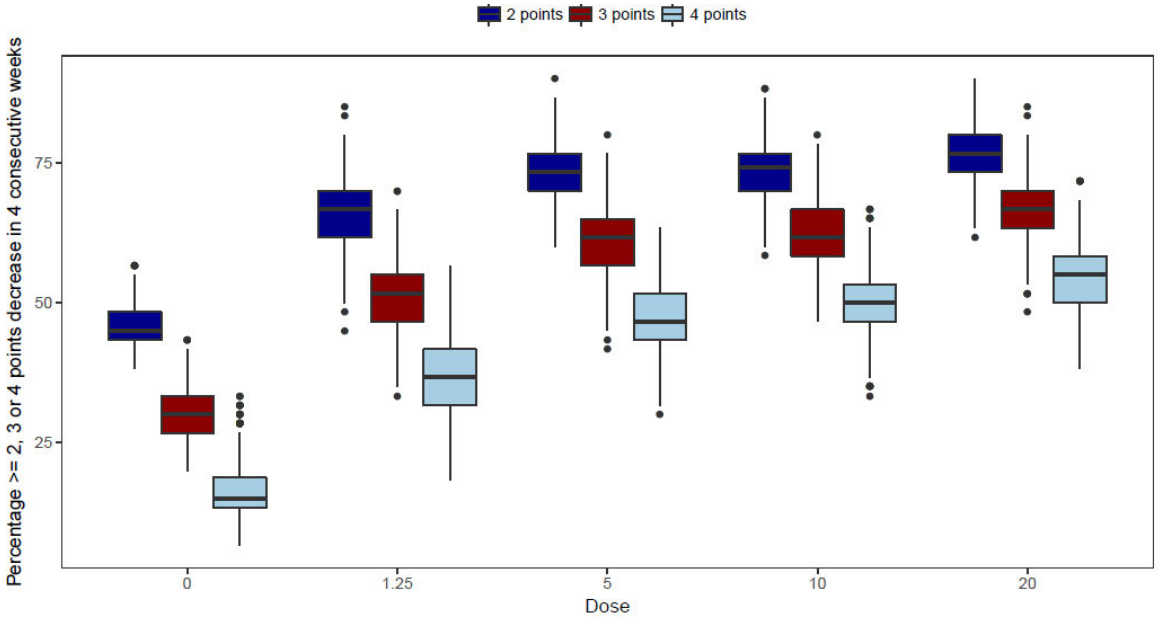


Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 17 039, Figure 7.7:23
Ig=immunoglobulin
Note :　Grey area: 5th and 95th percentiles of the simulated profile; red solid line: median prediction

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化（絶対値）に関して、シミュレーションを行った。個々のシミュレーションの変動が大きかったことから、500 回のシミュレーション結果を集計し、MG-ADL レスポンダーの割合を評価した。MG-ADL レスポンダーは、MG-ADL 総スコアが治験薬最終投与時の 1 週間後までにベースラインから 2 点以上減少し、その減少が、以後連続する 4 週間維持された患者と定義した。Day 1、8、15 及び 22 に週 1 回計 4 回投与する用法で、Day 8±1、15±1、22±1、29±2、36±1、43±1 及び 50±1 の MG-ADL 総スコアのシミュレーションを実施した。このほかに 2 種類のレスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインと比較して 3 点以上又は 4 点以上減少した患者と定義）についても同様の評価をした。初回のシミュレーションでは 5、10 及び 20 mg/kg の用量間の差が小さかったため、用量反応を確認するため用量 1.25 mg/kg を追加した。

臨床試験シミュレーションから、1.25 mg/kg の期待奏効率はこれよりも高用量の場合と比較し小さいことが示された。また、エフガルチギモド 5～20 mg/kg の用量範囲全体で、MG-ADL 総スコアが 2 点以上又は 3 点以上の減少を指標とした期待奏効率は同程度であり、プラセボを投与された患者と比較すると改善が認められた（図 2.7.2-8）。MG-ADL 総スコアの 4 点以上の減少を指標とする期待奏効率については、わずかな用量依存的傾向が認められた。なお、本予測はエフガルチギモド 10 mg/kg の静脈内投与を受けた 12 名の gMG 患者データに基づいて構築したモデルを用いて実施したため、10 mg/kg 未満の用量ではモデル予測精度が低下するリスクがある点に留意する必要がある。

図 2.7.2-8　MG-ADL レスポンダーの割合（%）のシミュレーション



Source:　Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 17 039, Figure 7.7:26
MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
Note :　Responder defined as a subject that shows at least a x-point drop in MG-ADL score compared to baseline for 4 consecutive weeks which starts at the latest 1 week after the last administration.
Dark blue: greater than or equal to 2-point reduction in MG-ADL score compared to baseline; dark red: greater than or equal to 3-point reduction in MG-ADL score compared to baseline; light blue: greater than or equal to 4-point reduction in MG-ADL score compared to baseline.

2.7.2.2.3.3.　全身型重症筋無力症患者における母集団薬物動態／薬力学モデル（第 III 相）

gMG 患者を対象とした第 III 相 ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験のデータを記述するため、健康被験者のデータ及び gMG 患者を対象とした第 II 相試験のデータに基づいて構築された母集団 PK 及び母集団 PK／PD（総 IgG 及び抗 AChR 抗体）モデル（Section 2.7.2.2.3.2）を ARGX-113-1704 試験データを用いて最適化した。なお、この解析の目的の一つとして、日本人及び外国人患者間での PK 及び PD の差異を検討した。

このモデルを用いて、ARGX-113-1704 試験データに基づいた共変量解析を実施して、あらかじめ選択された共変量［年齢、体重、BMI、人種、民族、性別、推算糸球体濾過量（eGFR）、アルブミン、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、ADA の有無及び gMG 治療に対する併用薬（NSID のみ、ステロイド剤のみ、NSID 及びステロイド剤の両方、いずれもなし）］により観察された PK 及び総 IgG のモデルパラメータの変動を説明可能か検討した。

母集団 PK 及び母集団 PK／PD 最終モデルは、ARGX-113-1704 試験の日本人及び外国人患者で認められたエフガルチギモドの PK 及び PD（総 IgG 及び抗 AChR 抗体の濃度とその減少）を適切に記述することができた（Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 20 004）。母集団 PK モデルでは、検討した共変量から、体重［CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V1）に対して］及び eGFR（CL に対して）が統計学的に有意な共変量として同定された。また、母集団 PK／PD モデルで、体重は総 IgG の EC_{50} に対して統計学的に有意な共変量と同定された。母集団 PK／PD 最終モデルでは、ARGX-113-1705 試験の総 IgG 濃度とその減少を適切に予測することができた。共変量の評価を含む母集団 PK 及び母集団 PK／PD モデルの詳細については、それぞれ Section 2.7.2.2.3.3.1 及び 2.7.2.2.3.3.2 に示す。

2.7.2.2.3.3.1.　母集団薬物動態モデルと共変量の評価

ARGX-113-1704 試験で認められたエフガルチギモドの PK は、第 II 相試験データを用いて構築した PK の構造モデルで記述可能と考えられた。終末相では限られた観測数しか得られなかったため、終末相に関連する末梢パラメータの個体間変動はモデルから除外された。体重（CL 及び V1 に対して）及び eGFR（CL に対して）が統計学的に有意な共変量として同定され、民族（日本人又は外国人）は有意な共変量とは同定されなかった。最終モデルのパラメータ推定値及びその精度を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7　母集団薬物動態最終モデルパラメータ推定値

Parameter Name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
CL (L/h)	0.108	0.00270	2.50	(0.102 - 0.113)
V1 (L)	3.31	0.113	3.40	(3.09 - 3.53)
Q2 (L/h): FIXED	0.00511	-	-	-
V2/3 (L)	4.72	0.326	6.90	(4.09 - 5.36)
Q3 (L/h)	0.242	0.0506	20.9	(0.143 - 0.341)
weight on V1	0.590	0.0871	14.7	(0.420 - 0.761)
eGFR on CL	0.453	0.0833	18.4	(0.290 - 0.617)
weight on CL	0.272	0.0469	17.2	(0.180 - 0.364)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 CL	0.0177	0.00302	17.1	13.4
ω covariance CLxV1	0.0160	0.00594	37.2	51.2
ω^2 V1	0.0527	0.0151	28.7	23.3
Residual Error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**SD**
Add error (in log)	0.127	0.0226	17.8	0.356

Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Table 17
CI=confidence interval; CL=clearance; CV=coefficient of variation; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Q=inter-compartmental clearance; RSE=relative standard error; SE=standard error; SD=standard deviation; V1=central volume of distribution; V2/3=peripheral volume of distribution; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η

本モデルに基づくと、体重が PK モデルパラメータの CL 及び V1 に対する統計学的に有意な共変量であることが示され、CL 及び V1 は体重増加に伴って増加した。エフガルチギモドを週 1 回計 4 回投与後のモデルから予測された $AUC_{0\text{-}168h}$ を用いて、曝露量に対する体重の影響を評価した。

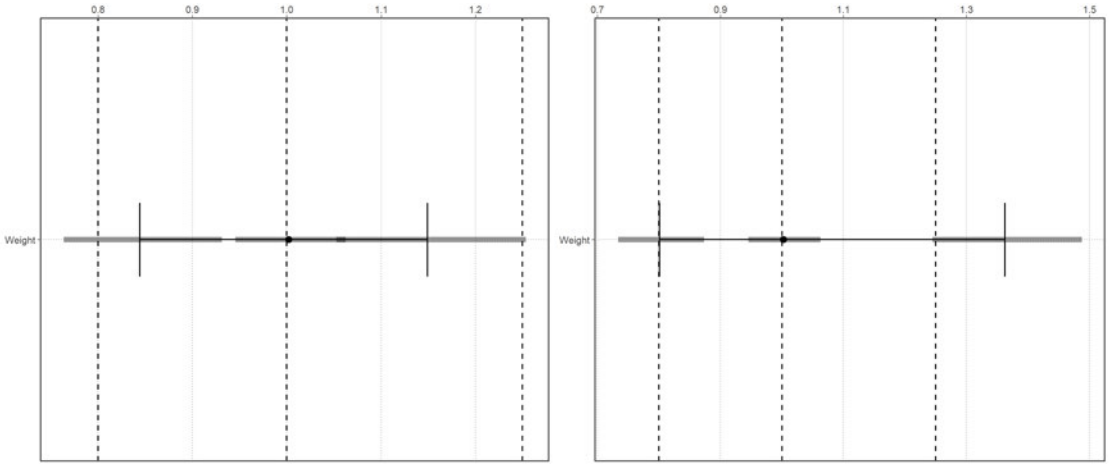
その結果、CL に次いで、総投与量も曝露量に影響することが示唆された。体重換算用量を用いた場合には、総投与量は体重増加に伴い増加することから、曝露量に対する CL の影響をシミュレーションするときには、体重換算用量により変化する総投与量は変数として含めなかった。パラメータの不確実性に基づいて患者あたり 10000 回のシミュレーションを実施し、すべての患者にエフガルチギモド 760.5 mg（体重中央値 76.05 kg の患者に対する 10 mg/kg の投与量に相当）を週 1 回計 4 回静脈内投与した場合のシミュレーションを行った（図 2.7.2-9, A）。固定用量を投与したときの体重増加に伴う CL 増加が $AUC_{0\text{-}168h}$ へ及ぼす影響は軽微であった。第 III 相試験での体重が中央値（76.05 kg）の患者での推定 AUC と比較

し、その体重が 5 パーセンタイル値（53.0 kg）と 95 パーセンタイル値（129.8 kg）の患者の推定 AUC は 0.8～1.25 倍の範囲内であった。

同様に、体重換算用量を投与したときに体重が曝露（$AUC_{0\text{-}168h}$）に及ぼす影響を評価するため、第 III 相試験の用法・用量と同様に、すべての患者に体重に基づく用量 10 mg/kg のエフガルチギモド（体重が 120 kg 超の患者に対しては 1200 mg を上限とする）を週 1 回計 4 回投与した場合のシミュレーションを行った。パラメータの不確実性に基づいて各患者について 10000 回のシミュレーションを行った（図 2.7.2-9, B）。このシミュレーションから、エフガルチギモド 10 mg/kg を静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}168h}$ は体重の増加に伴って増加することが示唆された。用量の上限である 1200 mg が投与される体重が 120 kg の患者の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、体重が中央値 76.05 kg の患者と比較して 36%（90%信頼区間［CI］：24%～49%）高いと推定された。したがって、$AUC_{0\text{-}168h}$ に対する影響は体重増加に伴う総投与量の増加の方が体重増加に伴う CL 増加による影響よりも大きいと考えられた。

図 2.7.2-9　体重が $AUC_{0\text{-}168h}$ に及ぼす影響

A: Fixed absolute dosing (body-weight independent)　　B: Body-weight dependent dosing (capped at >120 kg)

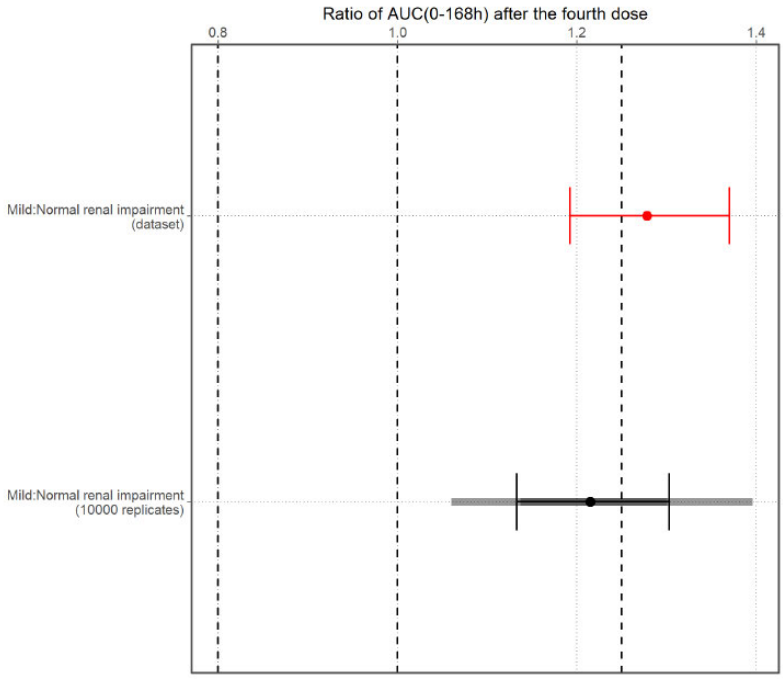


Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 8 and 9
$AUC_{0\text{-}168\ h}$=area under the concentration-time curve from time zero up to 168 h; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate
Note: Fold change in $AUC_{0\text{-}168\ h}$ after the fourth dose.
Horizontal bar: fold change in $AUC_{0\text{-}168\ h}$ after the 4th weekly infusion. Black dot: reference patient with median weight of 79.05 kg and median eGFR (100.27 mL/mL/1.73m^2). Vertical solid lines: patient with 5th percentile of body weight and 120 kg. Grey areas: 90% CI based on uncertainty. Vertical dashed lines: reference lines (0.8, 1, 1.25).

また、腎機能（eGFR）の低下に伴い統計学的に有意な CL の減少が認められ、eGFR の低下に伴っ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 回投与した場合のシミュレーションで、eGFR が 62.2 mL/min/1.73 m^2（eGFR の範囲の 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。用いたデータセットを腎機能障害の程度でカテゴリー別に評価すると、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）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%）高くなると推定された。個体間変動及びパラメータの不確実性に基づいて、データセットを 10000 回発生させて実施したシミュレーションでは、軽度腎機能障害の患者の推定 $AUC_{0\text{-}168h}$ は腎機能が正常の患者と比較し、中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値でそれぞれ 22%（90% CI：14%～30%）、

13%（90% CI：6%～21%）及び 30%（90% CI：22%～40%）高くなると推定された（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-10　軽度腎機能障害が $AUC_{0\text{-}168h}$ に及ぼす影響



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 11
$AUC_{0\text{-}168\ h}$=area under the concentration-time curve from time zero up to 168 h; CI=confidence interval; IIV=interindividual variability
Note: Fold change in $AUC_{0\text{-}168\ h}$ after the fourth dose, assuming body weight dependent dosing.
Red bar: ratio of $AUC_{0\text{-}168\ h}$ after the fourth weekly infusion based on the original data from ARGX-113-1704.
Red dot: median of $AUC_{0\text{-}168\ h}$ ratio based on the dataset. Interval between the vertical connected solid red lines: 90% CI of the $AUC_{0\text{-}168\ h}$ ratio. Black bar: ratio of $AUC_{0\text{-}168\ h}$ after the fourth infusion based on 10 000 simulations of the dataset. Black dot: median of $AUC_{0\text{-}168\ h}$ ratio based on the 10 000 replicates of the dataset. Interval between the vertical connected solid black lines: 90% CI of the $AUC_{0\text{-}168\ h}$ ratio based on the 10 000 replicates of the dataset. Grey areas: 5th and 95th percentiles of the 10 000 ratios and their 90% CI based on parameter uncertainty and IIV. Vertical dashed lines: reference lines (0.8, 1, 1.25).

2.7.2.2.3.3.2.　母集団薬物動態／薬力学モデルと共変量の評価

ARGX-113-1704 試験の総 IgG 濃度を記述するために、第 II 相試験データを用いて構築した総 IgG モデルの（Section 2.7.2.2.3.2）モデルパラメータを ARGX-113-1704 試験のデータを用いて最適化した。IgG 濃度のベースライン値とエフガルチギモドの EC_{50} に個体間変動が認められ、それらは対数正規分布に従った。残余誤差の推定には比例誤差モデルを用いた。

共変量解析から、EC_{50} に対する統計学的に有意な共変量は体重のみであった。体重増加に伴って曝露量の増加が認められたにもかかわらず、総 IgG に対する体重の顕著な影響は認められなかった。

母集団 PK／総 IgG 最終モデルは、先行する ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド投与を受けなかった被験者も含む ARGX-113-1705 試験から得られたデータを用いてバリデートされた。ARGX-113-1705 試験では PK を評価しなかったことから、ARGX-113-1704 試験でプラセボ投与を受けた被験者に対しては典型的な（母集団）PK パラメータを仮定し、ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド投与を受けた被験者に対しては同試験から得られた個々の PK パラメータ推定値を使用した。PK パラメータ推定値に関して、このような前提を設定したに

もかかわらず、ARGX-113-1705 試験で観察された総 IgG は母集団 PK／総 IgG 最終モデルにより適切に記述することができた。

ARGX-113-1704 試験における抗 AChR 抗体の動態は、ARGX-113-1704 試験のバインディング抗 AChR 抗体のベースライン値が ARGX-113-1602 試験よりも高値であることを含め、第 II 相試験データから構築した母集団 PK／総 IgG／抗 AChR 抗体モデルのモデルパラメータを再推定して構築したモデルで記述することが可能であった。スケーリングパラメータ α は 1.03 と推定され、抗 AChR 抗体の減少は総 IgG の減少に比例することが示された。

母集団 PK／総 IgG／抗 AChR 抗体最終モデルから第 III 相試験データについて得られた最終的なパラメータ推定値及びその精度を表 2.7.2-8 に示す。第 II 相 ARGX-113-1602 試験のデータに基づく推定値と比較して、第 III 相 ARGX-113-1704 試験では、総 IgG のベースラインは低く、総 IgG の EC_{50} 及び抗 AChR 抗体のベースライン値は高く推定された。

表 2.7.2-8　母集団総 IgG／抗 AChR 抗体最終モデルパラメータ推定値

Parameter Name	Estimate	SE	RSE (%)	95% CI
BL-tIgG (µg/mL)	7681	163	2.13	(7361 - 8001)
K_{out}-tIgG (1/h)	0.00216	0.0000671	3.11	(0.00202 - 0.00229)
E_{max}-tIgG (-): FIXED	4.87	-	-	-
EC_{50}-tIgG (ng/mL)	44689	2909	6.51	(38986 - 50391)
Hill-tIgG (-): FIXED	1.00	-	-	-
weight on EC_{50} (-)	0.603	0.168	27.9	(0.274 - 0.932)
BL_AChR-Ab (nmol/L)	17.6	3.73	21.2	(10.3 - 24.9)
α (-)	1.03	0.0290	2.80	(0.977 - 1.09)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 BL-tIgG	0.0735	0.00866	11.8	27.6
ω^2 EC_{50}-tIgG	0.168	0.0323	19.3	42.7
ω^2 BL-AChR-Ab	3.31	0.347	10.5	515
Residual Error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**SD**
SIG Proportional Error tIgG	0.0218	0.00127	5.80	0.148
SIG Proportional Error AChR-Ab	0.0216	0.00255	11.8	0.147

Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Table 24
α=scaling factor; AChR=acetylcholine receptor; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; BL=baseline; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; EC_{50}=half-maximal effective concentration; E_{max}=maximal effect; Ig=immunoglobulin; k_{out}=degradation rate; RSE=relative standard error; SD=standard deviation; SE=standard error; SIG=sigma; tIgG=total IgG; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η

2.7.2.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1.　エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学の日本人と外国人の類似性

エフガルチギモドを 1 サイクルあたり週 1 回計 4 回静脈内投与したときの日本人の PK 及び PD は第 III 相試験である ARGX-113-1704 試験成績を用いて評価し、外国人の成績と比較した。ARGX-113-1704 試験には 15 名の日本人 gMG 患者が組み入れられ、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た。日本人被験者 15 名のうち、抗 AChR 抗体陽性は 10 名（エフガルチギモド群 6 名、プラセボ群 4 名）であった。また、日本人被験者は 1 サイクル又は 2 サイクルの治療を受けた。

エフガルチギモドの PK 及び PD に日本人と外国人被験者で臨床的に意味のある差は認められなかった（Section 2.7.2.3.1.1.1 及び 2.7.2.3.1.2.1）。また、母集団 PK／PD モデルを用いた検討からも、エフガルチギモドの PK 及び PD に日本人と外国人で大きな差異がないことが確認された（Section 2.7.2.3.1.1.2 及び 2.7.2.3.1.2.2）。

2.7.2.3.1.1.　日本人と外国人の薬物動態の比較

2.7.2.3.1.1.1.　　第 III 相試験 ARGX-113-1704 試験

gMG 患者を対象とした ARGX-113-1704 試験で、Cycle 1 及び Cycle 2 で PK が評価可能であった日本人被験者はそれぞれ 8 名及び 6 名であった。日本人被験者での AUC を評価するため、外国人被験者での採血時点に加えて、初回投与と 4 回目投与の各 48 及び 96 時間後に追加採血を実施した。

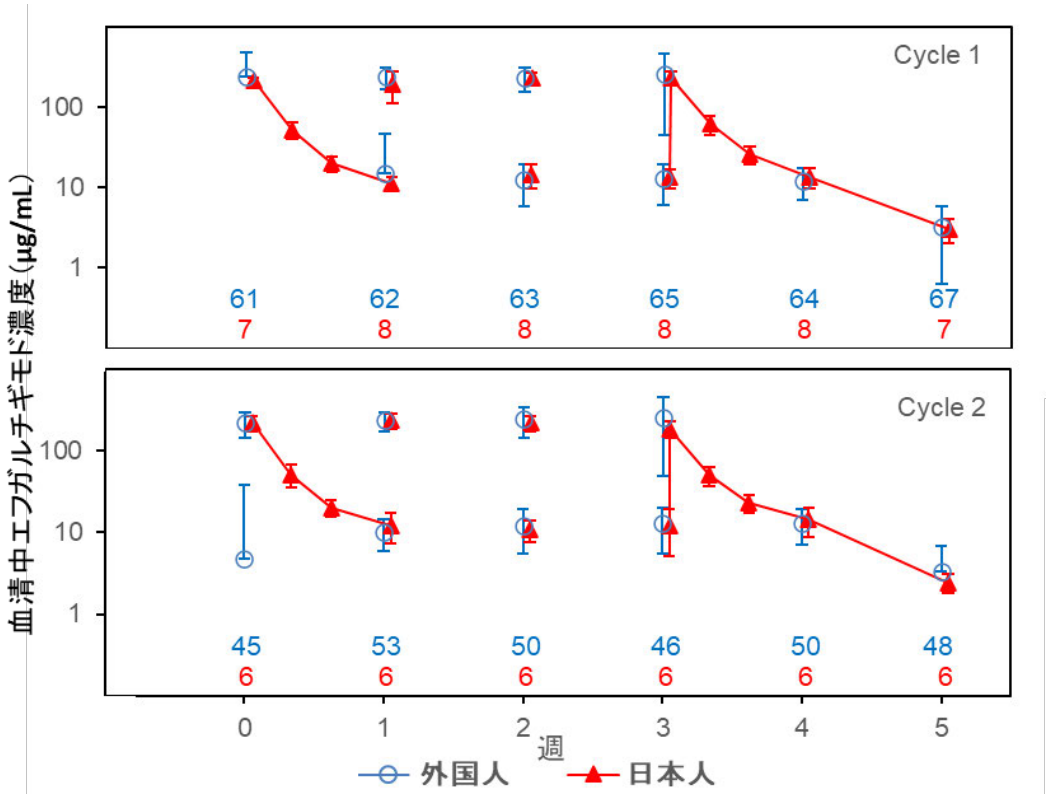
日本人及び外国人被験者集団で人口統計学的特性を比較したとき、日本人被験者では外国人被験者より、身長、体重、及び BMI の平均値が低かった。日本人被験者の年齢の中央値は、外国人被験者よりもやや高かった（Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.3.5.1.1.2）。

エフガルチギモドを 10 mg/kg 週 1 回計 4 回静脈内投与したときの日本人及び外国人被験者の PK を比較した。図 2.7.2-11 に示すように、Cycle 1 及び Cycle 2 での日本人被験者の血清中濃度推移は外国人被験者と類似していた。このとき、Cycle 2 までの日本人及び外国人被験者の C_{max} の平均値の範囲はそれぞれ 184～237 µg/mL 及び 221～254 µg/mL、C_{trough} の平均値の範囲はそれぞれ 10.8～14.4 µg/mL 及び 10.2～14.2 µg/mL であり、両被験者間の平均曝露量（C_{max} 及び C_{trough}）に明らかな差異は認められなかった。日本人被験者の Cycle 1 及び Cycle 2 での C_{max} に基づいた蓄積係数（標準偏差）はそれぞれ 1.12（0.187）及び 0.882（0.284）であり、外国人被験者同様に反復投与による蓄積性は認められなかった（表 2.7.2-9）。

また、日本人被験者の各サイクルの初回投与及び 4 回目投与の $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値の範囲は 6700～8879 µg·h/mL と試験を通して一定であった。ARGX-113-1704 試験では外国人被験者の AUC を算出していないことから、ARGX-113-1704 試験で得られた日本人被験者の $AUC_{0\text{-}168h}$ を第 II 相試験 ARGX-113-1602 試験の外国人被験者から得られた $AUC_{0\text{-}168h}$ と比較した。その結果、エフガルチギモド 4 回投与後の日本人被験者及び外国人被験者の $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ 8879（1667）及び 8284（2784） µg·h/mL と同様であった（表 2.7.2-9）。

以上より、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と判断した。

図 2.7.2-11　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモド平均血清中濃度推移（平均値±SD）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.7.2
SD= standard deviation

表 2.7.2-9　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモドの薬物動態パラメータ

Cycle	Parameter	Statistic	Japanese				Non-Japanese			
			1st Infusion (Week 0)	2nd Infusion (Week 1)	3rd Infusion (Week 2)	4th Infusion (Week 3)	1st Infusion (Week 0)	2nd Infusion (Week 1)	3rd Infusion (Week 2)	4th Infusion (Week 3)
1	C_{trough} (µg/mL)	n	NA	8	8	8	NA	74	72	73
		mean (SD)	NA	11.2 (2.25)	14.4 (4.72)	13.4 (3.71)	NA	14.2 (29.8)	12.7 (6.64)	12.7 (6.48)
	C_{max} (µg/mL)	n	8	8	8	7	72	73	72	73
		mean (SD)	213 (20.1)	197 (85.5)	235 (33.5)	237 (43.3)	245 (243)	239 (71.7)	234 (79.6)	254 (205)
	$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	n	8	NA	NA	7	11 [a]	NA	NA	10 [a]
		mean (SD)	7376 (1024)	NA	NA	8879 (1667)	8930 [a] (3127)	NA	NA	8284 [a] (2784)
	R_{ac}	n	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	70
		mean (SD)	NA	NA	NA	1.12 (0.187)	NA	NA	NA	1.84 (5.65)
2	C_{trough} (µg/mL)	n	NA	6	6	6	NA	57	55	54
		mean (SD)	NA	12.2 (4.79)	10.8 (3.10)	12.1 (6.97)	NA	10.2 (4.25)	12.5 (6.62)	12.9 (6.93)
	C_{max} (µg/mL)	n	6	6	6	6	56	57	55	54
		mean (SD)	219 (45.8)	231 (49.0)	217 (46.0)	184 (41.5)	221 (66.6)	232 (59.8)	244 (95.0)	253 (198)
	$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	n	6	NA	NA	6	NA	NA	NA	NA
		mean (SD)	8042 (787)	NA	NA	6700 (1611)	NA	NA	NA	NA
	R_{ac}	n	NA	NA	NA	6	NA	NA	NA	53
		mean (SD)	NA	NA	NA	0.882 (0.284)	NA	NA	NA	1.24 (1.15)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.2 and ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.7.4
$AUC_{0\text{-}168h}$= the area under the serum concentration-time curve from 0 to 168h; C_{max}=maximum observed concentration; C_{trough}=serum concentration observed prior to start of infusion at week 1, week 2, and week 3; NA=not assessable; n=number of patients for whom the observation was reported; R_{ac}=accumulation ratio based on C_{max}; SD= standard deviation
a Data from ARGX-113-1602
Note:　Values are arithmetic means (SD).

2.7.2.3.1.1.2.　母集団薬物動態解析

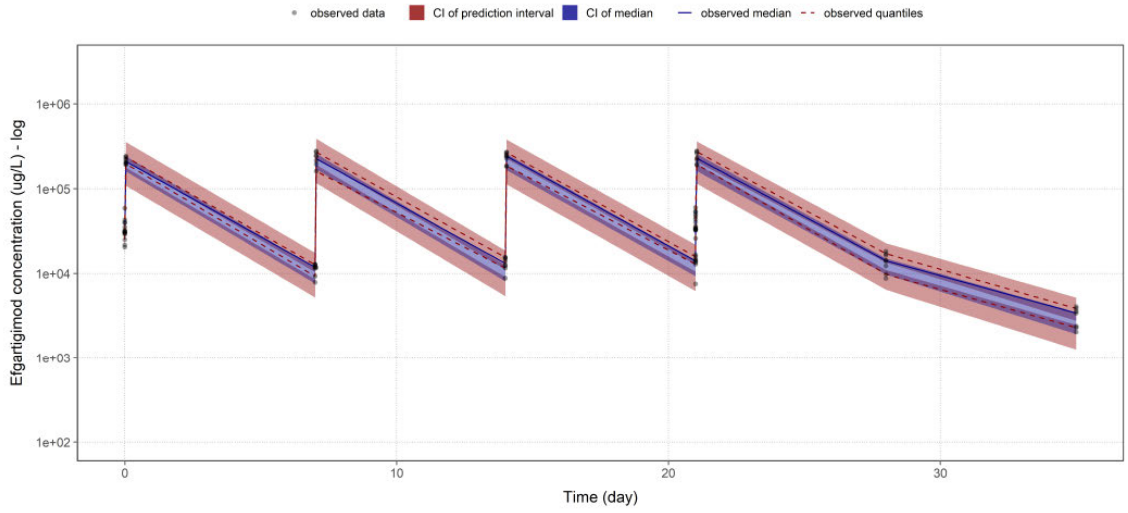
母集団 PK 解析の手法を利用して、日本人と外国人患者の PK を比較した。これまでに構築されたモデルを基に、全被験者 167 名中 15 名の日本人が含まれる ARGX-113-1704 試験データを用いて母集団 PK 最終モデルが構築された（Section 2.7.2.2.3.3）。この最終モデルを用いて Cycle 1 での日本人集団の血清中エフガルチギモド濃度を推定したとき、その濃度及びそのばらつきを適切に記述できた。外国人患者同様、日本人患者での実測値の分布及び中央値は概ねモデルの予測区間内であった（図 2.7.2-12）。なお、Cycle 2 でも同様の結果が得られた。このことから、主に外国人の臨床試験データを用いて構築した母集団 PK 最終モデルは日本人患者の PK も適切に記述できることが確認された。また、共変量解析の結果、民族（日本人又は外国人）は、エフガルチギモドの PK に対する有意な共変量として同定されなかった（Section 2.7.2.2.3.3.1）。

この最終モデルを用いて、ARGX-113-1704 試験の Cycle 1 での日本人と外国人患者の定常状態での C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ を推定した。推定した日本人患者の C_{trough} の中央値は外国人患者の推定値よりわずかに高かったものの、両集団で推定した中央値の信頼区間には広範な重なりが認められた。また、推定した $AUC_{0\text{-}168h}$ の中央値は両集団で同様であったことから、日本人と外国人の PK に明らかな差異がないことが示唆された（図 2.7.2-13）。

データセット中の体重分布を考慮し、エフガルチギモド投与後の曝露を推定したとき、日本人及び外国人患者の推定 $AUC_{0\text{-}168h}$ の中央値（90%予測区間）はそれぞれ 6606（5218～8212）及び6894（4816～10981） μg·h/mL であった。このとき、外国人患者に対する日本人患者の推定 $AUC_{0\text{-}168h}$ 比の中央値（90% CI）は 0.944（0.835～1.067）であったことから、両集団の曝露に明らかな差異がないことが示された。また、このことはデータセットを 10000 回発生させて実施したシミュレーション結果からも支持された。さらに、日本人と外国人で推定した $AUC_{0\text{-}168h}$ 比の範囲と実測値の $AUC_{0\text{-}168h}$ 比の範囲には広範な重なりが認められた（Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 12）。

以上より、母集団 PK 解析結果からもエフガルチギモド静脈内投与時の日本人と外国人の PK に明らかな差異はないと判断した。

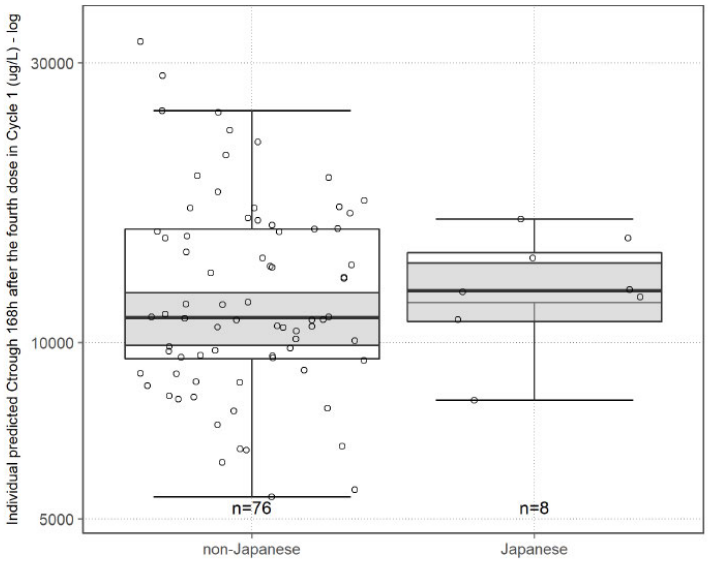
図 2.7.2-12　母集団予測値で補正した Visual Predictive Checks：血清中エフガルチギモド濃度（実測値）と最終モデルから推定した予測区間（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1、日本人）



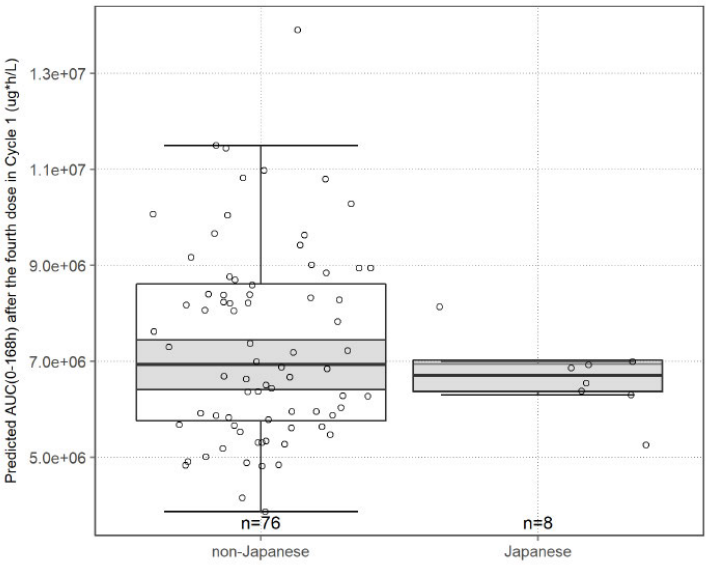
Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 103
CI=confidence interval
Note: Grey dots: prediction-corrected observations; blue dashed line: prediction-corrected observed median; red dashed lines: 10th and 90th percentiles observations; blue area: 80% confidence interval for the predicted median; red areas: 80% confidence interval for the 10th and 90th percentiles of the prediction interval.

図 2.7.2-13　母集団薬物動態最終モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の推定 C_{trough}（A）及び $AUC_{0\text{-}168h}$（B）の分布（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1）

(A)



(B)



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 13 and Figure 14

$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve from time zero up to 168h; C_{trough}=serum concentration observed 168 hours after the fourth dose

Note: Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range of the upper quartile. Box: Range between lower and upper quartile. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Black horizontal line: Median.

2.7.2.3.1.2. 日本人と外国人の薬力学の比較

2.7.2.3.1.2.1. 第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験）

エフガルチギモド群で薬力学的効果が評価可能であった日本人の全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性）は Cycle 1 及び Cycle 2 でそれぞれ 8 名及び 6 名であった。また、抗 AChR 抗体陽性ではそれぞれ 6 名及び 5 名であった。

FcRn を介した IgG リサイクルを阻害し、病因となる自己抗体を含む IgG を減少させるエフガルチギモドの作用機序を反映し、定量的かつ測定感度も高い血清中総 IgG が、エフガルチギモドの主要な PD マーカーと考えられる。また、日本人及び外国人抗 AChR 抗体陽性被験者のベースラインでの総 IgG の平均値（標準誤差）は同様で、Cycle 1 ではエフガルチギモド群でそれぞれ 7903.3（1129.24）及び 8390.3（326.37） mg/L であった。同様にプラセボ群ではそれぞれ 7650.0（895.27）及び 7904.8（294.87） mg/L であった。したがって、血清中総 IgG 濃度のベースラインからの変化率を主要な指標とし、その他の指標である IgG サブタイプ及び自己抗体とあわせてエフガルチギモドの日本人被験者での薬力学的効果を評価し、外国人被験者と比較した。日本人の抗 MuSK 抗体陽性被験者は 1 名であり、この被験者は ARGX-113-1704 試験ではプラセボの投与を受け、その後の継続投与試験には移行しなかったことから、自己抗体に対する効果は抗 AChR 抗体のみを指標として評価した。

なお、ARGX-113-1704 試験の継続投与試験である ARGX-113-1705 試験は実施中であり、その中間解析（データカットオフ日：2020 年 4 月 6 日）での総 IgG 濃度データに基づき、エフガルチギモドの薬力学的効果を評価した（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1）。

総 IgG 及び IgG サブタイプ

有効性の主要評価項目対象である抗 AChR 抗体陽性被験者での、試験開始時ベースラインからの血清中総 IgG の平均変化率推移を図 2.7.2-14 に示す。Cycle 1 では、日本人及び外国人被験者ともに、エフガルチギモド投与により総 IgG はベースラインから減少し、その平均変化率はそれぞれ Week 3 及び Week 4 に最大に達した。日本人被験者の平均変化率は Week 3 及び Week 4 で同程度であった。両集団での Week 4（最終投与後 1 週間）の平均変化率（標準誤差）は、それぞれ−61.5（2.75）%及び−61.3（0.98）%であった（表 2.7.2-10）。その後、総 IgG は緩やかに上昇し、Week 12（最終投与後 9 週間）にほぼベースラインに戻った。エフガルチギモド群の試験開始時ベースラインからの総 IgG 減少の時間推移に両集団間で大きな違いは認められなかった。また、両集団ともに、Cycle 2 での総 IgG 減少の時間推移及びその程度は Cycle 1 と同様であった。加えて、両集団の最大変化率の分布範囲はほぼ一致していたことから、総 IgG のベースラインからの最大変化率に日本人と外国人で明らかな差異はないと考えられた（図 2.7.2-14）。プラセボ群では、両集団ともに総 IgG にベースラインからの明らかな変化は認められなかった。IgG サブタイプについても総 IgG のベースラインからの変化率と同様であった。

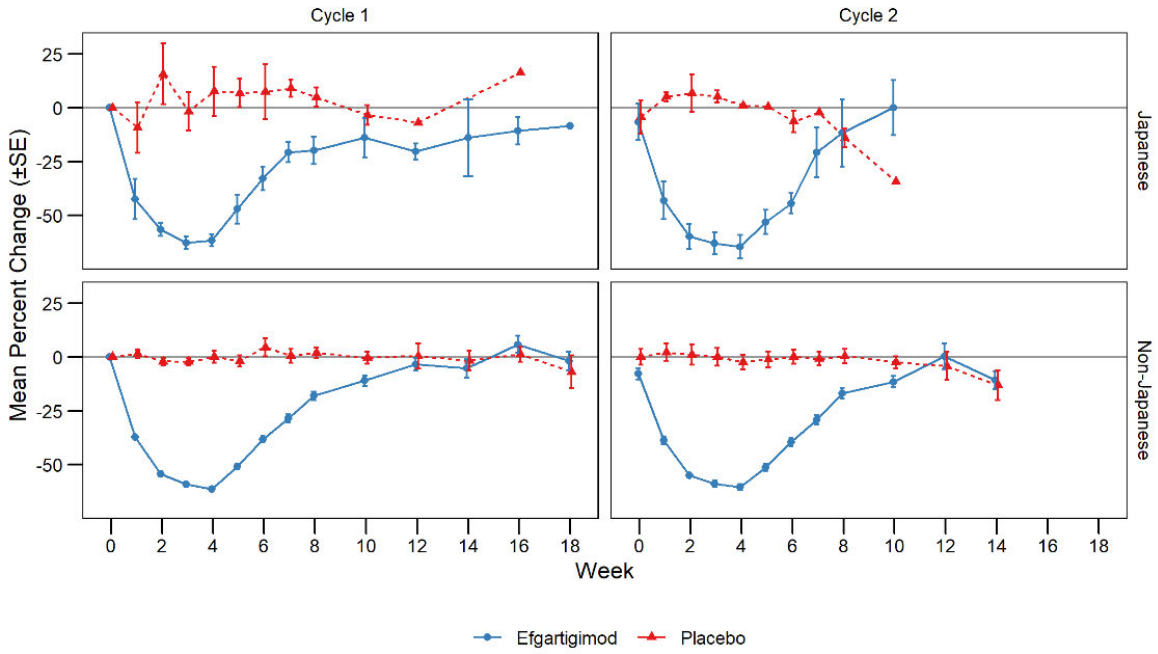
また、全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）での総 IgG 及び IgG サブタイプに対するエフガルチギモドの効果は、抗 AChR 抗体陽性被験者で認められた結果と同様であった。（図 2.7.2-14, 図 2.7.2-15, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704, Table 14.2.8.3.2）。

なお、ARGX-113-1705 試験でも ARGX-113-1704 試験と同様に、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者で、日本人及び外国人被験者ともにエフガルチギモド投与により総 IgG のベースラインからの減少が認められ、その時間推移及び減少の程度は両集団で類似していた（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 1, Table 14.2.3.2.1 及び Table 14.2.3.2.2）。

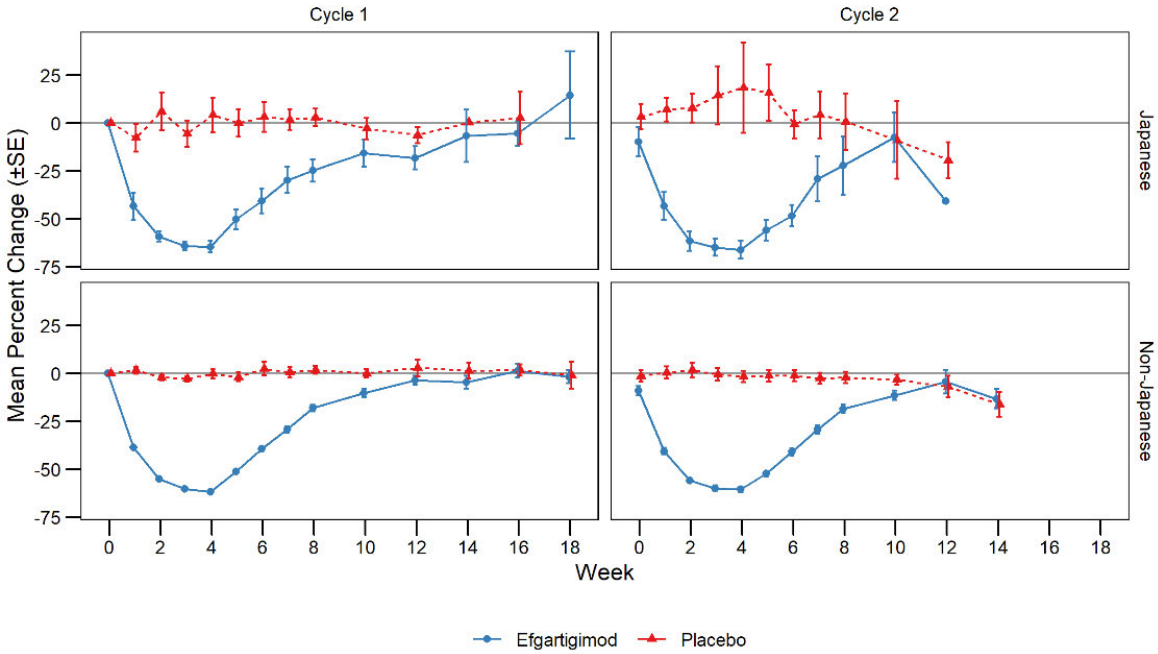
以上より、有効性の主要評価項目の評価対象である抗 AChR 抗体陽性被験者でのベースラインからの血清中総 IgG 及び IgG サブタイプの減少に日本人と外国人被験者で明らかな差異はないと判断された。同様の結果は全被験者でも認められた。

図 2.7.2-14　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの血清中総 IgG の平均変化率推移：抗 AChR 抗体陽性被験者（A）及び全被験者（B）

（A）



（B）



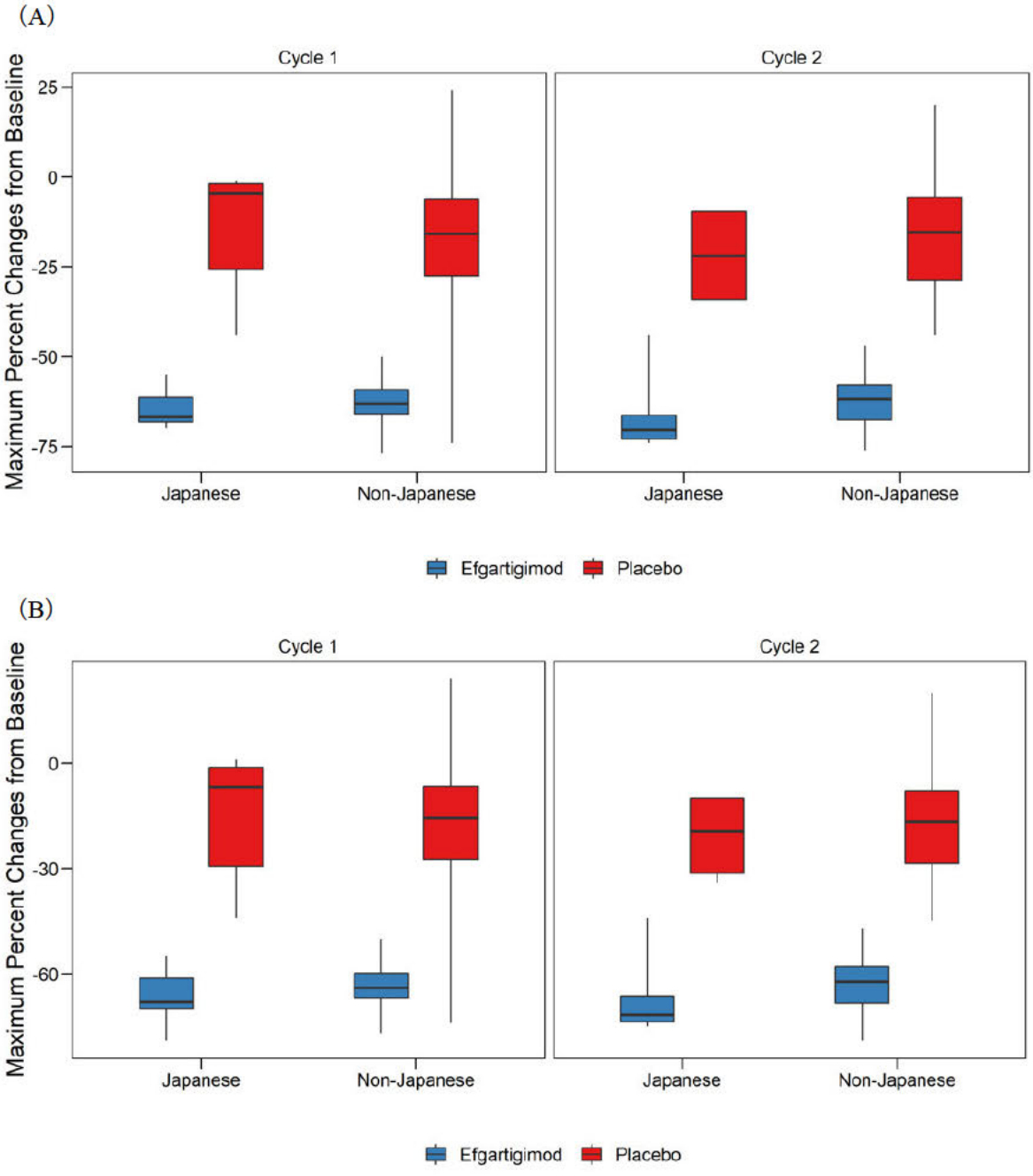
Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.4.1 and Table 14.2.8.4.2
AChR=acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin; SE=standard error

表 2.7.2-10　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの総 IgG 及び IgG サブタイプの平均変化率（抗 AChR 抗体陽性被験者、Week 4）

Percent changes from SEB, %	Japanese				Non-Japanese			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Total IgG	6	-61.5 (2.75)	5	-64.5 (5.49)	57	-61.3(0.98)	41	-60.5 (1.32)
IgG1	6	-67.1 (2.50)	2	-64.9 (1.25)	56	-67.6 (1.04)	41	-62.0 (2.06)
IgG2	6	-61.4 (4.41)	5	-64.7 (3.65)	57	-59.4 (1.80)	42	-60.0 (2.73)
IgG3	6	-55.8 (3.05)	5	-64.3 (3.82)	57	-64.0 (1.28)	42	-61.0 (2.14)
IgG4	6	-41.9 (7.63)	5	-51.4 (4.30)	57	-53.1 (1.71)	42	-43.8 (4.24)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.4.1
AChR=acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin; n=number of patients for whom the observation was reported; SE=standard error; SEB=study entry baseline

図 2.7.2-15　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの血清中総 IgG 最大変化率の分布：抗 AChR 抗体陽性被験者（A）及び全被験者（B）



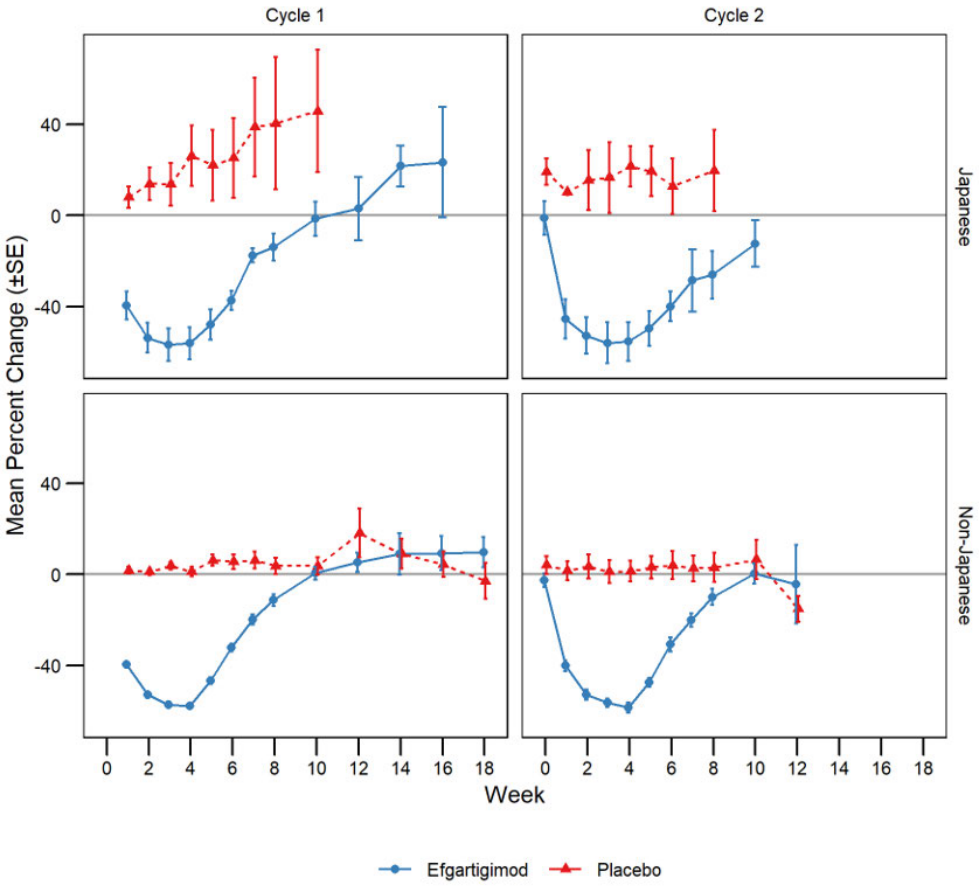
Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.4.1 and Table 14.2.8.4.2
AChR = acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin
Note: The lower, middle and upper line of the box denote the 25th, 50th and 75th percentile. The whiskers denote the minimum and maximum values.

抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体陽性被験者での、抗 AChR 抗体の試験開始時ベースラインからの平均変化率推移を図 2.7.2-16 に示す。Cycle 1 では、日本人及び外国人被験者ともに、エフガルチギモド投与により抗 AChR 抗体はベースラインから減少し、その平均変化率はそれぞれ Week 3 及び

Week 4に最大に達した。日本人被験者の平均変化率はWeek 3及びWeek 4で同程度であった。両集団での Week 4（最終投与後 1 週間）の平均変化率（標準誤差）はそれぞれ−56.1（6.97）%及び−57.8（1.27）%であった（表 2.7.2-11）。その後抗 AChR 抗体は緩やかに上昇し、Week 10（最終投与後 7 週間）にベースラインに戻った。エフガルチギモド群のベースラインからの平均変化率の時間推移に両集団間で大きな違いは認められなかった。また、Cycle 2 でも同様の結果が得られた。さらに、ベースラインからの最大変化率の分布は日本人と外国人被験者集団に広範な重なりが認められたことから、エフガルチギモドの抗 AChR 抗体に対する効果に日本人と外国人で大きな差異はないことが示された（図 2.7.2-17）。プラセボ群では、外国人被験者では抗 AChR 抗体にベースラインからの明らかな変化は認められなかったにもかかわらず、日本人被験者では Cycle 1 で見かけ上その変化率が増加していた。4名中 1 名の日本人被験者が Week 2 以降で抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率が 30%を超える大きな増加を示した。日本人被験者数が限られていたことから、この被験者の結果が Cycle 1 での日本人被験者の平均変化率に大きく影響したと考えられる。したがって、両集団ともに抗 AChR 抗体にベースラインからの意味のある変化は認められていないと考えられた。

図 2.7.2-16　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの抗 AChR 抗体の平均変化率推移（抗 AChR 抗体陽性被験者）



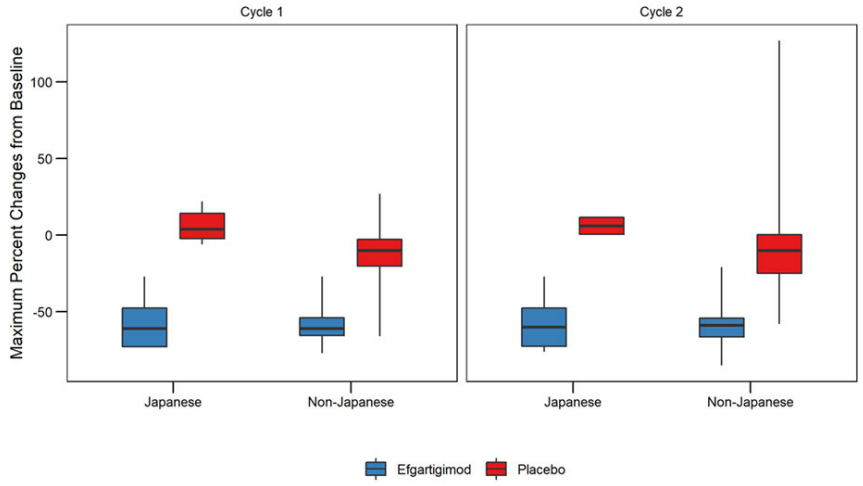
Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.9.2
AChR= acetylcholine receptor; SE=standard error
Note:　The data point with n=1 was not plotted in the figure to avoid misleading of interpretation.

表 2.7.2-11　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別試験開始時ベースラインからの抗 AChR 抗体の平均変化率（抗 AChR 抗体陽性被験者、Week 4）

Percent changes from SEB, %	Japanese				Non-Japanese			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
AChR-Ab	6	-56.1 (6.97)	5	-55.3 (8.50)	57	-57.8 (1.27)	41	-58.5 (2.18)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.9.2
AChR = acetylcholine receptor; AChR-Ab =anti-acetylcholine receptor antibody; n=number of patients for whom the observation was reported; SE=standard error; SEB=study entry baseline

図 2.7.2-17　日本人又は外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のサイクル別血清中抗 AChR 抗体の試験開始時ベースラインからの最大変化率の分布（抗 AChR 抗体陽性被験者）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.9.2
AChR =acetylcholine receptor
Note: The lower, middle and upper line of the box denote the 25th, 50th and 75th percentile. The whiskers denote the minimum and maximum values.

2.7.2.3.1.2.2.　母集団薬物動態／薬力学解析

母集団 PK／PD 解析の手法を利用して、日本人と外国人患者の PD を比較した。ARGX-113-1704 試験データを用いてこれまでのモデルを最適化することで母集団 PK／PD 解析最終モデルが構築された（Section 2.7.2.2.3.3）。母集団 PK／総 IgG 最終モデルを用いて日本人患者の血清中総 IgG 濃度の時間推移を推定したところ、図 2.7.2-18 に示すように、外国人集団同様に、Cycle 1 での日本人集団の血清中総 IgG 濃度及びそのばらつきを適切に記述できた。その実測値の分布及び中央値は、概ねモデルの予測区間内であった。なお、Cycle 2 でも同様の結果が得られた。このことから、主に外国人の臨床試験データを用いて構築した母集団 PK／総 IgG 最終モデルは日本人患者の血清中総 IgG 濃度推移も適切に記述できることが確認された。また、共変量解析の結果、民族（日本人又は外国人）は総 IgG に対する有意な共変量として同定されなかった（Section 2.7.2.2.3.3.2）。

この母集団 PK／総 IgG 最終モデルを用いて、ARGX-113-1704 試験 Cycle 1 での日本人及び外国人患者の総 IgG 濃度のベースラインからの最大減少率を推定し、比較したところ、日本

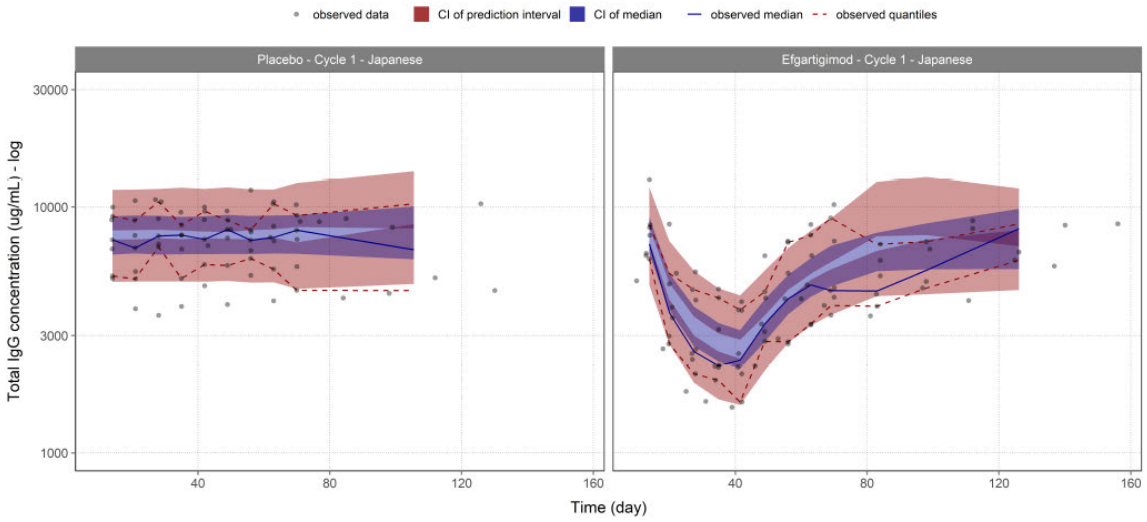
人患者の最大減少率（中央値）は外国人患者より大きかった（図 2.7.2-19）。ただし、日本人患者数が限られていたことから、日本人の中央値の信頼区間は広く、その範囲は外国人患者の範囲と重なりが認められた。

母集団 PK／総 IgG モデル同様に、ARGX-113-1704 試験データを用いて母集団 PK／総 IgG／抗 AChR 抗体最終モデルが構築された（Section 2.7.2.2.3.3.2）。この最終モデルを用いて日本人患者の血清中抗 AChR 抗体濃度推移も適切に記述できることが確認された。また、この最終モデルで推定した日本人と外国人患者の抗 AChR 抗体の最大減少率は総 IgG と同様であった（Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004）。

構築した母集団 PK／PD モデルに基づくと、外国人患者と比較し、平均値でみると日本人患者の方がエフガルチギモドの濃度が高く、総 IgG の減少率も大きいと推定されたが、この見かけ上の違いは両集団の体重の違いで説明できると考えられた。このモデルで体重の影響を CL、V1 及び総 IgG に対する EC_{50} に含めると、日本人患者と外国人患者の PK 及び PD パラメータ（総 IgG 及び抗 AChR 抗体）に統計学的に有意な差はなかった（Section 2.7.2.3.7.4）

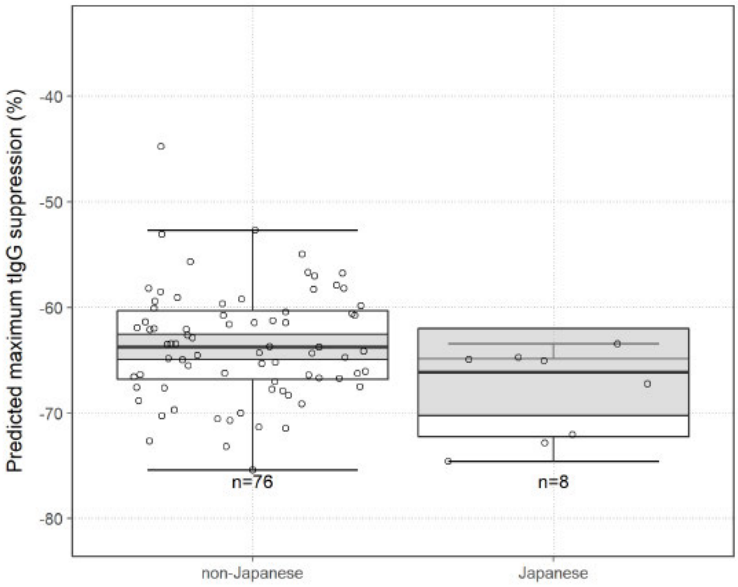
以上より、母集団 PK／PD モデルからもエフガルチギモドを静脈内投与したときの日本人と外国人の PD に明らかな差異はないことが裏づけられた。

図 2.7.2-18　母集団予測値で補正した Visual Predictive Checks：血清中総 IgG 濃度（実測値）と最終モデルから推定した予測区間（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1、日本人）



Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 172
CI=confidence interval; Ig=immunoglobulin
Note: Grey dots: prediction-corrected observations; blue dashed line: prediction-corrected observed median; red dashed lines: 10th and 90th percentiles observations; blue area: 80% confidence interval for the predicted median; red areas: 80% confidence interval for the 10th and 90th percentiles of the prediction interval.

図 2.7.2-19　母集団薬物動態／総 IgG 最終モデルによる日本人及び外国人にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の推定血清中総 IgG 最大減少率の分布（ARGX-113-1704 試験、Cycle 1）

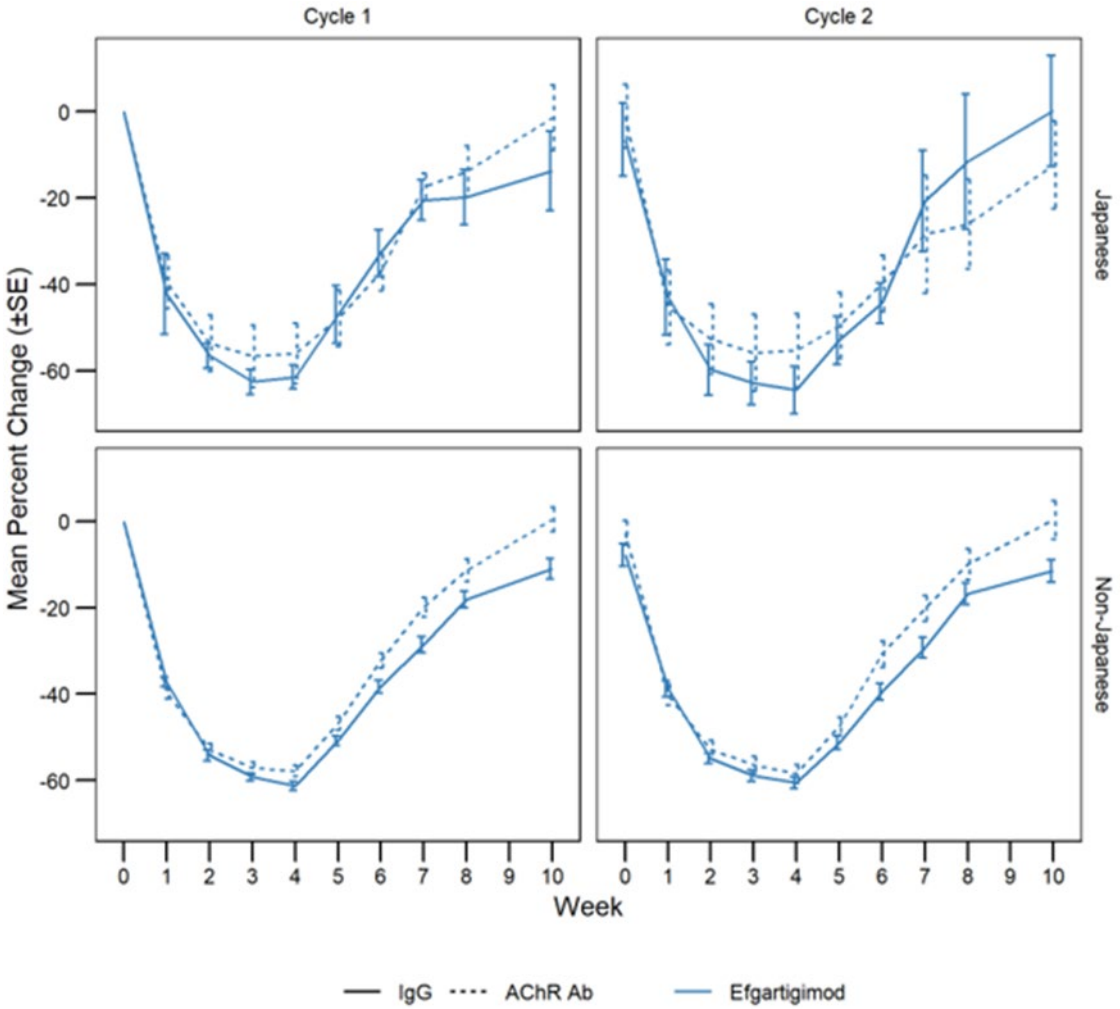


Source: Module 5.3.3.5, Population PK/PD Report 20 004, Figure 15
Ig=immunoglobulin
Note: Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range of the upper quartile. Box: Range between lower and upper quartile. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Black horizontal line: Median.

2.7.2.3.1.2.3.　総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と MG-ADL 総スコア改善の関連

ARGX-113-1704 試験では、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投与後の抗 AChR 抗体のベースラインからの減少推移は血清中総 IgG のベースラインからの減少推移と同様であった（図 2.7.2-20）。全体集団ではエフガルチギモド投与後の疾患スコアである MG-ADL 総スコアの減少は血清中総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と同様に推移したことから、自己抗体を含む総 IgG の減少が gMG 患者の臨床症状の改善につながることが示されている（図 2.7.2-21）。一方、日本人被験者では平均値を指標とすると、エフガルチギモド投与後の総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの減少推移と MG-ADL 総スコアのベースラインからの減少の推移に明らかな関連は認められなかった。しかしながら、被験者ごとに確認すると、MG-ADL レスポンダー（主要評価項目）1 名を含め日本人抗 AChR 抗体陽性被験者 6 名中 2 名（JPN0009233、JPN0013234）では Cycle 1 での総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と MG-ADL 総スコアの改善に関連が認められ、全体集団と同様の傾向が見られた（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）。本試験では、日本人被験者数が限られていたことから日本人被験者では総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と MG-ADL 総スコアの改善の明確な関連を示せなかったが、全体集団では明らかな関連が認められていること及び総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少推移は日本人と外国人被験者で類似していたことを踏まえると、全体集団で認められた血清中総 IgG－抗 AChR 抗体－MG-ADL 総スコア推移の関連は日本人 gMG 患者に適用できると判断した。

図 2.7.2-20　日本人及び外国人のサイクル別血清中総 IgG 及び抗 AChR 抗体の試験開始時ベースラインからの平均変化率推移（抗 AChR 抗体陽性被験者、ARGX-113-1704 試験）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.3.1 and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.9.2
AChR =acetylcholine receptor; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; Ig=immunoglobulin; SE=standard error

2.7.2.3.1.3. 結論

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血清中総 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血清中総 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（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。

以上より、エフガルチギモドの PK、PD 及び PK／PD の関係に日本人と外国人で差が認められなかったことから、用法・用量設定根拠を含め、外国人を対象に実施された臨床試験及び日本を含む国際共同治験で得られた結果は日本人集団にも適用可能と判断した。

2.7.2.3.2.　用量比例性

薬物動態

自然対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を従属変数、用量を固定効果とするパワーモデルを用いて、ARGX-113-1501 試験で得られたエフガルチギモド 0.2～50 mg/kg を単回静脈内投与したときのエフガルチギモドの PK の用量比例性を評価した。傾きの点推定値及び 90% CI を表 2.7.2-12 に示す。

用量 0.2～50 mg/kg において、C_{max} の傾きの点推定値の 90% CI は、完全には基準範囲内に入らず、その上限値は基準範囲の上限よりも高かった。したがって、エフガルチギモドの C_{max} は 0.2～50 mg/kg の用量範囲で用量比をわずかに上回る増加を示すと考えられた。

用量 2.0～50 mg/kg において、$AUC_{0\text{-}inf}$ の傾きの点推定値の 90% CI は基準範囲内であり、エフガルチギモドの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 2.0～50 mg/kg の範囲で用量比に比例して増加することが示された。

表 2.7.2-12　パワーモデルで評価したエフガルチギモド薬物動態の用量比例性

Parameter	Dose Range (mg/kg)	Slope Estimate	90% CI	90% CI (reference)
C_{max}	0.2 - 50	1.1306	1.0824-1.1788	0.8745-1.1255
$AUC_{0\text{-}inf}$	2.0 - 50[a]	0.9522	0.8866-1.0178	0.7847-1.2153

Source:　Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.5
$AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration
Note:　Dose proportionality was assessed by a power model using ln-transformed $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max}.
[a] $AUC_{0\text{-}inf}$ could not be properly estimated in the 0.2 mg/kg dose group.

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、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ はほぼ用量比に比例した増加を示した。各投与後に得られた平均値でみると、用量が 2.5 倍になると C_{max} は 1.7～2.7 倍に、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 1.7～2.3 倍に増加した。

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 の投与では総 IgG 減少に統計学的な有意差は認められなかった。IgG 濃度の最大減少率は、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（IgG の最大減少率の差はそれぞれ 5.6 倍及び 2.3 倍）。

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 減少に有意な差が認められなかったことから、10 mg/kg のエフガルチギモド投与で総 IgG 減少がほぼ最大に達すると考えられる。最大減少が認められた時点での総 IgG の平均値（標準誤差）は、10 及び 25 mg/kg 投与でそれぞれ 2777（405）及び 2928（658） μg/mL であった。IgG サブタイプについても同様の結果が得られた。

2.7.2.3.3.　蓄積性と時間依存性

薬物動態

健康被験者を対象とした ARGX-113-1501 試験で、エフガルチギモド 10 mg/kg を 4 日に 1 回で 21 日間、10 mg/kg 又は 25 mg/kg を 7 日に 1 回で 22 日間投与した場合、エフガルチギモドの蓄積は認められず、AUC に基づく蓄積係数の幾何平均値は 0.814～1.26 であり、単回投与又は反復投与したときの PK プロファイルは類似していた。

gMG 患者を対象とした ARGX-113-1602 試験では、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与する治療サイクル期間中、Day 1～22 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} が一定であったことからエフガルチギモドは蓄積しないことが示された。$AUC_{0\text{-}168h}$ に基づく蓄積係数は 0.936 であった（表 2.7.2-4）。

gMG 患者を対象とした ARGX-113-1704 試験では、Cycle 2 以降でも、各投与後の C_{max} 及び C_{trough} は異なるサイクルで一定であり、エフガルチギモドの PK に治療期間を通じて明らかな変化はなかった。また、C_{trough} は低く、得られた C_{max} の概ね 6%未満であった（表 2.7.2-5）。

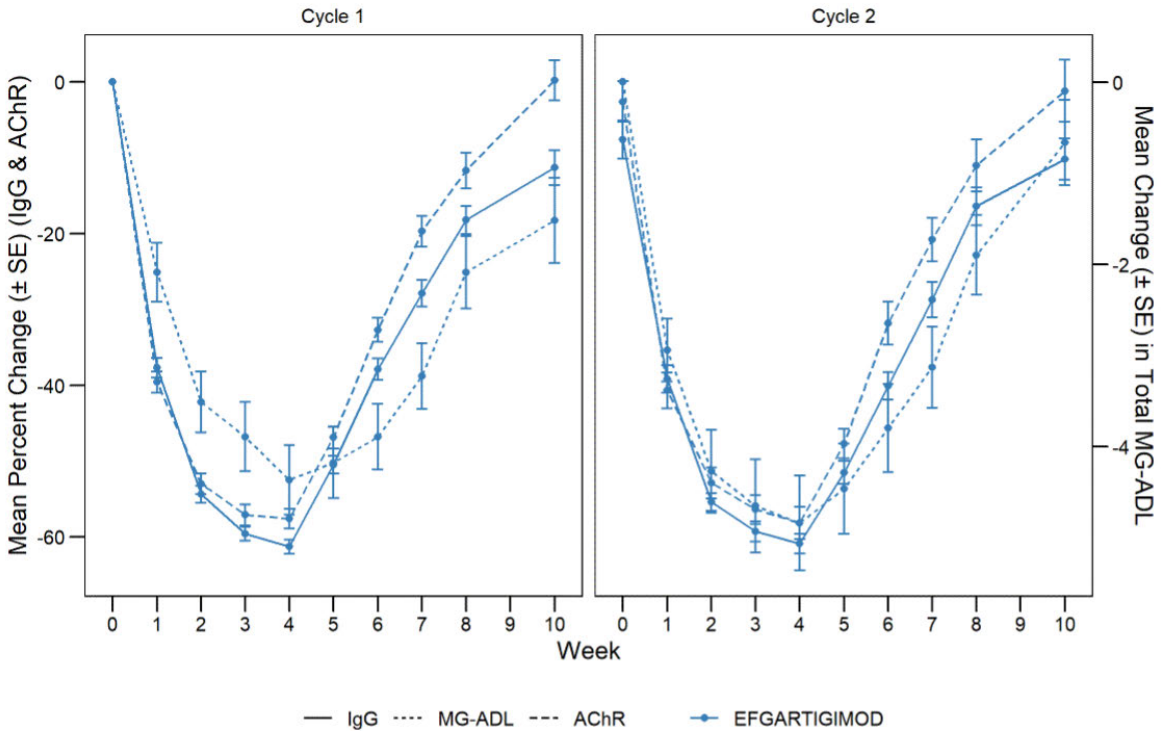
薬力学

gMG 患者対象とした ARGX-113-1704 試験で、抗 AChR 抗体陽性の被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を静脈内投与したとき、総 IgG は初回投与後から低下し始め、1 週間後に 37.7%減少した。Week 3 の 4 回目投与、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。ARGX-113-1602 試験でも同様の結果が得られた。

抗 AChR 抗体の減少は総 IgG の減少と同様の推移を示し、MG-ADL 総スコアの減少は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体減少の経時的推移と同様であった（図 2.7.2-21）。

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。全被験者でも同様の結果が得られた。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。

図 2.7.2-21　サイクル別 MG-ADL 総スコアの変化量及び総 IgG 及び抗 AChR 抗体の変化率（抗 AChR 抗体陽性被験者）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Tables 14.2.1.9.1, 14.2.8.2.1 and 14.2.8.9.2
AChR =acetylcholine receptor; Ig=immunoglobulin; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SE=standard error

IgG サブタイプ

全試験を通して、各 IgG サブタイプについて同様の結果が得られたが、IgG4 の減少率の平均値は他のサブタイプと比較しやや小さかった。ARGX-113-1704 試験では、いくつかの外れ値の影響を大きく受けて平均 IgG4 濃度は治療サイクル中に変動したが、中央値及び四分位値でみると、IgG4 減少の経時的推移は IgG1、IgG2、IgG3 と同様、総 IgG と類似していた。

2.7.2.3.4.　投与時間

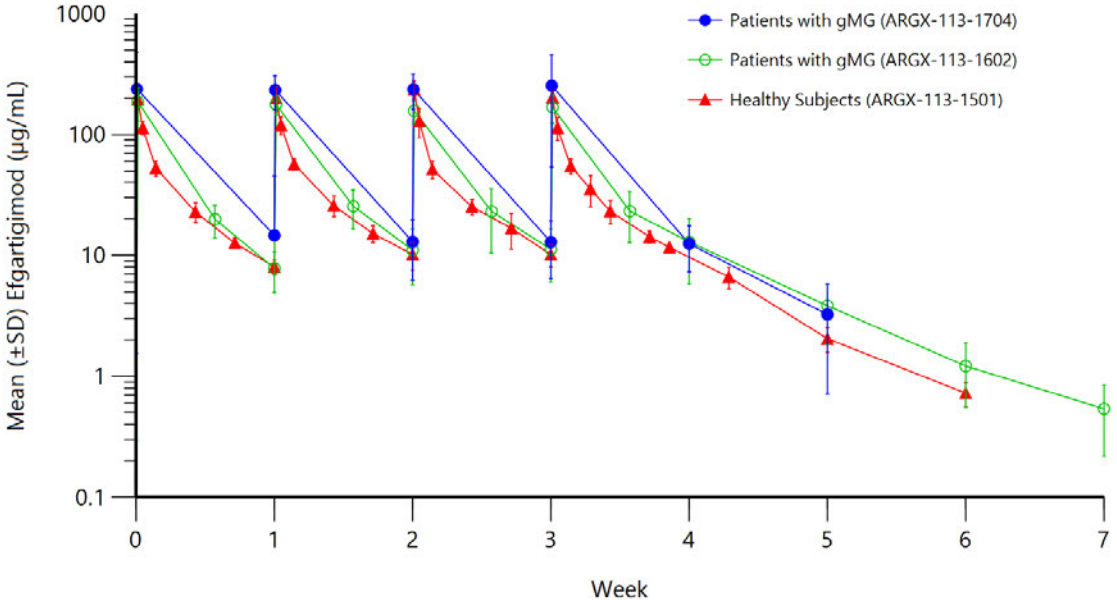
健康被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回 2 時間かけて静脈内投与したとき（ARGX-113-1501 試験）と 1 時間かけて同様に投与したとき（ARGX-113-1702 試験）を比較すると、4 回目投与後（Day 22）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ は同程度であった。2 時間及び 1 時間かけて投与したときの C_{max} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 204（22.2）及び 188（30.2） μg/mL、$AUC_{0\text{-}72h}$ の平均値（標準偏差）は 4168（541）及び 4430（478） μg·h/mL であった。

2.7.2.3.5.　健康被験者と全身型重症筋無力症患者の類似性

薬物動態

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に得られたエフガルチギモド PK プロファイルを評価したところ、その PK プロファイルは健康被験者と gMG 患者で類似していた（図 2.7.2-22）。

図 2.7.2-22　健康被験者と全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時のエフガルチギモド平均血清中濃度推移



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.1, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.1 and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.7.1
gMG=generalized myasthenia gravis; PK= pharmacokinetic; SD=standard deviation
Note:　Doses were administered at week 0, week 1, week 2 and week 3.
For PK data in healthy subjects, study ARGX-113-1501 was selected for its dense PK sampling after each infusion.

健康被験者と gMG 患者で C_{max} 及び C_{trough} に明らかな差異は認められなかった（表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14）。$AUC_{0\text{-}168h}$ は gMG 患者で 1.5 倍高かったが、この差は試験によって PK 評価用の採血スケジュールが異なり、gMG 患者を対象とした試験と比較し、健康被験者を対象とした ARGX-113-1501 試験では採血頻度が高かった［投与前、投与後 2（投与終了時）、8、24、72、120、及び 168 時間に検体を採取］ことに起因している可能性がある。gMG 患者を対象とした第 II 相 ARGX-113-1602 試験では、投与前、投与後 2 時間（投与終了時）、96 時間（12 名中 5 名）及び 168 時間に採血が行われた。

母集団 PK モデル解析からも、健康被験者と gMG 患者で PK プロファイルが非常に類似していることが示され、gMG 患者の CL が健康被験者と比較しわずかに（12%）小さいことにより、両集団の曝露量にわずかな違いが認められただけであった（Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 17 039）。

薬力学

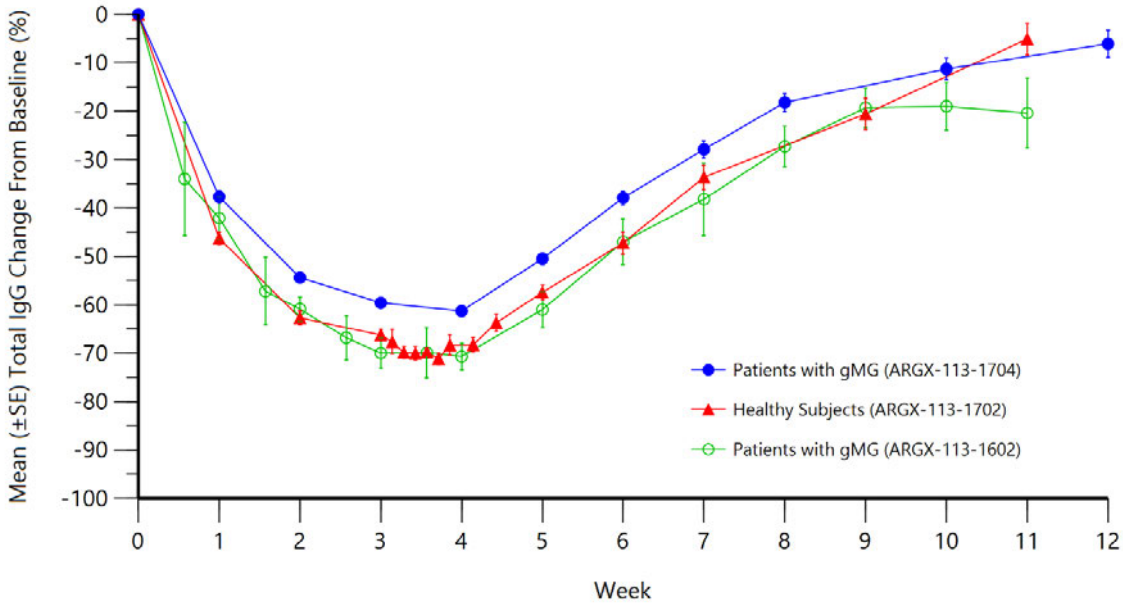
エフガルチギモドの薬力学的効果は、gMG 患者と健康被験者で非常に類似していた。エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの総 IgG 減少推移は両集団で同様であり、その減少は最終投与後 1 週間で最大に達した。

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 はベースライン値と比較して、健康被験者では約 70%（ARGX-113-1702 試験）、gMG 患者では 60%～70%減少した（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1602 試験）（図 2.7.2-23）。

ベースラインの総 IgG は gMG 患者と健康被験者で異なり、その平均値（標準誤差）は gMG 患者（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1602 試験）でそれぞれ 8345（312）及び

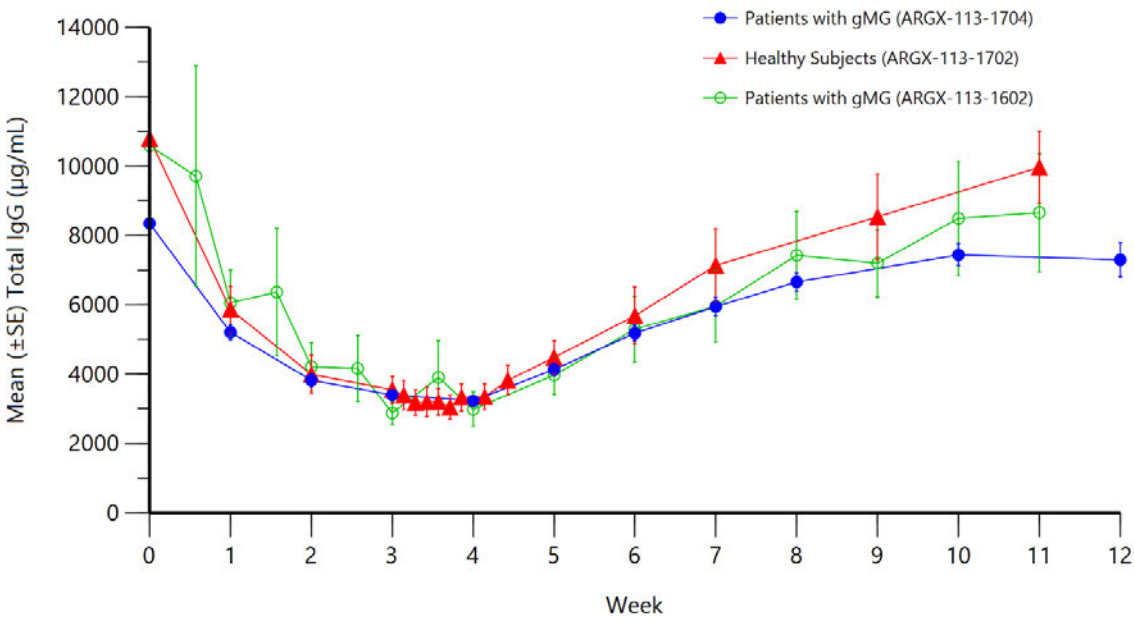
10591（1466） µg/mL、健康被験者（ARGX-113-1702 試験）で 10795（1047） µg/mL であった。しかしながら、最大減少時の総 IgG 濃度は全試験を通して同程度であり、その平均値（標準誤差）は gMG 患者（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1602 試験）でそれぞれ 3230（139）及び 2980（497） µg/mL、健康被験者（ARGX-113-1702 試験）で 3046（342） µg/mL であった（図 2.7.2-24）。総 IgG のベースラインからの変化率の試験間でのわずかな差は、ベースラインの総 IgG 濃度の試験間差によるものと考えられた。全体として、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の総 IgG は一貫して 2500～3500 µg/mL まで減少した。IgG サブタイプについても総 IgG と同様の結果が認められた。

図 2.7.2-23　健康被験者及び全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の総 IgG のベースラインからの平均変化率推移



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1 and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.1.1
gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; n=number of observations; SD=standard deviation, SE=standard error derived as $SD/\sqrt{n}$
Note:　Doses were administered at week 0, week 1, week 2 and week 3.
For total IgG data in healthy subjects, study ARGX-113-1702 was selected as total IgG sampling occurred up to return to baseline levels.

図 2.7.2-24　健康被験者及び全身型重症筋無力症患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の平均総 IgG 濃度推移



Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1 and Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.1.1
gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; n=number of observations; SD=standard deviation, SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$
Note:　Doses were administered at week 0, week 1, week 2 and week 3.
For total IgG data in healthy subjects, study ARGX-113-1702 was selected as total IgG sampling occurred up to return to baseline levels.

さらに、母集団 PK／PD モデルによる解析結果からも、総 IgG の減少推移は健康被験者と gMG 患者で同様であることが示された（Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 17 039）。

2.7.2.3.6.　個体間変動

エフガルチギモドを静脈内投与したときの C_{max} は投与終了時に到達すると推定される。gMG 患者を対象とした ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1602 試験で、C_{max} を算出するための PK 評価用検体はそれぞれ投与終了後 1 時間以内及び 30 分以内に採取した。健康被験者を対象とした ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験では、投与終了時に近い時点（それぞれ±3 分及び±2 分）で検体を採取した。そのため、健康被験者を対象とした試験データの方が C_{max} の個体間変動をより正確に推定できると考えられる。

エフガルチギモド 2.0～50 mg/kg を単回投与したとき、PK の個体間変動は%CV で表すと低～中等度であり、C_{max} の%CV は 10.9%～42.0%、AUC の%CV は 4.68%～22.5%であった。10 mg/kg 又は 25 mg/kg を反復投与したときの PK の個体間変動は小さく、C_{max} の%CV は 9.05%～28.1%、AUC の%CV は 4.85%～27.6%であった（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.2 , Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-14 及び Table 14-16）。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験で少数時点採血により得られたデータを用いた母集団 PK 解析では、体重（CL 及び V1 に対して）及び eGFR（CL に対して）が統計学的に有意な共変量として同定された。母集団 PK 最終モデルパラメータである CL 及び V1 に対する変動は%CV でそれぞれ 13.4%及び 23.3%であった（表 2.7.2-7）。

ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与した初回サイクルでの総 IgG の個体間変動は低～中等度であり、試験期間を通して%CV は 23.8%～36.5%であった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.1.1 より算出）。

総 IgG を記述するための間接応答モデルを用いた母集団 PK／PD モデルでは、総 IgG ベースライン値及び EC_{50} の変動は%CV でそれぞれ 27.6%及び 42.7%であった。なお、このモデルでは、E_{max} は固定値を使用した。一方、抗 AChR 抗体のベースライン値の変動は大きく、その変動は%CV で 515%であった。なお、第 III 相試験データでは、抗 AChR 抗体の分布に 1 nmol/L 付近でギャップが認められ、この変動を説明可能な共変量は特定されなかった（表 2.7.2-8）。

2.7.2.3.7.　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）。

2.7.2.3.7.1.　体重

エフガルチギモドの PK 及び PD に対する体重の影響を母集団 PK／PD 解析により評価した。ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド投与を受けた被験者のベースラインの体重範囲は 49～229 kg であった。

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 $AUC_{0\text{-}168h}$ 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予測される。母集団 PK モデルから、第 III 試験の用量の上限である 1200 mg が投与される体重が 120 kg の患者では、体重が中央値の 76.05 kg の患者と比較して $AUC_{0\text{-}168h}$ が 36%（90% 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 に関する 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。

2.7.2.3.7.2.　年齢

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモドの投与を受けた被験者の年齢の中央値（最小値、最大値）は 45（19、78）歳であり、多くの被験者（86.9%）が 18 歳以上 65 歳未満に分類された。エフガルチギモドの PK 及び PD に対する年齢の影響を母集団 PK／PD 解析により評価した結果、年齢は母集団 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。

2.7.2.3.7.3.　性別

ARGX-113-1704 試験では、多くの被験者が女性であった（エフガルチギモドの投与を受けた被験者の 75.0%）。エフガルチギモドの PK 及び PD に対する性別の影響を母集団 PK／PD

解析により評価した結果、性別は母集団 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。

2.7.2.3.7.4. 人種及び民族

ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けた 84 名の被験者の人種は白人が多数を占め（82.1%）、次いで、アジア人（10.7%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（3.6%）であった。民族は「非ヒスパニック／非ラテン系」が 82.1%と多く、「ヒスパニック系／ラテン系」は 8.3%であった。また、本試験に含まれた日本人は 9.5%であった。

エフガルチギモドの PK 及び PD に対する人種及び民族の影響を母集団 PK／PD 解析により評価した。このとき、日本人／外国人について共変量解析を実施した結果、日本人／外国人はエフガルチギモドの PK 及び PD に対する有意な共変量として同定されず、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。また、その他の人種及び民族も有意な共変量として同定されなかった。

ARGX-113-1704 試験では、平均 C_{max} 及び C_{trough} は試験期間を通じて日本人被験者と外国人被験者で同様であった。さらに、日本人被験者では PK 評価用に追加の採血を実施し、初回及び 4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ を求めた。$AUC_{0\text{-}168h}$ は日本人被験者（ARGX-113-1704 試験）と外国人被験者（ARGX-113-1602 試験、91.7%が白人）で同程度であった（Section 2.7.2.3.1.1.1）。

同様に、ARGX-113-1704 試験では、外国人被験者と比較して日本人被験者の総 IgG 及び IgG サブタイプの減少推移に明らかな差異は認められなかった（Section 2.7.2.3.1.2.1）。

ARGX-113-1704 試験の日本人被験者と外国人被験者で観察されたエフガルチギモド濃度、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の分布には重なりが認められた。母集団 PK／PD モデル解析からは、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 減少率が大きかったが、両集団で認められたこの見かけ上の違いは体重の違いによると考えられた。CL 及び V1、並びに総 IgG に関する EC_{50} に対する体重の影響をモデルに含めると（Section 2.7.2.3.7.1）、日本人患者と外国人患者の間で PK 及び PD パラメータ（総 IgG 及び抗 AChR 抗体）に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.2.3.7.5. 腎機能障害

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。

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。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）。

腎機能マーカーとしての eGFR 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影響の評価には、母集団共変量解析の手法を用いた。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。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。

エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与時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 $AUC_{0\text{-}168\,h}$ 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）な患者と比較して $AUC_{0\text{-}168h}$ が 28%（90% CI：19%～37%）高かった（Section 2.7.2.2.3.3.1）。

以上の結果から、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一部が糸球体で濾過され、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（Module 2.6.2, Section 2.6.2.2.2.1）、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。

2.7.2.3.7.6.　肝機能障害

肝機能障害患者は、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、肝機能障害患者の臨床データは得られていない。これまでに、エフガルチギモドの PK 及び PD に対する肝機能障害の影響は検討されていないが、治療用タンパク質であるエフガルチギモドは CYP450 による代謝を受けないことからも、肝機能障害患者で用量調節を必要とするような影響はないと考えられる。

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。アルブミン、総ビリルビン、AST、ALP 及び ALT 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（Module 2.6.2, Section 2.6.2.2.2.1）、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る。

2.7.2.3.7.7.　抗 AChR 抗体陽性／陰性

抗 AChR 抗体陽性被験者と抗 AChR 抗体陰性被験者の PK データの比較から、抗 AChR 抗体陰性被験者の PK パラメータがやや高値であることが示されたが（Section 2.7.2.2.1.2.2）、この結果は総 IgG の減少には反映されなかった。gMG 患者（ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-117-1705 試験）で総 IgG を評価した PD に関する統合解析結果では、サイクルベースラインからの変化率は全サイクルを通じて両集団で差がなく、Week 3 での平均変化率（標準誤差）は、抗 AChR 抗体陰性被験者及び抗 AChR 抗体陽性被験者でそれぞれ 55.7（2.52）%～62.4（1.48）%及び 56.7（1.59）%～59.9（0.82）%であった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.2.2.4 及び Table 14.2.3.2.3.2）。

2.7.2.3.8.　外因性要因（薬物間相互作用）

2.7.2.3.8.1.　エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学に対する併用薬の影響

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 フラグメントである。エフガルチギモドは野生型 Fc フラグメントと比較して中性及び酸性両 pH 条件下でのヒト 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。

エフガルチギモドの PK に対する免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）の潜在的影響は、ヒト FcRn トランスジェニックマウスに両剤を同時投与又は別々に投与して検討された。その結果、IVIg はエフガルチギモドの PK プロファイルに影響を与えなかった（Module 2.6.2, Section 2.6.2.5）。

また、第 III 相試験では、被験者は、gMG 治療薬をスクリーニング前から一定の用量で投与されていることが必要であり、使用可能な治療薬は抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド及び NSID に限定された。母集団 PK／PD 解析における共変量の検討により、ステロイドや NSID の併用の影響を評価した。母集団 PK 及び母集団 PK／PD 解析最終モデルにおいて、ステロイドや NSID 前治療は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（Module 5.3.3.5, Population PK/PD report 20 004）。また、ARGX-113-1704 試験で gMG 治療としての NSID 併用有無により層別した部分集団解析から、NSID はエフガルチギモドの PK 及び PD に影響しないことが示された。

2.7.2.3.8.2. 併用薬の薬物動態及び薬力学に対するエフガルチギモドの影響

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。エフガルチギモドはその作用機序を踏まえると、IVIg を含む治療用 IgG の消失に影響を及ぼすと考えられる。

ヒト FcRn トランスジェニックマウスを用いた薬力学的薬物間相互作用試験において、IVIg 療法に対するエフガルチギモドの潜在的影響を評価した。IVIg とエフガルチギモド投与を同時に実施した場合及びエフガルチギモドの投与 2 日後に IVIg を実施した場合、エフガルチギモドは IgG の曝露量に影響を与えた。IVIg の 2 日前にエフガルチギモドを投与した場合の方が、その曝露への影響が小さかった。同時投与した場合、IgG 濃度は 2〜3 日以内にベースライン値に戻ったのに対して、IVIg の 2 日前にエフガルチギモドを投与した場合、IgG 濃度がベースライン値に戻ったのは IVIg から 12 日後であった。この結果は、このモデル動物では主にエフガルチギモドによる IgG の分解が投与後 2 日以内に起きていることを示唆する。また、トレーサーIgG 濃度もエフガルチギモド投与により有意に低下した。これらのデータから、治療用 IgG 及び IVIg の PK はエフガルチギモドが一定濃度以上存在した場合にその影響を受けることが示唆された（Module 2.6.2, Section 2.6.2.5）。ただし、エフガルチギモドの影響は併用投与される抗体医薬品の PK に対する FcRn の寄与、その有効性が主に AUC 又は C_{max} に依存するか否か、投与量及びエフガルチギモド投与時と併用投与される抗体医薬品投与時の時間差に依存するため、これらの結果を定量的にヒトに外挿することは困難である。

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 IgG 濃度が上昇し始める（図 2.7.2-23）。ARGX-113-1704 試験の Cycle 1 では、その時点でのエフガルチギモド濃度は投与終了時点で認められた最高濃度 253 µg/mL に対し 3.24 µg/mL と 2%未満まで低下していた。このことから、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と考えられた。

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。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。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。

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）。エフガルチギモドは臨床試験でアルブミン、IgA、IgD、IgE 及び IgM の濃度に影響しなかった（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）。

2.7.2.3.9.　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。

用量 10 mg/kg

健康被験者を対象とした第 I 相試験（ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験）、gMG 患者を対象とした臨床試験（ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）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 回静脈内投与したとき、ほぼ最大の総 IgG 減少に達することが示された。単回投与試験では、エフガルチギモド 10 mg/kg までは総 IgG に用量依存的な減少が認められたが、10、25、50 mg/kg では用量間で総 IgG の減少率に統計学的に有意な差は認められなかった。同様に、10 mg/kg 又は 25 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与した場合、総 IgG の減少率に有意な差は認められなかった（Section 2.7.2.3.2）。

gMG 患者を対象とした第 II 相試験である ARGX-113-1602 試験から、エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回計 4 回静脈内投与による有効性及び安全性が示された。第 III 相 ARGX-113-1704 試験で用いる最適な用量を推定するため、第 II 相データに基づいて構築した母集団 PK／PD／臨床効果モデルを用いて、総 IgG 減少及び期待奏効率のシミュレーションを行った（Section 2.7.2.2.3.2）。エフガルチギモド 5、10、又は 20 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による総 IgG の最大減少率の中央値（5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値）は 5、10、及び 20 mg/kg でそれぞれ 62%（49%、75%）、71%（59%、78%）、及び 77%（70%、81%）であった。その中央値に増加が認められたものの、特に 10 mg/kg と 20 mg/kg では減少の範囲に広範な重なりが認められた。減少率の増加は、5 mg/kg から 10 mg/kg の方が 10 mg/kg から 20 mg/kg よりも大きかった（図 2.7.2-7）。抗 AChR 抗体に関しても用量に対する減少率の増加は総 IgG と同様の傾向が認められた。

用量範囲 5～20 mg/kg のエフガルチギモドで 500 回の臨床試験のシミュレーションを行ったところ、MG-ADL 総スコアの 2 点以上又は 3 点以上の減少を指標とした期待奏効率は用量間で同程度であった（図 2.7.2-8）。MG-ADL 総スコアの 4 点以上の減少を指標とする期待奏効率にわずかな用量依存的傾向が認められた（Section 2.7.2.2.3.2）。

これらの結果と第 I 相 ARGX-113-1501 試験及び第 II 相 ARGX-113-1602 試験で得られた結果に基づき、第 III 相試験の用量として 10 mg/kg を選択した。これより高用量を投与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。これ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。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験の結果から、エフガルチギモド 10 mg/kg は有効（Module 2.7.3）かつ安全で忍容性も高い（Module 2.7.4）ことが示された。

投与時間 1 時間

健康被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回 1 時間又は 2 時間かけて静脈内投与したとき、両投与時間で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ は同程度であった（Section 2.7.2.3.4）ことから、患者の利便性を考慮し、投与時間として 1 時間を選択した。

投与間隔 1 週間

ARGX-113-1501 試験で、エフガルチギモド 10 mg/kg を 4 日に 1 回投与又は 7 日に 1 回投与を比較したところ、総 IgG 減少の E_{max} 値に統計学的に有意な差は認められなかった（Section 2.7.2.2.2.1.1）ことから、患者の利便性を考慮し、1 週間の投与間隔を選択した。

総 IgG の平均減少率の最大値は 4 日に 1 回及び 7 日に 1 回投与でそれぞれ 76.1%及び 67.8%であり、その最大減少率を示したときの総 IgG の平均値は 2190 及び 2777 µg/mL であった。ベースラインの総 IgG の平均値はそれぞれ 9094 及び 8705 µg/mL であった。なお、平均減少率が最大に達したときの個々の総 IgG の範囲は同程度であった（それぞれ 1360～3380 µg/mL 及び 1300～3940 µg/mL、各用法 n=6）（Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1）。

週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとする間歇治療サイクル

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド 10 mg/kg の初回静脈内投与から総 IgG は減少し始め、続く週 1 回投与でさらに減少し、投与サイクルの 4 回目の投与後 1 週間でその減少率は最大に達し、その時点での平均減少率は 61.3%であった。その後、総 IgG は緩やかに上昇し、4 回目の投与後約 9 週間でベースラインに戻った。抗 AChR 抗体の減少推移は総 IgG と同様であった（Section 2.7.2.3.3）。

総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少に伴って MG-ADL 総スコアの改善が認められた。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［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）］。

Cycle 2 以降でも、サイクルにかかわらず総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少推移及び減少の程度は一定であった。エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与する各サイクルで総 IgG は一貫して 2500～3500 µg/mL まで減少した。

第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験）の有効性の結果から、gMG 患者で、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与するサイクルにより、プラセボ群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得られることが示された。したがって、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与する間歇治療サイクルで、Cycle 2 以降は臨床効果に基づき個別に開始する方法が、gMG 患者に最適な用法・用量であると判断された。

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 2.7.2.3.1）。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。

2.7.2.4.　特別な試験

2.7.2.4.1.　免疫原性

健康被験者（第 I 相試験）及び gMG 患者（第 II 相及び第 III 相試験）を対象とした臨床試験から得られた ADA 及び中和抗体の発現に基づいてエフガルチギモドの免疫原性を評価し、エフガルチギモドに対する ADA が、エフガルチギモドを投与したときの PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす潜在的影響を評価した。また、ARGX-113-1704 試験、ARGX-113-1705 試験（中間解析 1）及び ARGX-113-1602 試験から得られた、エフガルチギモドを投与された gMG 患者の免疫原性データについて統合解析を実施し、評価の詳細は Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）に示した（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI）。

ARGX-113-1704 試験では、被験者の 15.2%で治験薬投与前のサンプルにエフガルチギモドに対する ADA が検出された。これらの被験者で、エフガルチギモド投与に伴う抗体価の上昇は認められなかった。エフガルチギモド群で ADA が評価可能であった被験者 83 名中 17 名（21%）がエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性を示し、このうちの 10 名では 1 時点でのみ ADA が検出された。なお、17 名のうち 3 名では、試験終了時まで ADA が持続して検出された。また、エフガルチギモド群で中和抗体が評価可能であった被験者 83 名中 6 名（7%）が中和抗体陽性例（投与前サンプルの中和抗体陽性／陰性にかかわらず、投与後サンプルが中和抗体陽性であった被験者）であり、その中には上記の持続的 ADA が認められた 3 名が含まれた。再治療による ADA 発現割合（エフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者の割合）や抗体価の上昇は認められなかった。

統合解析では、被験者の 19.1%でエフガルチギモド投与前サンプルに ADA が検出された。エフガルチギモド群の ADA 発現割合及び中和抗体の発現割合（中和抗体陽性例の被験者の割合）はそれぞれ 15.9%及び 4.1%であった。このうち 1 名のみ、投与前に ADA が検出されており、エフガルチギモド投与に伴う抗体価の上昇が認められた。

投与前に検出された ADA、エフガルチギモド投与に伴う ADA、抗体価上昇を伴う ADA 及び中和抗体はエフガルチギモドの PK、PD、有効性、及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかったことから、ADA による臨床的に意味のある影響がないことが示された。

エフガルチギモドの再治療サイクルの累積 ADA 発現割合は Cycle 1 と同様であり、これは再治療による新たな ADA 陽性例（エフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者）はいないか、いてもわずかであることを示している。また、再治療を受けた被験者において、抗体価の明らかな時間依存的な上昇は認められなかった。したがって、エフガルチギモドによる再治療は免疫原性のリスクを増加させないと結論付けられた。有効性及び安全性に対するエフガルチギモドによる再治療の影響は、ARGX-113-1705 試験でさらに評価されている。

結論として、エフガルチギモド特有の因子及び患者や疾患関連因子に基づくリスク評価（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI, Section 2）並びに上記の通り臨床試験で検出されたエフガルチギモドに対する ADA は臨床的に問題となるものではなかったことから、免疫原性や潜在的な関連する影響のリスクは低いと考えられる。

2.7.2.4.2.　QT 間隔に対する影響評価

エフガルチギモドは高分子量のヒト IgG1 Fc フラグメント改変体である。ICH-E14 ガイダンスでは高分子タンパク質やモノクローナル抗体はイオンチャネルに直接作用する可能性が低いことが示されている。カニクイサル及びヒト組織凍結切片を用いた組織交差反応性試験では、エフガルチギモドの心筋組織に対する結合は認められなかった（Module 2.6.2, Section 2.6.2.2.2.2）。さらに、エフガルチギモドの心電図、心拍数及び血圧に対する影響はカニクイ

サルでの静脈内投与での一般毒性試験の一部として検討された。臨床用量を超える最大100 mg/kg を 2 日に 1 回又は 7 日に 1 回投与時においても検討したパラメータに対する影響は認められなかった（Module 2.6.2, Section 2.6.2.4）。以上のように、エフガルチギモドが高分子であること、エフガルチギモドが QT 間隔に影響を与えることを示唆する非臨床試験結果が得られていないことを踏まえると、エフガルチギモドが QT 間隔に影響を与える可能性は低いと考えられることから、単独の QT/QTc 評価試験は実施しなかった。QT 間隔に対するエフガルチギモドの影響は個々の臨床試験内で評価した（Module 2.7.4, Section 2.7.4.4.1.4）。

2.7.2.5.　付録

表 2.7.2-13　エフガルチギモド単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

Study	Population	Treatment	n	Single Dose PK Parameters of Efgartigimod						
				C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (µg h/mL)	AUC_{0-inf} (µg h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	0.2 mg/kg	4	1.81 (0.285)	2.0 (2.0-2.1)	103 (126)	*NA*	140[a] (109)	*NA*	*NA*
		2.0 mg/kg	4	34.8 (5.13)	2.0 (2.0-2.0)	936 (54.0)	998 (58.8)	104 (7.88)	0.142 (0.0196)	21.4 (3.33)
		10 mg/kg	4	209 (27.9)	2.1 (2.0-2.3)	6770 (1520)	6818 (1523)	85.1 (7.50)	0.122 (0.0268)	14.8 (2.03)
		25 mg/kg	4	436 (47.4)	2.0 (2.0-2.0)	12763 (2087)	12826 (2103)	89.7 (2.33)	0.153 (0.0209)	19.8 (2.28)
		50 mg/kg	4	1175 (493)	2.0 (2.0-4.0)	23340 (3013)	23435 (3038)	91.3 (4.84)	0.163 (0.0241)	21.4 (2.29)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	10 mg/kg	8	206 (55.5)	2.0 (2.0-4.0)	6210 (1050)	6340 (1060)	78.7 (16.7)	0.130 (0.0208)	14.5 (2.57)

Source:　Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.2 and Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-13
AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time zero up to last quantifiable concentration; CL=systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not assessable; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_z=volume of distribution
Note:　Arithmetic mean (SD) values are reported, except for t_{max} where median (min-max) is presented.
[a] n=3 for $t_{1/2}$. Most likely the elimination phase was not be fully characterized, as the serum concentrations fell below the lower limit quantitation as of 48 hours after the start of infusion.

表 2.7.2-14　エフガルチギモド反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

Study	Population	Treatment	Study Day	Multiple Dose PK Parameters of Efgartigimod							
				C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}tau}$ (µg·h/mL)	
				n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Median (min-max)	n	Mean (SD)
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	10 mg/kg q4d	1	-	*NA*	5	161 (38.2)	5	2.0 (2.0-2.0)	5	4206 (496)
			5	5	15.3 (3.90)	5	187 (17.0)	5	2.0 (2.0-2.0)	5	4784 (463)
			9	5	21.4 (4.67)	5	216 (24.1)	5	2.0 (2.0-2.0)	5	5298 (626)
			13	5	21.5 (4.23)	5	202 (21.2)	5	2.0 (2.0-2.0)	5	5211 (309)
			17	5	22.0 (4.29)	5	229 (23.4)	5	2.0 (2.0-2.0)	5	4742 (723)
			21	5	19.9 (4.09)	5	192 (20.9)	5	2.0 (2.0-2.0)	5	4842 (714)
		10 mg/kg q7d	1	-	*NA*	6	195 (30.7)	6	2.0 (2.0-2.0)	6	5392 (619)
			8	6	8.02 (1.13)	6	202 (46.1)	6	2.0 (2.0-2.0)	6	5936 (647)
			15	6	10.2 (2.67)	6	237 (40.5)	6	2.0 (2.0-2.0)	6	6024 (543)
			22	6	10.2 (2.14)	6	204 (22.2)	6	2.0 (2.0-2.0)	6	5612 (646)
		25 mg/kg q7d[a]	1	-	*NA*	6	535 (136)	6	2.0 (2.0-2.0)	6	12458 (3114)
			8	6	16.1 (5.38)	6	393 (110)	6	2.1 (2.0-8.0)	6	10315 (2813)
			15	6	17.5 (3.65)	6	407 (73.0)	6	2.0 (2.0-2.0)	6	10061 (1977)
			22	6	18.9 (4.55)	6	485 (136)	6	2.0 (2.0-2.1)	6	11152 (1877)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	20 mg/kg q3d (50-70 kg)	1	8	*NA*	8	380 (66.5)	-	*NA*	-	*NA*
			4	8	36.8 (4.77)	8	392 (63.4)	-	*NA*	-	*NA*
		20 mg/kg q3d (80-100 kg)	1	8	*NA*	8	365 (26.5)	-	*NA*	-	*NA*
			4	8	44.9 (8.73)	8	390 (53.4)	-	*NA*	-	*NA*
		20 mg/kg q3d (all)	1	16	*NA*	16	372 (49.5)	-	*NA*	-	*NA*
			4	16	40.8 (7.98)	16	391 (56.6)	-	*NA*	-	*NA*
		10 mg/kg q7d	22	7	10.2 (3.41)	7	188 (30.2)	7	2.00 (1.02-2.00)	-	*NA*

Study	Population	Treatment	Study Day	Multiple Dose PK Parameters of Efgartigimod							
				C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}tau}$ (µg·h/mL)	
				n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Median (min-max)	n	Mean (SD)
ARGX-113-1602	Patients with gMG	10 mg/kg q7d	1	12	7.82 (2.92)	12	187 (58.0)	12	2.44 (2.08-2.58)	11	8930 (3127)
			8	11	11.1 (5.37)	11	177 (32.2)	12	2.50 (2.08-2.50)	11	9036 (2337)
			15	11	11.2 (5.22)	11	157 (33.2)	12	2.50 (20.7-2.50)	11	8557 (2558)
			22	11	12.9 (7.15)	11	168 (43.7)	12	2.46 (2.08-2.67)	10	8284 (2784)
ARGX-113-1704	Patients with gMG	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	1	-	*NA*	80	242 (230)	-	*NA*	-	*NA*
			8	82	13.9 (28.3)	81	235 (73.6)	-	*NA*	-	*NA*
			15	80	12.9 (6.47)	80	234 (76.2)	-	*NA*	-	*NA*
			22	81	12.8 (6.25)	80	253 (196)	-	*NA*	-	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	1	-	*NA*	62	221 (64.6)	-	*NA*	-	*NA*
			8	63	10.4 (4.30)	63	232 (58.5)	-	*NA*	-	*NA*
			15	61	12.3 (6.36)	61	242 (91.5)	-	*NA*	-	*NA*
			22	60	12.9 (6.88)	60	246 (189)	-	*NA*	-	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	1	-	*NA*	7	226 (21.2)	-	*NA*	-	*NA*
			8	6	36.4 (69.9)	5	174 (113)	-	*NA*	-	*NA*
			15	4	7.13 (2.91)	5	145 (19.7)	-	*NA*	-	*NA*
			22	5	7.52 (1.25)	5	153 (24.5)	-	*NA*	-	*NA*

Source:　Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.2.2, Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-11 and 14-16, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.8.2, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.7.3

$AUC_{0\text{-}tau}$=area under the concentration-time curve over a dosing interval tau; C_{max}=maximum observed concentration; C_{trough}=serum concentration observed prior to start of infusion; gMG=generalized myasthenia gravis; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; PK= pharmacokinetics; q3d=every 3 days; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SD=standard deviation; t_{max}=time of C_{max}

[a] Only data of Cohort 10 are summarized in this table.

表 2.7.2-15　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の総 IgG の最大減少

Study	Population	Treatment	Total IgG					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	Single Dose						
		0.2 mg/kg	4	6013 (710)	3	15	5373 (800)	4.98 (6.24)
		2 mg/kg	4	8903 (1948)	4	15	6540 (793)	22.7 (6.05)
		10 mg/kg	4	10910 (1419)	4	22	5128 (635)	51.8 (5.10)
		25 mg/kg	4	7043 (1565)	4	7	2728 (426)	59.8 (2.82)
		50 mg/kg	4	6663 (1083)	4	15	3015 (296)	53.1 (3.96)
		Multiple Dose						
		10 mg/kg q4d	5	9094 (996)	5	21	2190 (362)	76.1 (2.63)
		10 mg/kg q7d	6	8705 (1013)	6	27	2777 (405)	67.8 (3.67)
		25 mg/kg q7d[a]	6	10792 (2545)	6	25	2928 (658)	71.6 (2.09)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	Single Dose						
		10 mg/kg	8	11511 (1511)	8	9	6496 (990)	44.6 (2.46)
		Multiple Dose						
		20 mg/kg q3d[b] (50-70 kg)	8	12723 (1248)	8	8	5806 (781)	54.9 (2.90)
		20 mg/kg q3d[b] (80-100 kg)	8	9933 (370)	8	8	4344 (204)	56.1 (1.65)
		20 mg/kg q3d[b] (all)	16	11328 (725)	16	8	5075 (433)	55.5 (1.62)
		10 mg/kg q7d	8	10795 (1047)	7	27	3046 (342)	71.2 (1.20)
ARGX-113-1602	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d	12	10591 (1466)	12	29 (week 4)	2980 (497)	70.7 (2.70)

Study	Population	Treatment	Total IgG					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1704	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	65	8345 (312)	63	29 (week 4)	3230 (139)	61.3 (0.92)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	51	7629 (336)	46	29 (week 4)	3189 (163)	57.3 (1.50)
ARGX-113-1705	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	92	7491 (233)	90	22 (week 3)	3282 (136)	55.7 (1.22)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	59	7353 (331)	48	22 (week 3)	3438 (229)	53.5 (1.52)
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	23	6233 (410)	21	22 (week 3)	3198 (290)	48.3 (2.60)
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	15	6651 (692)	12	22 (week 3)	3187 (325)	46.6 (7.00)
	Patients with gMG (AChR-Ab seronegative)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	32	6877 (271)	32	22 (week 3)	2704 (139)	60.1 (1.80)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	22	6411 (503)	16	22 (week 3)	2530 (192)	55.9 (2.96)
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	10	5209 (535)	8	22 (week 3)	2356 (334)	56.3 (4.51)
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	6	4812 (772)	4	22 (week 3)	2648 (276)	42.2 (8.14)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.2; Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3 to Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1, Table 14.2.3.1.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; q3d=every 3 days; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$
Note:　Cycle baseline and mean reductions relative to cycle baseline are presented.
[a] Only data of Cohort 10 are summarized in this table.
[b] 20 mg/kg efgartigimod IV on day 1 and day 4 and efgartigimod SC as of day 8 onwards. Data presented for day 8.

表 2.7.2-16　gMG 患者にエフガルチギモド（10 mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与時の抗 AChR 抗体の最大減少

Study	Population	Treatment	Anti-AChR antibodies					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (nmol/L)	n	Study Day	Level (nmol/L)	Change from Baseline %
ARGX-113-1602	Patients with gMG	10 mg/kg q7d	12	21.5 (9.21)	12	22 (week 3)	7.72 (3.28)	52.27 (7.60)
ARGX-113-1704	Patients with gMG	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	65	64.9 (13.4)	63	29 (week 4)	27.9 (6.03)	57.6 (1.30)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	51	67.2 (16.2)	46	29 (week 4)	27.8 (6.91)	57.2 (1.74)

Source:　Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.9.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody; gMG=generalized myasthenia gravis; n=number of subjects for whom the observation was reported; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$
Note:　Cycle baseline and mean reductions relative to cycle baseline are presented.
AChR-Ab data of study ARGX-113-1705 are not included in the interim analysis in this submission.

表 2.7.2-17　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG1 の最大減少

Study	Population	Treatment	IgG1					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	Single Dose						
		0.2 mg/kg	4	3453 (387)	4	7	3235 (334)	5.82 (3.25)
		2 mg/kg	4	4855 (540)	4	15	3803 (412)	21.6 (0.81)
		10 mg/kg	4	5950 (681)	4	15	3013 (355)	49.1 (2.69)
		25 mg/kg	4	3605 (443)	4	15	1630 (151)	54.3 (2.26)
		50 mg/kg	4	4563 (689)	4	15	1858 (204)	58.3 (2.93)
		Multiple Dose						
		10 mg/kg q4d	5	5348 (560)	4	27	1045 (73.0)	78.7 (1.32)
		10 mg/kg q7d	6	6790 (750)	6	25	1922 (278)	71.9 (2.39)
		25 mg/kg q7d[a]	6	7580 (2003)	6	24	1794 (520)	77.0 (1.14)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	Single Dose						
		10 mg/kg	8	6619 (761)	8	9	3555 (490)	47.3 (2.78)
		Multiple Dose						
		20 mg/kg q3d[b] (50-70 kg)	8	6493 (656)	8	8	2655 (257)	58.9 (2.00)
		20 mg/kg q3d[b] (80-100 kg)	8	5734 (236)	8	8	2273 (101)	60.3 (1.07)
		20 mg/kg q3d[b] (all)	16	6113 (351)	16	8	2464 (142)	59.6 (1.11)
		10 mg/kg q7d	8	6829 (699)	7	27	1721 (208)	74.4 (1.06)

Study	Population	Treatment	IgG1					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1602	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d	12	6872 (1004)	5	26	2516 (471)	69.7 (4.45)
ARGX-113-1704	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	64	7171 (263)	63	29 (week 4)	2300 (102)	67.6 (0.97)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	51	6596 (296)	46	22 (week 3)	2636 (132)	60.1 (1.51)

Source: Module 5.3.3.1 ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.2, Module 5.3.3.1 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3 to Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; q3d=every 3 days; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as $SD/\sqrt{n}$

Note: Cycle baseline and mean reductions relative to cycle baseline are presented.
IgG1 data of study ARGX-113-1705 are not included in the interim analysis in this submission.

[a] Only data of Cohort 10 are summarized in this table.

[b] 20 mg/kg efgartigimod IV on day 1 and day 4 and efgartigimod SC as of day 8 onwards. Data presented for day 8.

表 2.7.2-18　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG2 の最大減少

Study	Population	Treatment	IgG2					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	Single Dose						
		0.2 mg/kg	4	6310 (1222)	4	7	5738 (1342)	10.6 (3.50)
		2 mg/kg	4	3890 (699)	4	15	3350 (679)	15.2 (5.90)
		10 mg/kg	4	4845 (362)	4	15	2860 (272)	40.8 (4.78)
		25 mg/kg	4	3798 (539)	4	22	2165 (339)	42.4 (4.66)
		50 mg/kg	4	5770 (177)	4	22	2808 (278)	51.5 (4.04)
		Multiple Dose						
		10 mg/kg q4d	5	6996 (2490)	5	25	1897 (703)	72.0 (2.46)
		10 mg/kg q7d	6	5997 (565)	6	25	2288 (276)	62.2 (2.25)
		25 mg/kg q7d[a]	6	6807 (1032)	6	28	1738 (363)	75.6 (1.94)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	Single Dose						
		10 mg/kg	8	7609 (825)	8	15	4579 (522)	39.2 (3.44)
		Multiple Dose						
		20 mg/kg q3d[b] (50-70 kg)	8	7028 (907)	8	8	3726 (421)	45.8 (2.64)
		20 mg/kg q3d[b] (80-100 kg)	8	7585 (602)	8	8	4080 (362)	46.4 (1.56)
		20 mg/kg q3d[b] (all)	16	7306 (531)	16	8	3903 (272)	46.1 (1.48)
		10 mg/kg q7d	8	5671 (662)	7	30	1599 (197)	71.4 (1.11)

Study	Population	Treatment	IgG2					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1602	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d	12	4898 (435)	5	26	1580 (371)	66.6 (2.85)
ARGX-113-1704	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	65	4821 (219)	63	29 (week 4)	1873 (86.6)	59.6 (1.67)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	51	3773 (229)	47	29 (week 4)	1829 (119)	50.2 (2.42)

Source: Module 5.3.3.1 ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.2, Module 5.3.3.1 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3 to Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; q3d=every 3 days; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$

Note: Cycle baseline and mean reductions relative to cycle baseline are presented.
IgG2 data of study ARGX-113-1705 are not included in the interim analysis in this submission.

[a] Only data of Cohort 10 are summarized in this table.

[b] 20 mg/kg efgartigimod IV on day 1 and day 4 and efgartigimod SC as of day 8 onwards. Data presented for day 8.

表 2.7.2-19　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG3 の最大減少

Study	Population	Treatment	IgG3					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	Single Dose						
		0.2 mg/kg	4	349 (37.7)	4	7	341 (43.2)	2.86 (3.00)
		2 mg/kg	4	337 (123)	4	5	281 (117)	19.3 (4.22)
		10 mg/kg	4	494 (204)	4	7	230 (100)	53.5 (4.83)
		25 mg/kg	4	286 (84.0)	4	22	174 (44.1)	55.2 (1.90)
		50 mg/kg	4	417 (92.0)	4	7	162 (30.0)	60.0 (3.38)
		Multiple Dose						
		10 mg/kg q4d	5	431 (123)	5	21	103 (26.5)	75.0 (2.85)
		10 mg/kg q7d	6	524 (66.5)	6	25	152 (30.2)	71.9 (3.08)
		25 mg/kg q7d[a]	6	590 (180)	6	24	146 (49.8)	76.7 (2.19)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	Single Dose						
		10 mg/kg	8	547 (104)	8	9	240 (41.7)	54.7 (2.38)
		Multiple Dose						
		20 mg/kg q3d[b] (50-70 kg)	8	561 (100)	8	8	187 (36.6)	67.1 (1.65)
		20 mg/kg q3d[b] (80-100 kg)	8	710 (62.1)	8	8	228 (21.9)	68.0 (0.79)
		20 mg/kg q3d[b] (all)	16	636 (60.0)	16	8	207 (21.3)	67.6 (0.89)
		10 mg/kg q7d	8	674 (101)	7	25	199 (34.1)	73.3 (1.73)

Study	Population	Treatment	IgG3					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1602	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d	12	467 (63.7)	5	26	147 (50.9)	71.3 (4.59)
ARGX-113-1704	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	65	603 (38.7)	63	22 (week 3)	207 (13.7)	64.2 (0.98)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	51	623 (44.9)	49	22 (week 3)	227 (19.4)	63.0 (1.35)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.2, Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3 to Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; q3d=every 3 days; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/$\sqrt{n}$

Note: Cycle baseline and mean reductions relative to cycle baseline are presented.
IgG3 data of study ARGX-113-1705 are not included in the interim analysis in this submission.

[a] Only data of Cohort 10 are summarized in this table.

[b] 20 mg/kg efgartigimod IV on day 1 and day 4 and efgartigimod SC as of day 8 onwards. Data presented for day 8.

表 2.7.2-20　エフガルチギモドを単回及び反復静脈内投与時の IgG4 の最大減少

Study	Population	Treatment	IgG4					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1501	Healthy Subjects	Single Dose						
		0.2 mg/kg	4	909 (683)	4	7	811 (595)	6.51 (4.06)
		2 mg/kg	4	651 (185)	4	15	545 (148)	15.0 (1.48)
		10 mg/kg	4	598 (246)	4	15	369 (138)	35.8 (3.36)
		25 mg/kg	4	438 (181)	4	5	316 (136)	31.9 (3.55)
		50 mg/kg	4	666 (193)	4	15	378 (114)	46.0 (3.20)
		Multiple Dose						
		10 mg/kg q4d	5	589 (141)	4	27	192 (60.5)	67.3 (3.73)
		10 mg/kg q7d	6	548 (216)	6	25	225 (92.7)	56.9 (3.21)
		25 mg/kg q7d[a]	6	399 (160)	6	24	146 (56.3)	60.6 (2.15)
ARGX-113-1702	Healthy Subjects	Single Dose						
		10 mg/kg	8	736 (131)	8	6	423 (92.8)	37.9 (8.23)
		Multiple Dose						
		20 mg/kg q3d[b] (50-70 kg)	8	747 (268)	8	8	411 (160)	46.3 (1.26)
		20 mg/kg q3d[b] (80-100 kg)	8	585 (158)	8	8	306 (83.3)	47.5 (1.54)
		20 mg/kg q3d[b] (all)	16	666 (152)	16	8	358 (88.3)	46.9 (0.98)
		10 mg/kg q7d	8	429 (104)	7	27	182 (49.5)	59.7 (1.97)

Study	Population	Treatment	IgG4					
			Baseline		Maximal Mean (SE) Reduction			
			n	Level (µg/mL)	n	Study Day	Level (µg/mL)	Change from Baseline %
ARGX-113-1602	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d	12	300 (87.3)	5	26	214 (53.3)	56.4 (4.85)
ARGX-113-1704	Patients with gMG (AChR-Ab seropositive)	10 mg/kg q7d (Cycle 1)	65	379 (44.8)	63	29 (week 4)	173 (22.7)	52.0 (1.74)
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	51	395 (53.7)	47	29 (week 4)	191 (29.8)	45.8 (4.04)

Source: Module 5.3.3.1 ARGX-113-1501 CSR, Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.2, Module 5.3.3.1 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3 to Table 14-5, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.6.1, Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.8.2.1

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; gMG=generalized myasthenia gravis; Ig=immunoglobulin; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; q3d=every 3 days; q4d=every 4 days; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as $SD/\sqrt{n}$

Note: Cycle baseline and mean reductions relative to cycle baseline are presented.
IgG4 data of study ARGX-113-1705 are not included in the interim analysis in this submission.

[a] Only data of Cohort 10 are summarized in this table.

[b] 20 mg/kg efgartigimod IV on day 1 and day 4 and efgartigimod SC as of day 8 onwards. Data presented for day 8.

2.7.2.6.　参考文献

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

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

Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.

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

Hoch W, McConville J, Helms S, et al. 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. Refractory myasthenia gravis – Patient burden and the need for new therapeutic targets. Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20. [2018a]

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

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.

Sun Q, Seo S, Zvada S, et al. Does Hepatic impairment affect the exposure of monoclonal antibodies? Clin Pharmacol Ther. 2020;107(5):1256-1262.

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

Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, et al. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288.

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**）

2.7.3　臨床的有効性の概要

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 7
ARGX-113-1704 試験の用語の定義 9
ARGX-113-1705 試験の用語の定義 11
2.7.3. 臨床的有効性の概要 12
2.7.3.1. 背景及び概観 12
2.7.3.1.1. 重症筋無力症 12
2.7.3.1.2. エフガルチギモド 12
2.7.3.1.3. エフガルチギモドの全身型重症筋無力症に対する有効性を評価した臨床試験の概要 12
2.7.3.1.4. 試験デザインに関する考察 14
2.7.3.1.5. 有効性の評価及び指標 19
2.7.3.1.5.1. 有効性評価項目の記述 19
2.7.3.1.6. 統合解析の方法 20
2.7.3.1.6.1. Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 21
2.7.3.1.6.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者 21
2.7.3.1.6.3. Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者 21
2.7.3.1.6.4. 統合解析の統計手法とその設定根拠 24
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1. ARGX-113-1704 試験（第 III 相） 25
2.7.3.2.1.1. 被験者集団 25
2.7.3.2.1.2. 有効性の結果 26
2.7.3.2.1.3. Quality of life 29
2.7.3.2.2. ARGX-113-1705 試験（ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験）－中間解析 2 29
2.7.3.2.2.1. 被験者集団 29
2.7.3.2.2.2. 有効性の結果 30
2.7.3.2.3. ARGX-113-1602 試験（第 II 相） 31
2.7.3.2.3.1. 被験者集団 31
2.7.3.2.3.2. 有効性の結果 32
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1. 試験対象集団 32
2.7.3.3.1.1. Pooling Block 1：二重盲検プラセボ対照試験の統合 32
2.7.3.3.1.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者 33
2.7.3.3.1.3. Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者 38

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討 40
2.7.3.3.2.1.　Pooling Block 1：二重盲検プラセボ対照試験の統合 40
2.7.3.3.2.2.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者 43
2.7.3.3.2.3.　Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者 61
2.7.3.3.2.4.　統合した薬力学データの比較 61
2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較 64
2.7.3.3.3.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相） 64
2.7.3.3.3.2.　Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験の統合 67
2.7.3.3.3.3.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者 67
2.7.3.3.3.4.　薬力学の部分集団解析 71
2.7.3.3.3.5.　日本人部分集団 73
2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 85
2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性 86
2.7.3.5.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相） 86
2.7.3.5.2.　ARGX-113-1705 試験（非盲検継続投与試験） 87
2.7.3.5.3.　有効性の統合解析－Pooling Block 2 87
2.7.3.6.　付録 88
2.7.3.6.1.　日本人及び外国人の解析結果 88
2.7.3.6.2.　有効性を評価した臨床試験の結果の概要 102
2.7.3.7.　参考文献 111

表目次

表 2.7.3-1　エフガルチギモドの全身型重症筋無力症に対する有効性を評価した臨床試験 13
表 2.7.3-2　gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験の概要 16
表 2.7.3-3　有効性評価に関する統合解析の概要 22
表 2.7.3-4　被験者の内訳（PB1） 32
表 2.7.3-5　被験者の内訳（PB2、中間解析 1） 34
表 2.7.3-6　被験者の内訳（PB2、中間解析 2） 35
表 2.7.3-7　サイクル期間－全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）（PB2）（SAF） 37
表 2.7.3-8　被験者の内訳（PB3、中間解析 1） 38
表 2.7.3-9　被験者の内訳（PB3、中間解析 2） 39
表 2.7.3-10　サイクルコホート別 Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT） 44
表 2.7.3-11　サイクルコホート別 Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT） 50
表 2.7.3-12　サイクルコホート別 Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2 及び ARGX-113-1704 試験） 56
表 2.7.3-13　サイクルコホート別 Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2 及び ARGX-113-1704 試験） 59
表 2.7.3-14　部分集団別 Cycle 1 の MG-ADL レスポンダー－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT） 64
表 2.7.3-15　地域別 Week 3 の総 IgG のサイクルベースラインからの変化率－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT） 72
表 2.7.3-16　ベースライン時の NSID 使用状況別 Week 3 の総 IgG のサイクルベースラインからの変化率－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT） 73
表 2.7.3-17　人口統計学的特性（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（SAF） 74
表 2.7.3-18　ベースラインの疾患特性（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（SAF） 76
表 2.7.3-19　Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT） 77
表 2.7.3-20　Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT） 78
表 2.7.3-21　Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT） 78
表 2.7.3-22　試験期間（Day 126 まで）のうち MG-ADL で CMI を示した期間が占める割合（%）（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT） 78

表 2.7.3-23　Week 4 から再治療の要件を満たすまでの期間（日）（Kaplan-Meier time to event analysis）（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）..... 79
表 2.7.3-24　Cycle 1 の早期 MG-ADL レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）..... 79
表 2.7.3-25　試験期間中に MG-ADL で CMI を示した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）..... 80
表 2.7.3-26　試験期間中に QMG で CMI を示した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）..... 80
表 2.7.3-27　MG-ADL 総スコアが各サイクルベースラインから 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 83
表 2.7.3-28　Week 3 の MG-ADL 総スコアの各サイクルベースラインからの変化量－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 84
表 2.7.3-29　日本人及び外国人の被験者の内訳－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（SAF）..... 89
表 2.7.3-30　日本人及び外国人の被験者の内訳－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 91
表 2.7.3-31　日本人及び外国人の人口統計学的特性－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 95
表 2.7.3-32　日本人及び外国人のベースラインの疾患特性－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 97
表 2.7.3-33　MG-ADL 総スコアが各サイクルベースラインから 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 100
表 2.7.3-34　Week 3 の QMG 総スコアの各サイクルベースラインからの変化量－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）..... 101
表 2.7.3-35　gMG 患者を対象とした有効性及び安全性試験の記述 102
表 2.7.3-36　gMG 患者を対象とした有効性試験の結果 104

図目次

図 2.7.3-1　MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の推移（PB1）（mITT）……41
図 2.7.3-2　QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の推移（PB1）（mITT）……42
図 2.7.3-3　サイクルコホート別 MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……47
図 2.7.3-4　MG-ADL 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……48
図 2.7.3-5　サイクルコホート別 QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……53
図 2.7.3-6　QMG 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……54
図 2.7.3-7　MG-ADL 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2）（mITT）……57
図 2.7.3-8　QMG 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2）（mITT）……60
図 2.7.3-9　総 IgG のサイクルベースラインからの変化率－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……63
図 2.7.3-10　部分集団別 Cycle 1 の MG-ADL レスポンダー－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）……66
図 2.7.3-11　Cycle 1 の Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の部分集団解析－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……69
図 2.7.3-12　Cycle 1 の Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の部分集団解析－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）……70

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
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
CI	confidence interval	信頼区間
CMI	clinically meaningful improvement	臨床的に意味のある改善
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	―
Fc	crystalized fragment	―
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISE	Integrated Summary of Efficacy	―
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	―
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)	―
mITT	modified intent-to-treat	―
MMRM	mixed model repeated measures	―
MSE	minimal symptom expression	―
NSID	non-steroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
OR	odds ratio	オッズ比
PB1	pooling block 1	―
PB2	pooling block 2	―
PB3	pooling block 3	―
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	―
QOL	quality of life	生活の質

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
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 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。

2.7.3.　臨床的有効性の概要

2.7.3.1.　背景及び概観

2.7.3.1.1.　重症筋無力症

全身型重症筋無力症（gMG）は希少な慢性の自己免疫性神経筋接合部疾患で（Gilhus, 2019、Carr, 2010、Grob, 2008）、衰弱や潜在的に生命を脅かす筋力低下の原因となることが知られている（Grob, 2008、Jacob, 2018b）。その発症には免疫グロブリン G（IgG）を主体とする病原性自己抗体が介在する（Behin, 2018、Rødgaard, 1987、Hoch, 2001、Shen, 2013）。

2.7.3.1.2.　エフガルチギモド

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）の天然リガンドであるヒト IgG1 の Fc フラグメントであり、FcRn への親和性を向上させるよう設計された FcRn のアンタゴニストである。エフガルチギモドは、内因性 IgG と FcRn の結合を拮抗阻害することで、内因性 IgG のリサイクルを妨げ、分解を促進する（Ulrichts, 2018、Vaccaro, 2005）。

2.7.3.1.3.　エフガルチギモドの全身型重症筋無力症に対する有効性を評価した臨床試験の概要

エフガルチギモドの gMG に対する有効性は表 2.7.3-1 に示す 3 試験で評価した。

gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの最初の試験は、第 II 相二重盲検プラセボ対照試験である ARGX-113-1602 試験であった。本試験で有効性を示唆する良好な結果が認められたことから、第 III 相試験である ARGX-113-1704 試験を実施した。その結果、gMG に対するエフガルチギモドの有効性が示された。さらに、ARGX-113-1704 の継続投与試験である非盲検の ARGX-113-1705 試験が進行中であり、エフガルチギモドの長期の安全性及び治療効果が評価されている。本申請には、ARGX-113-1705 試験について、2 回の中間解析のデータが含まれる。1 回目の中間解析（中間解析 1）は、2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日までに得られた試験データを用いて実施した。このデータには、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に ARGX-113-1705 試験に組み入れられた被験者のデータが含まれる。2 回目の中間解析（中間解析 2）は、2020 年 10 月 8 日をデータカットオフ日としたデータを用いて実施した。このデータには、データカットオフ日までにエフガルチギモドの投与を受けたすべての被験者が含まれる。なお、中間解析 2 では、中間解析 1 と比較して、14 名の新規被験者データ及び約 6 ヵ月間の新規データが追加された。これら 3 試験に加えて、個々の試験から得られた有効性の結果を裏づけるため、統合解析を実施した。

ARGX-113-1704 試験は、gMG 患者を対象に、週 1 回、4 回の投与を 1 サイクルとしたエフガルチギモド 10 mg/kg 静脈内投与の有効性を示すことを目的とした、主要な試験としてデザインされた試験であることから、本概要では、最初に ARGX-113-1704 試験の結果を記載する。その他の試験及び統合解析の結果は、ARGX-113-1704 試験の結果に続いて記載する。

表 2.7.3-1　エフガルチギモドの全身型重症筋無力症に対する有効性を評価した臨床試験

試験番号／ 実施状況	主要目的	治験薬	試験期間	解析被験者数
ARGX-113-1704／ 完了 （最終被験者完了日： 2020 年 4 月 6 日）	抗 AChR 抗体陽性患者を対象としてエフガルチギモドの有効性を Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合に基づいて評価する	エフガルチギモド 10 mg/kg 又は プラセボ	2 週間のスクリーニング期間を含む最長 28 週間	エフガルチギモド： 84 名（うち、日本人 8 名） プラセボ： 83 名（うち、日本人 7 名）
ARGX-113-1705／ 実施中 （データカットオフ： 2020 年 4 月 6 日） 中間解析 1	抗 AChR 抗体陽性患者を対象としてエフガルチギモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する	エフガルチギモド 10 mg/kg	パート A： 1 年間 [a] パート B： 最長 2 年間	エフガルチギモドーエフガルチギモド [b]： 62 名（うち、日本人 3 名） プラセボーエフガルチギモド [c]： 63 名（うち、日本人 3 名） 全エフガルチギモド [d]： 125 名（うち、日本人 6 名）
ARGX-113-1705／ 実施中 （データカットオフ： 2020 年 10 月 8 日） 中間解析 2	抗 AChR 抗体陽性患者を対象としてエフガルチギモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する	エフガルチギモド 10 mg/kg	パート A： 1 年間 パート B： 最長 2 年間	エフガルチギモドーエフガルチギモド [b]： 73 名（うち、日本人 7 名） プラセボーエフガルチギモド [c]： 66 名（うち、日本人 3 名） 全エフガルチギモド [d]： 139 名（うち、日本人 10 名）
ARGX-113-1602／ 完了 （最終被験者完了日： 2017 年 10 月 20 日）	エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価する	エフガルチギモド 10 mg/kg 又は プラセボ	11 週間	エフガルチギモド： 12 名 プラセボ： 12 名

a 中間解析 1 にはパート A の中間結果のみを含めた。
b エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート：ARGX-113-1705 試験では、先行試験の ARGX-113-1704 試験及び継続投与試験の ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者をエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとする。
c プラセボーエフガルチギモドコホート：ARGX-113-1705 試験では、先行試験の ARGX-113-1704 試験でプラセボの投与を受け、継続投与試験の ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者をプラセボーエフガルチギモドコホートとする。
d 全エフガルチギモドコホート：ARGX-113-1705 試験では、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートを合わせて全エフガルチギモドコホートとする。

これらの gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験の一覧を表 2.7.3-35 に、これらの試験の主な結果の概要を表 2.7.3-36 に示す。薬力学（PD）データについては 2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で新たなデータは得られていなかったため、本概要には 2020 年 4 月 6 日をデータカットオフ日とした PD 解析結果を記載する。

すべての試験結果は各治験総括報告書に示した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR Addendum、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR、Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2）。これらの試験に関する安全性情報は、「臨床的安全性の概要」（Module 2.7.4）に記載する。エフガルチギモドの免疫原性評価の結果は、「Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）」（Module 5.3.5.4, ARGX-113-9003-ISI）に示した。なお、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点では新たな免疫原性データが得られていなかったため、本 ISI では、2020 年 4 月 6 日をデータカットオフ日として免疫原性解析を実施した。

gMG を適応症とした本申請の臨床データパッケージに含まれるエフガルチギモドの全臨床試験の一覧表を Module 5.2 に添付した。

また、gMG 患者に対するエフガルチギモドの治療効果を詳細に確認するため、gMG 患者を対象として実施した 3 試験の統合解析を実施した。統合解析では、3 種類の Pooling Block を設定した（Section 2.7.3.1.6）。有効性に関する統合解析の概要を表 2.7.3-3 に示す。

2.7.3.1.4.　試験デザインに関する考察

本概要に含まれる試験の概要を表 2.7.3-2 に示す。個々の試験デザインの詳細は、各治験総括報告書に示した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR Addendum、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR、Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1、Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2）。

第 II 相試験の ARGX-113-1602 試験は、二重盲検プラセボ対照 proof of concept 試験である。試験登録時に MG-ADL 総スコアが 5 点以上（眼以外の症状によるスコアが 50%を超える）の gMG を有する抗 AChR 抗体陽性患者で、gMG に対する治療を実施中の患者を対象とした。

第 III 相試験の ARGX-113-1704 試験は、二重盲検プラセボ対照試験である。MG-ADL 総スコアが 5 点以上（眼以外の症状によるスコアが 50%を超える）の gMG 患者で、gMG に対する治療を実施中の患者を対象とした。また、抗 AChR 抗体陽性と陰性の両方の患者を対象とした。非盲検継続投与試験の ARGX-113-1705 試験では、エフガルチギモド投与を継続した被験者からはより長期のデータが、プラセボから切り替えた被験者からは追加的データが得られる。

これらの臨床試験では、過去に特定の重症筋無力症（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組み入れた。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、ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤（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。免疫グロブリン大量静注療法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。

これまでに gMG 患者で同定された自己抗体はすべて IgG サブタイプを主体としていることから、現在自己抗体が検出できていない患者を含め、gMG の原因は自己抗体であると考えられている。そのため、第 III 相試験には抗 AChR 抗体が陽性である患者だけではなく、陰性の患者も組み入れた。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。

臨床試験での有効性評価には、MG-ADL、QMG、Myasthenia Gravis Composite（MGC）など、バリデートされた、MG に特異的な評価尺度を用いた（Section 2.7.3.1.5）。また、disease-specific 15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis（revised version）（MG-QoL15r）を用いて quality of life（QOL）を探索的に評価した。これらの試験で、臨床的に意味のある改善（CMI）を評価した際の閾値は、各評価尺度の公表論文に基づいて設定した（Wolfe, 1999、Muppidi, 2011、Katzberg, 2014、Barohn, 1998、Burns, 2012、World Health Organization, 2001、Cohen, 1977）。

ARGX-113-1704 試験のレスポンダー解析では、CMI が 4 週間以上持続することをレスポンダーの要件としたが（MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダー）、これは臨床的徴候及び症状が持続的に改善している状態を示す。その他の解析では、効果発現までの期間及び試験期間中の CMI の維持を評価した。さらに、事前に設定した探索的評価項目により、効果発現までの期間、臨床的ベネフィットの大きさ、効果の持続期間及びサイクルを繰り返すことによる効果の再現性を評価し、有効性の裏づけとなる重要な結果が得られた。有効性評価の詳細は、Section 2.7.3.1.5.1 に記載する。

第 III 相試験の 2 試験では、次のサイクルのエフガルチギモド投与を臨床効果に基づいて決定する方法で、エフガルチギモドの gMG に対する長期治療を評価した。この試験デザインと治療レジメンは、第 II 相試験の一部の被験者に 1 サイクル 4 回投与で臨床効果が長期間持続する可能性が認められたことから、以降の臨床試験で適用された。治療サイクルは、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回、4 回静脈内投与する期間と投与終了後の観察期間で構成された。その後の治療サイクルは臨床効果に基づいて開始した。以下の基準を満たした場合、新たなサイクルのエフガルチギモド投与を可能とした：1）MG-ADL 総スコアが 5 点以上となり、このうち眼以外の症状によるスコアが 50%を超える場合、2）サイクルベースラインと比較して MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満となった場合（ARGX-113-1704 試験の MG-ADL レスポンダー及び ARGX-113-1705 試験のすべての被験者が対象）。

エフガルチギモド 10 mg/kg は 1 時間かけて静脈内投与することとし、週 1 回（7 日に 1 回）、4 回投与の治療サイクルで投与する（表 2.7.3-2）。gMG 患者に対するエフガルチギモドの推奨用法・用量の選択に関する考察は、「臨床薬理の概要」（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.9）に記載した。体重 120 kg 以上の被験者には、1 回あたり 1200 mg を最大投与量とした。最大投与量を裏づけるデータの詳細は Module 2.7.2（Section 2.7.2.3.7.1）に記載した。

表 2.7.3-2　gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験の概要

	ARGX-113-1704 試験（第 III 相）	**ARGX-113-1705 試験（第 III 相）**	**ARGX-113-1602 試験（第 II 相）**
試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照試験	ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験	二重盲検、プラセボ対照試験
試験期間	2 週間のスクリーニング期間を含む最長 28 週間	パート A: 1 年間 パート B: 最長 2 年間	11 週間
用法・用量	- エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボ - 週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、1 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする - 臨床効果に基づき、週 1 回 4 回投与する次の再治療サイクルを開始	- エフガルチギモド 10 mg/kg - 週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、1 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする - 臨床効果に基づき、週 1 回 4 回投与する次の再治療のサイクルを開始	- エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボ - 週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、2 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする
解析対象	-エフガルチギモド群 -プラセボ群	-エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート[a] -プラセボーエフガルチギモドコホート[b] -全エフガルチギモドコホート[c]	-エフガルチギモド群 -プラセボ群
最大投与サイクル数	3[d]	約 7（パート A）[d] パート B では必要に応じたサイクル数[e]	1
試験対象集団			
ベースラインの MG-ADL 総スコア	≥5	該当せず	≥5
ベースラインの抗 AChR 抗体発現状況	抗 AChR 抗体陽性／陰性	抗 AChR 抗体陽性／陰性	抗 AChR 抗体陽性
試験の評価項目			
主要評価項目	MG-ADL レスポンダー[f]	長期安全性及び忍容性	安全性及び忍容性

	ARGX-113-1704 試験（第 III 相）	**ARGX-113-1705 試験（第 III 相）**	**ARGX-113-1602 試験（第 II 相）**
MG-ADL レスポンダー数	あり	該当せず	あり（事後解析）[g]
QMG レスポンダー数	あり	該当せず	あり（事後解析）
MG-ADL の変化	あり	あり	あり
QMG の変化	あり	あり	あり
その他の有効性評価項目	- MGC の変化 - MG-ADL の CMI が認められた期間の割合 - 再治療開始の要件を満たすまでの期間 - MG-ADL レスポンダーの奏効期間 - 効果の発現、大きさ、再現性 - サイクル中のいずれかの時点で MG-ADL 総スコアが 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合	- MG-ADL の経時的変化 - MG-ADL 総スコアが 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合	- MGC の変化
QOL 評価項目	- EQ-5D-5L 及び MG-QoL15r の変化	該当せず	MG-QoL15r の変化
薬力学評価項目	- 総 IgG、IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の推移	- 総 IgG の推移 - IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の推移 [h]	- 総 IgG、抗 AChR 抗体、IgG サブタイプの推移

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602-CSR; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR Addendum; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA1; and Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2

CMI=臨床的に意味のある改善; EQ-5D-5L=EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; gMG=全身型重症筋無力症; IgG=免疫グロブリン G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15r=15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version); MuSK=muscle-specific kinase; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

a ARGX-113-1705 試験では、先行試験である ARGX-113-1704 試験及び継続投与試験である ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者をエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとする。

b ARGX-113-1705 試験では、先行試験の ARGX-113-1704 試験でプラセボの投与を受け、継続投与試験の ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者をプラセボーエフガルチギモドコホートとする。

c ARGX-113-1705 試験では、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートを合わせて全エフガルチギモドコホートとする。

d 以下の基準を満たした場合には、新たなエフガルチギモド投与サイクルの開始を可能とした：（1） MG-ADL 総スコアが 5 点以上で、眼以外の症状によるスコアが総スコアの 50%を超える、及び（2）サイクルベースラインと比較して MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満［ARGX-113-1704 試験の MG-ADL レスポンダー及び ARGX-113-1705 試験のすべての被験者が対象、ARGX-113-1705 試験の Cycle 1 では、前サイクル（ARGX-113-1704 試験中）のベースラインとの比較］。

e パート B では、以下の基準をすべて満たした場合、次のサイクルを開始した：（1）前サイクルの治験薬投与期を完了した（すなわち、Visit 4 の後）、（2）エフガルチギモドによる治療が被験者の最善の利益となると治験責任医師が判断した、（3）エフガルチギモドの最終投与から 4 週間（1 暦月）以上が経過した。

f ARGX-113-1704 試験の MG-ADL レスポンダーの定義については「ARGX-113-1704 試験の用語の定義」を参照のこと。

g ARGX-113-1602 試験の MG-ADL レスポンダー解析の事後解析では、MG-ADL 総スコアが 4 週間以上又は 6 週間以上にわたって 2 点以上減少した場合を臨床的に意味のある改善と定義した。評価スケジュールが異なるため、ARGX-113-1602 試験の MG-ADL レスポンダーの定義は、ARGX-113-1704 試験の定義とは異なる。

h ARGX-113-1705 試験から得られた総 IgG の推移に関するデータのみ、中間解析 1 で入手可能なデータを用いて本申請に含める。ARGX-113-1705 試験での IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の推移は本申請には含まない。

2.7.3.1.5.　有効性の評価及び指標

有効性の評価指標及び解析の詳細は、各試験の統計解析計画書（SAP）に記載した［Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR（Appendix 16.1.9）、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR（Appendix 16.1.9）、Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1（Appendix 16.1.9）及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2 （Appendix 16.1.9）を参照］。

臨床試験での有効性の指標は、MG に特異的なバリデートされた評価尺度である MG-ADL、QMG 及び MGC を用いた。

また、健康関連 QOL 質問票、generic EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels（EQ-5D-5L）及び disease-specific MG-QoL15r（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 9.5.1.1）を用いて QOL を探索的に評価した。

2.7.3.1.5.1. 有効性評価項目の記述

2.7.3.1.5.1.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

本試験の主要目的は、抗 AChR 抗体陽性患者に対するエフガルチギモドの有効性を Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合を指標として評価することであった。

主要評価項目は以下のとおり定義した：

Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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抗 AChR 抗体陽性被験者の割合。

治療効果はオッズ比（OR）及び 95%信頼区間（CI）で示す。これらは、ロジスティックパラメータの最尤推定値に基づいて算出した。

副次評価項目は階層順序により検定した：

1. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに QMG 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 3 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被験者の割合。
2. 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に、Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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被験者の割合。
3. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、試験期間（Day 126 まで）のうち MG-ADL 総スコアが CMI（試験開始時ベースラインと比較）を示した期間が占める割合。
4. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、Week 4 から、MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインと比較して再治療の要件を満たすまでの期間。
5. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、Cycle 1 の期間中、1 回又は 2 回の治験薬投与で MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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被験者（早期 MG-ADL レスポンダー）の割合。実際には、早期レスポンダーは、最初に MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が認められた時点が、Week 2 来院時以前であった被験者となり、2 回目の治験薬投与の有無は問わない。

事前に設定した探索的有効性評価項目により、臨床効果の発現時期、大きさ及び持続期間、次サイクル以降の効果の再現性、及び抗 AChR 抗体陰性被験者に対する効果を評価した。探索的評価項目の詳細及び解析については SAP［Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR（Appendix 16.1.9）］に示した。

2.7.3.1.5.1.1.1.　統計手法

ARGX-113-1704 試験の主要評価項目は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象として、人種（日本人／外国人）及び併用 gMG 治療薬（NSID あり／NSID なし）で層別し、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量とした両側正確検定（ロジスティック回帰を用いた）により、有意水準両側 5%で検定した。治療効果は、OR をその 95%CI とともに表示した。

主要評価項目及び副次評価項目では多重性を調整し第一種の過誤を制御するため、ゲートキーピング法を用いた。主要評価項目を有意水準両側 5%で検定し、副次評価項目の検定のゲートキーパーとした。主要評価項目及び副次評価項目は厳密な階層順序により段階的に検定した。前段階の検定結果が有意水準両側 5%で有意でない場合は、以降の評価項目の検定は実施しないこととした。

MG-ADL 及び QMG 総スコアに関する反応パラメータの解析には、有効性の主要評価項目と同様のロジスティック回帰モデルを適用した。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は層別因子に抗 AChR 抗体発現状況（陽性／陰性）を追加した。

CMI を示した期間の割合は、治療（ランダム化時）及びベースライン時の総スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。モデルは層別変数（日本人／外国人、併用 gMG 治療薬）で層別化した。

MG-ADL 総スコアを指標とした再治療の要件を満たすまでの期間は、層別変数により層別化し、Kaplan-Meier 法（層別 log-rank 検定）を用いて解析した。

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

本試験の主要目的は、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する、エフガルチギモド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、詳細は Module 2.7.4 に記載した。また、疾患の重症度指標に対するエフガルチギモドの効果（MG-ADL 及び QMG 総スコアの変化）を本試験の中間解析 2 で評価した結果を Section 2.7.3.2.2 に記載する。

2.7.3.1.5.1.3.　ARGX-113-1602 試験（第 II 相）

ARGX-113-1602 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の評価であった。有効性の評価項目として、MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15r の各評価指標のベースラインからの変化量及び最大変化量を評価した。

また、事後解析で、MG-ADL の CMI を 4 週間以上維持した被験者の割合を評価した。

2.7.3.1.6.　統合解析の方法

エフガルチギモドの gMG 患者に対する臨床的有効性を示す主要なデータは、第 III 相 ARGX-113-1704 試験により得られた。gMG 患者に対するエフガルチギモドの有効性をさらに評価するため、3 種類の統合解析を実施した。3 種類の Pooling Block の説明を以下の項に記載し、概要を表 2.7.3-3 に示す。有効性データの統合解析の詳細は、中間解析が 2 回実施されたため、2 種類の Integrated Summary of Efficacy（ISE）SAP に示した。ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）は Pooling Block 1（PB1；Section 2.7.3.1.6.1）の有効性解析に用い、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）は Pooling Block 2（PB2；Section 2.7.3.1.6.2）及び Pooling Block 3（PB3；Section 2.7.3.1.6.3）の有効性解析に用いた。

PD データの PB2 及び PB3 は中間解析 1 の結果（2020 年 4 月データカットオフ）のみ示した。中間解析 2（2020 年 10 月データカットオフ）の際には追加の PD データは得られなかった。PD データの統合解析の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に示した。

2.7.3.1.6.1. 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 には、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 試験の被験者が含まれる。第 II 相 ARGX-113-1602 試験の全データ及び第 III 相 ARGX-113-1704 試験の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 のデータを統合した。ARGX-113-1602 試験では 1 サイクルしか評価されていないため、ARGX-113-1704 試験からは Cycle 1 のデータのみを含めた。同様に、ARGX-113-1602 試験では抗 AChR 抗体陰性の被験者が含まれていなかったため、この Pooling Block には抗 AChR 抗体陽性の被験者のみを含めた。

この統合解析は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とし、Cycle 1 のエフガルチギモドの有効性をプラセボと比較し評価すること、及び様々な部分集団で有効性を比較し評価することを目的として実施した（Section 2.7.3.1.6.4）。

2.7.3.1.6.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者

PB2 には、エフガルチギモドを投与した gMG を有するすべての被験者が含まれており、ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験のサイクルごとのデータが含まれる。プラセボを投与した被験者のデータは含まない。

この統合解析は、サイクルごとのエフガルチギモド投与時のデータを最大化すること、及び一定数以上のサイクルの投与を受けた被験者集団を対象とした経時的な解析を行うことを目的として実施した。

解析は試験にかかわらずサイクルごとに実施した（Cycle 1 の解析データは ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験又は ARGX-113-1705 試験から得られ、Cycle 2 以降の解析データは ARGX-113-1704 試験又は ARGX-113-1705 試験から得られた）。この統合解析により、サイクルを通じた MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化に基づく有効性の持続性を評価することが可能となった。

2.7.3.1.6.3. Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者

PB3 には、エフガルチギモドの臨床試験に参加した gMG を有するすべての被験者が含まれており、ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の全データが含まれる。PB3 の解析結果は、治療サイクルの時期や回数にかかわらず、経時的に表示する。このため、表示された各時点で、治療サイクル中の被験者のデータと、治療サイクル間で MG-ADL 総スコアが減少しているがまだ再治療の要件を満たしていない被験者のデータが混在している可能性がある。

二重盲検治療期（ARGX-113-1602 試験又は ARGX-113-1704 試験）及び非盲検治療期（ARGX-113-1705 試験の非盲検治療開始からデータカットオフ日まで）の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化を経時的に記載する。

表 2.7.3-3　有効性評価に関する統合解析の概要

Pooling Block	臨床試験	被験者集団	治療群／コホート	解析した評価項目と投与サイクル
1	ARGX-113-1602 ARGX-113-1704	抗 AChR 抗体陽性被験者	・プラセボ ・エフガルチギモド	Cycle 1：[a] ・MG-ADL の変化 ・QMG の変化 ・MG-ADL の変化（categorical） ・QMG の変化（categorical） ・MG-ADL 及び QMG の最低点 ・MG-ADL 及び QMG の最大減少量 ・総 IgG 及び IgG サブタイプの推移
2	ARGX-113-1602 ARGX-113-1704 ARGX-113-1705 （中間解析 1）	エフガルチギモドを投与した gMG 患者 ・抗 AChR 抗体陽性被験者 ・抗 AChR 抗体陰性被験者 ・全被験者	・エフガルチギモド ・プラセボーエフガルチギモド ・全エフガルチギモド	各サイクル： ・総 IgG の推移[b]
2	ARGX-113-1602 ARGX-113-1704 ARGX-113-1705 （中間解析 2）	エフガルチギモドを投与した gMG 患者 ・抗 AChR 抗体陽性被験者 ・抗 AChR 抗体陰性被験者 ・全被験者	・エフガルチギモド ・プラセボーエフガルチギモド ・全エフガルチギモド	各サイクル： ・MG-ADL の変化 ・QMG の変化 ・MG-ADL の変化（categorical） ・QMG の変化（categorical） ・サイクル中の MG-ADL 及び QMG の最低点 ・MG-ADL 及び QMG の最大減少量
3	ARGX-113-1602 ARGX-113-1704	試験に参加したすべての gMG	・プラセボ	経時的（サイクルを問わない）

Pooling Block	**臨床試験**	**被験者集団**	**治療群／コホート**	**解析した評価項目と投与サイクル**
	ARGX-113-1705（中間解析 1）	患者 ・抗 AChR 抗体陽性被験者 ・全被験者	・エフガルチギモド ・プラセボーエフガルチギモド ・エフガルチギモドーエフガルチギモド	・総 IgG の推移 [b]
3	ARGX-113-1602 ARGX-113-1704 ARGX-113-1705（中間解析 2）	試験に参加したすべての gMG 患者 ・抗 AChR 抗体陽性被験者 ・全被験者	・プラセボ ・エフガルチギモド ・プラセボーエフガルチギモド ・エフガルチギモドーエフガルチギモド	経時的（サイクルを問わない） ・MG-ADL の変化 ・QMG の変化

a 評価スケジュールが異なるため、ARGX-113-1602 試験の MG-ADL レスポンダーの定義は、ARGX-113-1704 試験の定義とは異なる。このため、PB 1 では MG-ADL レスポンダー解析は実施していない。
b PB2 では PD データは中間解析 1（2020 年 4 月データカットオフ）のみを示す。

2.7.3.1.6.4. 統合解析の統計手法とその設定根拠

有効性データ（MG-ADL 及び QMG）の統合解析の詳細は、2 種類の ISE SAP に記載した［Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0（PB1）及び Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0（PB2 及び PB3）］。PD データの統合解析の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に記載した。

主要評価項目は ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の 3 試験で異なっており、第 II 相 ARGX-113-1602 試験及び非盲検継続投与試験である ARGX-113-1705 試験では安全性及び忍容性の指標が主要評価項目であった。有効性の主要な試験である第 III 相 ARGX-113-1704 試験の主要評価項目は、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者を対象とした Cycle 1 の 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。MG-ADL レスポンダーの割合は、3 試験間で来院日程及び治療サイクルが異なっていたため、統合解析の評価項目として設定しなかった。

これら 3 試験はいずれも、有効性の評価指標である MG-ADL 及び QMG の評価を実施していることから、有効性の統合解析では、それぞれの評価指標のサイクルベースラインからの変化量を解析した。仮説検定は実施せず、解析はすべて記述的に行った。

MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの実測値及び各サイクルベースラインからの変化量について要約統計量を表示した。また、実測値及び各サイクルベースラインからの変化量はカテゴリー化し、カテゴリーごとの被験者数、割合及び累積割合を表示した。

臨床効果を以下の部分集団で評価した：

- 地域：日本／米国／その他の地域
- 罹病期間： 5 年未満／5～10 年／10 年超
- 年齢区分：18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上
- 性別：男性／女性
- 人種
- ベースライン MG-ADL 区分：5 点以上 8 点未満／8 点以上 10 点未満／10 点以上
- ベースラインでの NSID の使用：あり／なし

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

本項では、gMG 患者を対象としてエフガルチギモドの有効性を評価した個々の試験の要約を記載する。これらの試験の一覧を表 2.7.3-35 に示す。gMG 患者を対象とした個々の試験の PD の結果は Module 2.7.2（Section 2.7.2.2.2.2）に示した。

これらの試験の主な結果の概要を表 2.7.3-36 に示す。個々の試験結果の詳細は各治験総括報告書に示した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR Addendum、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR、Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1、Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2）。

2.7.3.2.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

2.7.3.2.1.1. 被験者集団

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。全体で 152 名（91.0%）が治験薬投与を完了し、156 名（93.4%）が試験を完了した。

本試験の被験者の多くは抗 AChR 抗体陽性であった。modified intent-to-treat 集団（mITT）及び安全性解析対象集団（SAF）ともに、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。

試験期間（初回投与から試験終了時までの期間）の平均値［標準偏差（SD）］は治療群間で同様であり、エフガルチギモド群では 151.5（22.4）日、プラセボ群では 151.7（29.6）日であった。

両治療群とも、被験者は最大 3 サイクルの治験薬投与を受けた。サイクル数ごとの被験者数は、エフガルチギモド群（1 サイクル：21 名、2 サイクル：56 名、3 サイクル：7 名）とプラセボ群（1 サイクル： 26 名、2 サイクル： 54 名、3 サイクル：3 名）でほぼ同様であった。

各サイクルの期間の中央値はエフガルチギモド群とプラセボ群で同様であった。被験者全体の各サイクル期間の中央値（最小値，最大値）は、Cycle 1 で 72.0（16, 190）日、Cycle 2 で 71.0（56, 127）日、Cycle 3 で 59.0（15, 67）日であった。抗 AChR 抗体陽性被験者では、Cycle 1 と Cycle 2 の期間として 10 週間（それぞれ 45.0%及び 61.7%）、Cycle 3 は 8 週間（62.5%）が最も多かった。

<u>被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性</u>

概して、人口統計学的特性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。全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）について、年齢の中央値（最小値，最大値）は、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 45.0（19, 78）歳及び 46.0（19, 81）歳であり、ほとんどが 18 歳以上 65 歳未満であった。

人種では白人（エフガルチギモド群 82.1%、プラセボ群 86.7%）が最も多く、次いでアジア人（エフガルチギモド群 10.7%、プラセボ群 8.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（両治療群ともに群 3.6%）であった。民族では「非ヒスパニック系／非ラテン系」（エフガルチギモド群 82.1%、プラセボ群 88.0%）が最も多く、次いで日本人（エフガルチギモド群 9.5%、プラセボ群 8.4%）、「ヒスパニック系又はラテン系」（エフガルチギモド群 8.3%、プラセボ群 2.4%）であった。

抗 AChR 抗体陽性被験者の人口統計学的特性は全被験者と同様であった。

全被験者について、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）、QMG 総スコアの中央値（エフガルチギモド群 17.0 点、プラセボ群 16.0 点）など、ベースラインの疾患特性に治療群間で大きな差異はなかった。

gMG に対する前治療及び併用治療に治療群間で大きな差異はなかった。両治療群ともに約 30%の被験者が gMG 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。

エフガルチギモド群では、gMG の治療として、胸腺摘除の施行歴のある被験者の割合が高かった（エフガルチギモド群：70.2%、プラセボ群：43.4%）。

2.7.3.2.1.2. 有効性の結果

有効性の主要評価項目は、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であった。副次評価項目は、主要評価項目の検定で有意であることを条件とし、第一種の過誤を制御するため、厳密な階層順序により検定した［Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR （Appendix 16.1.9）の SAP を参照］。

2.7.3.2.1.2.1. 抗 AChR 抗体陽性被験者

2.7.3.2.1.2.1.1. 主要評価項目及び副次評価項目

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（MG-ADL 総スコアのベースラインからの 2 点以上減少が 4 週間以上持続、ARGX-113-1704 試験の用語の定義を参照）の割合は、エフガルチギモド群［44 名（67.7%）］がプラセボ群［19 名（29.7%）］と比較して統計学的に有意に高かった［OR（95%CI）：4.95（2.21, 11.53）、p<0.0001（ロジスティック回帰分析）］。

主要評価項目の結果は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした以下の副次評価項目の結果により裏づけられた：

- Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群［41 名（63.1%）］がプラセボ群［9 名（14.1%）］よりも統計学的に有意に高かった［OR（95%CI）：10.84（4.18, 31.20）、p<0.0001］。
- 試験期間のうち MG-ADL で CMI（MG-ADL 総スコアが試験開始時ベースラインから 2 点以上減少）を示した期間が占める割合の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］は、エフガルチギモド群が 48.7（6.16）%であったのに対し、プラセボ群は 26.6（6.32）%であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0001）。

また、副次評価項目である全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とした MG-ADL レスポンダーの割合も、エフガルチギモド群がプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（Section 2.7.3.2.1.2.3 参照）。

抗 AChR 抗体陽性被験者の再治療の要件を満たすまでの期間（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 日であったが、事前に設定した解析では治療群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2604、log-rank 検定）。

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［OR（95%CI）：3.94（1.77, 9.15）］。

2.7.3.2.1.2.1.2. 探索的解析

####### 2.7.3.2.1.2.1.2.1. MG-ADL 総スコア

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 レスポンダーは 44 名（67.7%）であった。これらの多くで、効果の発現（MG-ADL 総スコアのベースラインからの 2 点以上減少が 4 週間以上持続したときの、最初にその減少が認められた時点）は Week 2 までに認められており、52.3%が Week 1、31.8% が Week 2 に認められた。また、その効果を維持した期間は、6 週間以上が 88.6%、8 週間以上が 56.8%及び 12 週間以上が 34.1%であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.20.1）。

Cycle 2 でも MG-ADL 総スコアの改善が認められた。抗 AChR 抗体陽性の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーのうち、Cycle 2 の治療を受け（すなわち再治療が必要であった）、Cycle 2 でも MG-ADL レスポンダーであった被験者は、エフガルチギモド群が 29/32 名（90.6%）で

あったのに対し、プラセボ群は 2/6 名（33.3%）であった。一方、Cycle 1 で MG-ADL レスポンダーではなかったエフガルチギモド群の被験者は 21 名であり、そのうち再治療を受けた被験者は 19 名であった。この 19 名のうち 7 名（36.8%）が Cycle 2 で MG-ADL レスポンダーとなった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.22.1）。

Cycle 1 で MG-ADL 総スコアが最も改善した時点は Week 4 であった。Mixed Model Repeated Measures（MMRM）解析を用いた、MG-ADL 総スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、エフガルチギモド群で−4.104（0.457）点、プラセボ群で−1.269（0.471）点であった。エフガルチギモド群とプラセボ群の最小二乗平均値の差（SE）は統計学的に有意であった［−2.835（0.492）点、 nominal p<0.0001］。最小二乗平均値の治療群間の差は、Week 1 から Week 7 まで統計学的に有意であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.13.1）。

Cycle 2 の Week 4 での MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（95%CI）は、エフガルチギモド群で−5.1（−6.24, −4.01）点、プラセボ群で−1.1（−1.70, −0.54）点であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.9.1）。

Cycle 1 に MG-ADL 総スコアは最大で 10 点改善した被験者が認められた。Cycle 1 の Week 4 での MG-ADL 改善スコア別（≥2 点、≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点、≥7 点、≥8 点減少）の被験者の割合は、エフガルチギモド群（それぞれ 77.8%、73.0%、63.5%、55.6%、39.7%、27.0%、20.6%）が、プラセボ群（それぞれ 48.3%、36.7%、23.3%、11.7%、8.3%、3.3%、1.7%）と比較して高かった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.10.2）。

Minimal symptom expression（MSE： MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点と定義）が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも高かった。Cycle 1 のいずれかの時点で MSE が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群の 40.0%（26/65 名）に対し、プラセボ群は 11.1%（7/63 名）であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.10.1）。

2.7.3.2.1.2.1.2.2.　QMG 総スコア

抗 AChR 抗体陽性被験者の QMG レスポンダーの割合は、主要な副次評価項目の一つであることから、上述した（Section 2.7.3.2.1.2.1.1）。

Cycle 1 で QMG 総スコアが最も改善した時点は Week 4 であった。MMRM 解析を用いた QMG 総スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、エフガルチギモド群で−5.769（0.636）点、プラセボ群で−0.543（0.663）点であった。エフガルチギモド群とプラセボ群の最小二乗平均値の差（SE）は統計学的に有意であった［−5.225（0.711）点、nominal p<0.0001］。最小二乗平均値の治療群間の差は、Week 1 から Week 7 まで統計学的に有意であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.14.1）。

Cycle 2 でも QMG 総スコアの改善が認められた。Cycle 2 では、Week 4 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（95%CI）は、エフガルチギモド群で−4.6（−6.17, −2.94）点、プラセボ群で−0.9（−1.85, −0.01）点であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.8.1）。

Cycle 1 に QMG 総スコアが最大で 10 点以上改善した被験者が認められた。Cycle 1 の Week 4 での QMG 改善スコア別（≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点、≥7 点、≥8 点減少）の被験者の割合は、エフガルチギモド群（それぞれ 74.2%、64.5%、59.7%、50.0%、45.2%、37.1%）が、プラセボ群（それぞれ 25.9%、15.5%、12.1%、5.2%、1.7%、1.7%）と比較して高かった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.9.2）。

2.7.3.2.1.2.1.2.3.　MGC スコア

MGC スコアの範囲は 0 点（無症状）～50 点（最大重症度）であり、3 点の改善は臨床的に意味があると考えられる（Burns, 2012）。MMRM 解析では、抗 AChR 抗体陽性被験者の Week 4 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（SE）は、エフガルチギモド群の−8.913（0.974）点に対し、プラセボ群は−2.871（1.007）点であり、統計学的に有意な差が認められた（nominal p<0.0001）。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の治療群間の差は、Week 1 から Week 7 まで統計学的に有意であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.4.2.1）。

2.7.3.2.1.2.2.　抗 AChR 抗体陰性被験者

2.7.3.2.1.2.2.1.　MG-ADL 総スコア

Cycle 1 の抗 AChR 抗体陰性被験者の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群［13 名（68.4%）］とプラセボ群［12 名（63.2%）］で同様であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.5.3）。

Week 4 では、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（95%CI）は、エフガルチギモド群［−4.2（−5.92, −2.43）点］がプラセボ群［−2.7（−3.82, −1.55）点］よりも数値的に大きかった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.9.1）。

MSE（MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点）が認められた抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも高かった。Cycle 1 のいずれかの時点で MSE が認められた抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は、エフガルチギモド群の 31.6%（6/19 名）に対し、プラセボ群は 15.8%（3/19 名）であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.10.1）。

Cycle 1 の Week 4 での MG-ADL 改善スコア別（≥2 点、≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点減少）の被験者の割合は、エフガルチギモド群（それぞれ 76.5%、64.7%、52.9%、41.2%、29.4%）が、プラセボ群（それぞれ 68.4%、47.4%、42.1%、26.3%、10.5%）と比較して高かった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.10.2）。

2.7.3.2.1.2.2.2.　QMG 総スコア

Cycle 1 の抗 AChR 抗体陰性被験者の QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群［10 名（52.6%）］がプラセボ群［7 名（36.8%）］よりも高かった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.2.3）。

抗 AChR 抗体陰性被験者では、Cycle 1 で QMG 総スコアが最も改善した時点は Week 8 であった。QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（95%CI）は、エフガルチギモド群［−6.6（−9.08, −4.04）点］が、プラセボ群［−2.3（−4.88, 0.25）点］よりも大きかった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.8.1）。

2.7.3.2.1.2.2.3.　事後解析

事後解析では、Cycle 1 に MG-ADL レスポンダーと QMG レスポンダーの両方であった抗 AChR 抗体陰性被験者の割合を評価した。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 抗体陰性被験者は、エフガルチギモド群が 9 名（47.4%）及びプラセボ群が 4 名（21.1%）であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 11.4.1.3.6）。

2.7.3.2.1.2.3.　全被験者

副次評価項目である全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）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を統計学的に有意に上回った。全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［57 名（67.9%）］がプラセボ群［31 名（37.3%）］と比較して統計学的に有意に高かった

［OR（95%CI）：3.699（1.854, 7.578）、p<0.0001、ロジスティック回帰分析］（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.2.2）。

全被験者の MG-ADL 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、大きさ及び再現性は、抗 AChR 抗体陽性被験者と同様であった（Section 2.7.3.2.1.2.1.2.1 及び Section 2.7.3.2.1.2.1.2.2）。

全被験者の MGC スコアについても、抗 AChR 抗体陽性被験者と同様の改善が認められた（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.4.2.2）。

2.7.3.2.1.3.　Quality of life

2.7.3.2.1.3.1.　MG-QoL15r

抗 AChR 抗体陽性被験者では、Cycle 1 の MG-QoL15r 総スコアは、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも統計学的に有意に大きく改善した。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た（nominal p<0.0001）。全被験者を対象とした解析でも同様の結果であった（ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.1.3.4）。

Week 4 の MG-QoL15r 総スコアの変化量は、エフガルチギモド群がプラセボ群より大きく、その差は 5 点であった。この被験者集団の標準偏差（pooled SD）は 5.31 であり、効果量（群間差/SD）は 0.94 であった。これは 0.8 を超えており、大きな効果量であるといえる（Cohen, 1977）。

2.7.3.2.1.3.2.　EQ-5D-5L

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Week 4 の EQ-5D-5L Visual analogue scale の平均変化量（SE）は、エフガルチギモド群で 15.8（2.20）であったのに対し、プラセボ群では 4.1（1.64）であった（ARGX-113-1704 CSR, Figure 12）。全被験者を対象とした解析でも同様の結果であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.5.2.2）。

2.7.3.2.2.　ARGX-113-1705 試験（ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験）－中間解析 2

ARGX-113-1705 試験の中間解析 1 では、ARGX-113-1704 試験から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに非盲検の ARGX-113-1705 試験に移行し、データカットオフ日の 2020 年 4 月 6 日までにエフガルチギモドの投与を受けた全被験者が含まれる。中間解析 1 の結果を Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1 に示した。

ARGX-113-1705 試験の中間解析 2 では、ARGX-113-1704 試験から非盲検の ARGX-113-1705 試験に移行し、データカットオフ日の 2020 年 10 月 8 日までにエフガルチギモドの投与を受けた全被験者が含まれる。中間解析 2 に基づいた有効性の結果の要約を本項に記載する。また、中間解析 2 の有効性及び安全性の結果を Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2 に示した。

2.7.3.2.2.1.　被験者集団

先行する二重盲検試験である ARGX-113-1704 試験に組み入れられた 167 名のうち、2020 年 10 月 8 日時点で 151 名が本試験に移行し、139 名がエフガルチギモドの投与を受けた。このうち 73 名は ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けており（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）、66 名はプラセボの投与を受けていた（プラセボーエフガルチギモドコホート）。全体で 21 名（15.1%）の被験者が治験薬投与を中止し、継続中の被験者は 118 名（84.9%）であった。

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点での完了サイクルの最大数は 8 サイクルであった。Cycle 1 を開始した被験者は合計で 139 名、Cycle 2 が 125 名、Cycle 3 が 106 名、Cycle 4 が 81 名、Cycle 5 が 62 名、Cycle 6 が 37 名、Cycle 7 が 17 名、Cycle 8 が 12 名であった。サイクル期間の中央値は、Cycle 1 が 64.0 日、Cycle 2 が 57.0 日、Cycle 3～8 の各サイクルが 50～54 日であった。

中間解析 2 での投与期間及びフォローアップ期間を合わせた期間の平均値（SD）は 268.4（88.86）日間（約 38 週間）であった。

被験者の多くは抗 AChR 抗体陽性（79.5%）であった。エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートの 73 名のうち、58 名が抗 AChR 抗体陽性、15 名が抗 AChR 抗体陰性であった。プラセボーエフガルチギモドコホートは 66 名のうち抗 AChR 抗体陽性は 48 名、抗 AChR 抗体陰性は 18 名であった。

被験者の年齢の中央値は 47.1 歳で、白人（87.8%）及び女性（71.2%）が多かった。gMG と診断されてからの期間の中央値は 7.10 年、MG-ADL 総スコアの中央値は 10.0 点、QMG 総スコアの中央値は 16.0 点であった。

2.7.3.2.2.2. 有効性の結果

2.7.3.2.2.2.1. 抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者

2.7.3.2.2.2.1.1. MG-ADL 総スコアの変化

抗 AChR 抗体陽性被験者の MG-ADL 総スコアの平均値のサイクルベースラインからの減少（改善）は、各サイクルで認められた。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした全エフガルチギモドコホート（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）の Week 3 のサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、Cycle 1 で−5.1（0.34）点、Cycle 2 で−5.4（0.38）点、Cycle 3 で−5.5（0.40）点、Cycle 4 で−6.3（0.51）点、Cycle 5 で−6.1（0.53）点、Cycle 6 で−7.1（0.92）点、Cycle 7 で−8.9（1.19）点であった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.1.1.1）。なお、ARGX-113-1705 試験では、規定来院日が少なく、Week 4、5 及び 6 に設定されていないため、Week 3（4 回目の投与時）のデータを表示した。全被験者を対象とした解析でも同様の結果であった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.1.1.2）。

抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 6 サイクルの Week 1 から Week 3 で、先行試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）が、先行試験でプラセボの投与を受けた被験者（プラセボーエフガルチギモドコホート）よりも、MG-ADL の改善が数値的に大きかった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Figure 3）。

抗 AChR 抗体陽性被験者の全エフガルチギモドコホートのうち、Cycle 1 での MG-ADL 改善スコアが、≥2 点、≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点、≥7 点、≥8 点であった被験者の割合は、それぞれ 91.5%、82.1%、70.8%、57.5%、50.0%、41.5%、28.3%であった。他のサイクル及び全被験者でも同様の改善が認められた（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.1.2.2 及び Figure 6）。

2.7.3.2.2.2.1.2. QMG 総スコアの変化

抗 AChR 抗体陽性被験者の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの減少（改善）は、各サイクルで認められた。

Week 3 のサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、Cycle 1 が−4.7（0.41）点、Cycle 2 が−5.4（0.43）点、Cycle 3 が−4.5（0.54）点、Cycle 4 が−4.5（0.64）点、Cycle 5 が−4.2（0.68）点、Cycle 6 が−6.3（1.15）点、Cycle 7 が−5.9（1.21）点であった（ARGX-113-

1705 CSR-IA 2, Table 14.2.2.1.1）。全被験者を対象とした解析でも同様の結果であった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.2.1.2）。

最初の 6 サイクルの Week 1 から Week 3 では、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートがプラセボーエフガルチギモドコホートよりも QMG の改善が数値的に大きかった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Figure 9 及び Figure 11）。

2.7.3.2.2.2.2.　抗 AChR 抗体陰性被験者

抗 AChR 抗体陰性被験者を対象とした、MG-ADL 及び QMG 総スコアを指標とした有効性の結果は、抗 AChR 抗体陽性被験者で認められた結果と同様であった。

2.7.3.2.2.2.2.1.　MG-ADL 総スコアの変化

抗 AChR 抗体陰性被験者を対象とした解析で、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの減少は、各サイクルで認められた（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Figure 4）。

最初の 7 サイクルの Week 3 に認められた全エフガルチギモドコホートのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、Cycle 1 で−5.4（0.76）点、Cycle 2 で−5.3（0.72）点、Cycle 3 で−5.4（0.88）点、Cycle 4 で−5.6（1.00）点、Cycle 5 で−6.3（0.96）点、Cycle 6 で−5.0（1.13）点、Cycle 7 で−7.0（1.96）点であった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.1.1.1）。

抗 AChR 抗体陰性被験者の全エフガルチギモドコホートのうち、Cycle 1 の MG-ADL 改善スコアが、≥2 点、≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点、≥7 点、≥8 点であった被験者の割合は、それぞれ 87.9%、81.8%、57.6%、54.5%、51.5%、39.4%、33.3%であった。最初の 6 サイクルの各サイクルでも同様の改善が認められた（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.1.2.2 及び Figure 8）。

2.7.3.2.2.2.2.2.　QMG 総スコアの変化

抗 AChR 抗体陰性被験者の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの減少は、各サイクルで認められた（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Figure 10）。

最初の 7 サイクルで Week 3 に認められた全エフガルチギモドコホートのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は Cycle 1 で−5.2（0.74）点、Cycle 2 で−3.8（0.74）点、Cycle 3 で−5.7（1.03）点、Cycle 4 で−4.8（1.00）点、Cycle 5 で−4.6（1.10）点、Cycle 6 で−5.4（1.96）点、Cycle 7 で−7.7（2.19）点であった（ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.2.2.1.1）。

2.7.3.2.3.　ARGX-113-1602 試験（第 II 相）

2.7.3.2.3.1.　被験者集団

ARGX-113-1602 試験には、24 名が組み入れられ、12 名がエフガルチギモド群、12 名がプラセボ群にランダムに割り付けられた。すべての被験者が投与期及び 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中止した。

本試験の被験者はすべて抗 AChR 抗体陽性であった。年齢の中央値を除いて、エフガルチギモド群とプラセボ群の間で人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に大きな差異はなかった。年齢の中央値は、エフガルチギモド群 56.5 歳、プラセボ群 46.0 歳で、女性（62.5%）及び白人（91.7%）が多かった。

併用する gMG 治療薬として最も多く報告された薬剤は、抗コリンエステラーゼ薬［治験総括報告書では parasympathomimetics（副交感神経作動薬）としてコード化された］であり、エフガルチギモド群 12 名（100%）、プラセボ群 10 名（83.3%）で報告された。エフガルチギ

モド群はプラセボ群よりも副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の投与を受けた被験者の割合が高く、エフガルチギモド群ではそれぞれ 8 名（66.7%）及び 9 名（75.0%）、プラセボ群ではそれぞれ 5 名（41.7%）及び 3 名（25.0%）であった。

2.7.3.2.3.2. 有効性の結果

プラセボと比べ、エフガルチギモドの投与により、4 種類の MG 評価尺度（MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15r）で一貫して、臨床的に意味のある持続的な臨床症状の改善が認められた。MG-ADL 及び QMG のベースラインからの変化をそれぞれ ARGX-113-1602 試験の治験総括報告書の Figure 2 及び Figure 3 に示した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR）。

MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が 4 週間以上連続で持続した場合を持続的 CMI と定義し、持続的 CMI が認められた被験者の割合を事後解析で評価した。MG-ADL 総スコアの持続的 CMI が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群の 75.0%に対し、プラセボ群は 33.3%であった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR Addendum）。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項に示す PB2 及び PB3 の PD の解析結果は、2020 年 4 月のデータカットオフのデータを用いた中間解析（中間解析 1）に基づく。PB1 の有効性及び PD の統合解析、並びに PB2 及び PB3 の PD の中間解析 1 の統合解析の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に示した。

PB 2 及び PB 3 の有効性の解析は、2020 年 10 月のデータカットオフのデータを用いた中間解析（中間解析 2）の結果を本項に記載した。中間解析 2 の統合解析の詳細は、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）に示した。なお、PB2 及び PB3 の被験者の内訳、曝露状況並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性については、中間解析 1 に基づく解析結果も本項に記載した。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. Pooling Block 1：二重盲検プラセボ対照試験の統合

2.7.3.3.1.1.1. 被験者の内訳

PB1 の被験者の内訳を表 2.7.3-4 に示す。Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.1.2 に来院日ごとの被験者の内訳を示した。

PB1 には抗 AChR 抗体陽性被験者のみを含めた。ARGX-113-1602 試験の全被験者及び ARGX-113-1704 試験の抗 AChR 抗体陽性被験者のみが含まれる。

表 2.7.3-4　被験者の内訳（PB1）

Patient Population Analysis Set	Efgartigimod (n)	Placebo (n)	All Patients (n)
All randomized patients set	77	76	153
mITT analysis set	77	76	153

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.1.1
mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; PB1=pooling block 1
Note: The planned treatment (as randomized) is shown.

2.7.3.3.1.1.2.　曝露状況

PB1 の安全性解析対象集団の治験薬への曝露状況は、Module 2.7.4, Section 2.7.4.1.2.3.1 に示した。

サイクル期間は、ARGX-113-1704 試験の Cycle 1 の結果とほぼ一致していた（Section 2.7.3.2.1）。サイクル期間（Cycle 1、治験薬初回投与から Cycle 2 の初回投与又は試験終了時までの期間）の平均値（SD）は、エフガルチギモド群で 88.6（35.87）日、プラセボ群で 96.3（45.08）日であった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.1.3）。週単位のサイクル期間別被験者数を Table 14.1.1.1.4 に示した。

2.7.3.3.1.1.3.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

PB1 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.1.1.1 及び Table 14.1.2.1.2.1 に示した。また、部分集団別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を Section 2.7.3.3.3.2 に示す。PB1 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、ARGX-113-1704 試験（Section 2.7.3.2.1.1）及び ARGX-113-1602 試験（Section 2.7.3.2.3.1）と同様であった。

概して、エフガルチギモド群とプラセボ群で人口統計学的特性に大きな差異はなかった。

被験者の多くは女性であった（エフガルチギモド群 68.8%、プラセボ群 63.2%）。年齢の中央値（最小値，最大値）はエフガルチギモド群 45（19, 78）歳、プラセボ群 46.5（18, 81）歳であり、ほとんどが 18 歳以上 65 歳未満であった（エフガルチギモド群 84.4%、プラセボ群 80.3%）。

人種では白人（エフガルチギモド群 84.4%、プラセボ群 88.2%）が最も多く、次いでアジア人（エフガルチギモド群 10.4%、プラセボ群 5.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（エフガルチギモド群 1.3%、プラセボ群 5.3%）であった。民族では「非ヒスパニック系／非ラテン系」（エフガルチギモド群 84.4%、プラセボ群 90.8%）が最も多く、次いで日本人（エフガルチギモド群 7.8%、プラセボ群 5.3%）、「ヒスパニック系又はラテン系」（エフガルチギモド群：6.5%、プラセボ群 2.6%）であった。

概して、ベースラインの疾患特性はエフガルチギモド群とプラセボ群で同様であった。診断からの期間の平均値（SD）は、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 9.43（8.335）年及び 9.62（8.810）年、MG-ADL 総スコアの平均値（SD）はそれぞれ 8.9（2.58）点及び 8.5（2.14）点、QMG 総スコアの平均値（SD）はそれぞれ 15.8（5.31）点及び 14.7（4.70）点であった。また、ベースラインの米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類は、エフガルチギモド群とプラセボ群で同様であった（Table 14.1.2.1.2.1）。

2.7.3.3.1.2.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者

PB2 の PD の結果の統合解析は、2020 年 4 月データカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 1）。統合解析の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に示した。

PB2 の有効性の結果の統合解析は、2020 年 10 月データカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 2）。統合解析の詳細は、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）に示した。

2.7.3.3.1.2.1.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者（中間解析 1）

2.7.3.3.1.2.1.1.　被験者の内訳（中間解析 1）

中間解析 1 の PB2 の被験者の内訳を表 2.7.3-5 に示す。ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験のプラセボ群のデータは PB2 に含まない（Section 2.7.3.1.6.2）。

来院日ごとの被験者の内訳を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.2.2.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.2.2.2（全被験者）に示した。

表 2.7.3-5　被験者の内訳（PB2、中間解析 1）

Patient Population Analysis Set	Efgartigimod (n)	Placebo-Efgartigimod (n)	Total Efgartigimod (n)
AChR-Ab seropositive population			
All randomized patients set	77	48[a]	125
mITT analysis set	77	45	122
Overall population			
All randomized patients set	96[b]	66[a]	162
mITT analysis set	96	63[c]	159

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.2.1.1 and Table 14.1.1.2.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; PB2=pooling block 2
Note: The planned treatment as randomized/received is shown.
a Includes 3 placebo-treated patients who rolled over from study ARGX-113-1704 to the open-label study but had not received open-label efgartigimod. These patients are excluded from the mITT analysis set.
b Randomized patients from ARGX-113-1704 (efgartigimod n=84) and ARGX-113-1602 (efgartigimod n=12).
c Patients in the placebo-efgartigimod cohort (n=63) in open-label study ARGX-113-1705 (interim analysis 1).

2.7.3.3.1.2.1.2.　曝露状況（中間解析 1）

中間解析 1 の PB2 のサイクル期間を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.2.3.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.2.3.2（全被験者）に示した。週単位のサイクル期間別被験者数を Table 14.1.1.2.4.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.2.4.2（全被験者）に示した。

PB2 の被験者全体では、最大 8 サイクルのエフガルチギモド投与が開始された。各サイクルの投与を開始した被験者は、Cycle 1 が 159 名（100%）、Cycle 2 が 112 名（70.4%）、Cycle 3 が 79 名（49.7%）、Cycle 4 が 50 名（31.4%）、Cycle 5 が 17 名（10.7%）、Cycle 6 が 8 名（5.0%）、Cycle 7 が 4 名（2.5%）、Cycle 8 が 2 名（1.3%）であった。

2.7.3.3.1.2.1.3.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（中間解析 1）

PB2 は、抗 AChR 抗体陽性被験者が 122 名（76.7%）、抗 AChR 抗体陰性被験者が 37 名（23.3%）であった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.2.2.10）。

人口統計学的特性は ARGX-113-1704 試験及び PB1 とほぼ一致していた。PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者は、多くが女性（68.0%）であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は 45.5（19, 81）歳であり、ほとんどが 18 歳以上 65 歳未満（82.8%）であった。人種では白人（88.5%）が最も多く、次いでアジア人（7.4%）であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人、及びアメリカインディアン又はアラスカ原住民は、各 1.6%であった。民族では「非ヒスパニ

ック系／非ラテン系」（87.7%）が最も多く、次いで日本人及び「ヒスパニック系又はラテン系」で、いずれも 5.7%であった（Table 14.1.2.2.1.1）。

診断からの期間の中央値は 6.7 年、ベースラインの MG-ADL 総スコアの中央値は 9.0 点、ベースラインの QMG 総スコアの中央値は 16.0 点であった（Table 14.1.2.2.2.1）。

PB2 の抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は同様であった（それぞれ Table 14.1.2.2.2.9 及び Table 14.1.2.2.2.10）。部分集団別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は Section 2.7.3.3.3.3 に記載する。

2.7.3.3.1.2.2.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者（中間解析 2）

2.7.3.3.1.2.2.1.　被験者の内訳（中間解析 2）

中間解析 2 の PB2 の被験者の内訳を表 2.7.3-6 に示す。ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験のプラセボ群のデータは PB2 に含まない（Section 2.7.3.1.6.2）。

来院日ごとの被験者の内訳は Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.4.2.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.4.2.2（全被験者）に示した。

表 2.7.3-6　被験者の内訳（PB2、中間解析 2）

Patient Population Analysis Set	Efgartigimod (n)	Placebo-Efgartigimod (n)	Total Efgartigimod (n)
AChR-Ab seropositive population			
All randomized patients set	77	54[a]	131
mITT analysis set	77	48	125
Overall population			
All randomized patients set	96[b]	72[a]	168
mITT analysis set	96	66[c]	162

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.4.1.1 and Table 14.1.1.4.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; PB2=pooling block 2
Note: The planned treatment as randomized/received is shown.
a Includes 6 placebo-treated patients who rolled over from study ARGX-113-1704 to the open-label study but had not received open-label efgartigimod. These patients are excluded from the mITT analysis set.
b Randomized patients from ARGX-113-1704 (efgartigimod n=84) and ARGX-113-1602 (efgartigimod n=12).
c Patients in the placebo-efgartigimod cohort (n=66) in open-label study ARGX-113-1705 (interim analysis 2).

2.7.3.3.1.2.2.2.　曝露状況（中間解析 2）

中間解析 2 の PB2 のサイクル期間を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.4.3.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.4.3.2（全被験者）に示した。週単位のサイクル期間別被験者数を Table 14.1.1.4.4.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.4.4.2（全被験者）に示した。

全被験者の PB2 のサイクル期間（当該サイクルの治験薬初回投与日から次サイクルの投与開始日又はデータカットオフ日まで）及び全観察期間（duration of follow-up：治験薬初回投与日から試験終了時又はデータカットオフ日まで）をコホート別に表 2.7.3-7 に示す。PB2 では最大 11 サイクルのエフガルチギモド投与が開始された。

全被験者のサイクル期間の中央値は、Cycle 1 及び Cycle 2 の方がその後のサイクルよりも長かった。これは、ARGX-113-1704 試験では Week 8 以降でなければ再治療を開始できず、

再治療までの期間の中央値が 10 週と、非盲検継続投与試験である ARGX-113-1705 試験で観察されたサイクル期間の中央値［Cycle 1 のサイクル期間の中央値 64.0（29, 187）日、Section 2.7.3.2.2.1］よりも長かったことによる。

全被験者で全観察期間が 12 ヵ月以上であった被験者は 83 名であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-7）。そのうち 43 名（51.8%）は 7 サイクル以上のエフガルチギモド投与を開始した。これら 7 サイクルの平均サイクル期間は 58.1 日であった（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7　サイクル期間－全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）（PB2）（SAF）

	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)
Cycle X	n (%)	Median (min, max)	n (%)	Mean (SD)	Median[c] (min, max)	Based on Median Follow-up[c]
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; SAF=safety analysis set; 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 divided by the number of cycles.

2.7.3.3.1.2.2.3.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（中間解析 2）

PB2 は、抗 AChR 抗体陽性被験者が 125 名（77.2%）、抗 AChR 抗体陰性被験者が 37 名（22.8%）であった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.4.2.10）。

人口統計学的特性は ARGX-113-1704 試験及び PB1 とほぼ一致していた。PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者は、多くが女性（68.8%）であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は 45.0（19, 81）であり、ほとんどが 18 歳以上 65 歳未満（83.2%）であった。人種では白人（88.8%）が最も多く、次いでアジア人（7.2%）であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人、及びアメリカインディアン又はアラスカ原住民は、各 1.6%であった。民族では「非ヒスパニック系／非ラテン系」（88.0%）が最も多く、次いで日本人及び「ヒスパニック系又はラテン系」で、いずれも 5.6%であった（Table 14.1.2.4.1.1）。

PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者の診断からの期間の中央値は 6.3 年、ベースラインの MG-ADL 総スコアの中央値は 9.0 点、ベースラインの QMG 総スコアの中央値は 16.0 点であった（Table 14.1.2.4.2.1）。

PB2 の抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は同様であった（それぞれ Table 14.1.2.4.2.9 及び Table 14.1.2.4.2.10）。部分集団別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は Section 2.7.3.3.3 に記載する。

2.7.3.3.1.3.　Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者

PB3 の PD の結果の統合解析は、2020 年 4 月カットオフのデータを用いて実施した（中間解析 1）。統合解析の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に示した。

PB3 の有効性の結果の統合解析は、2020 年 10 月データカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 2）。統合解析の詳細は、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）に示した。

2.7.3.3.1.3.1.　Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者（中間解析 1）

2.7.3.3.1.3.1.1.　被験者の内訳（中間解析 1）

中間解析 1 の PB3 の被験者の内訳を表 2.7.3-8 に示す。来院日ごとの被験者の内訳は Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.3.2.1 （抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.3.2.2（全被験者）に示した。

表 2.7.3-8　被験者の内訳（PB3、中間解析 1）

Patient Population Analysis Set	Efgartigimod (n)	Placebo (n)	All Patients (n)
AChR-Ab seropositive population			
All randomized patients set	77[a]	76[b]	153
mITT analysis set	77	76	153
Overall population			
All randomized patients set	96[a]	95[b]	191
mITT analysis set	96	95	191

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.3.1.1 and Table 14.1.1.3.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; PB3=pooling block 3
Note: The planned treatment (as randomized) is shown.

a Randomized patients from ARGX-113-1704 (efgartigimod n=84) and ARGX-113-1602 (efgartigimod n=12)
b Includes 12 patients from study ARGX-113-1602 who received only placebo.

2.7.3.3.1.3.1.2.　曝露状況（中間解析 1）

中間解析 1 の PB3 の抗 AChR 抗体陽性被験者の二重盲検治療期の平均日数（SD）は 147.2（60.14）日、非盲検治療期の平均日数（SD）は 115.9（69.50）日であった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.3.3.1）。全被験者でも同様の結果であった（Table 14.1.1.3.3.2）。

2.7.3.3.1.3.1.3.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（中間解析 1）

中間解析 1 の PB3 の人口統計学的特性は、抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者で同様であった（それぞれ Table 14.1.2.3.1.1 及び 14.1.2.3.1.2）。また、ベースラインの疾患特性も、抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者で同様であった（それぞれ Table 14.1.2.3.2.1 及び Table 14.1.2.3.2.2）。

2.7.3.3.1.3.2.　Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者（中間解析 2）

2.7.3.3.1.3.2.1.　被験者の内訳（中間解析 2）

中間解析 2 の PB3 の被験者の内訳を表 2.7.3-9 に示す。来院日ごとの被験者の内訳は Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.5.2.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.1.5.2.2（全被験者）に示した。

表 2.7.3-9　被験者の内訳（PB3、中間解析 2）

Patient Population Analysis Set	Efgartigimod (n)	Placebo (n)	All Patients (n)
AChR-Ab seropositive population			
All randomized patients set	77[a]	76[b]	153
mITT analysis set	77	76	153
Overall population			
All randomized patients set	96[a]	95[b]	191
mITT analysis set	96	95	191

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.5.1.1 and Table 14.1.1.5.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; PB3=pooling block 3
Note: The planned treatment as randomized/received is shown.
a Randomized patients from ARGX-113-1704 (efgartigimod n=84) and ARGX-113-1602 (efgartigimod n=12).
b Includes 12 patients from study ARGX-113-1602 who received only placebo.

2.7.3.3.1.3.2.2.　曝露状況（中間解析 2）

中間解析 2 の PB3 の抗 AChR 抗体陽性被験者の二重盲検治療期の平均日数（SD）は 162.2（97.82）日、非盲検治療期の平均日数（SD）は 263.6（88.48）日であった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.1.5.3.1）。全被験者でも同様の結果であった（Table 14.1.1.5.3.2）。

2.7.3.3.1.3.2.3.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（中間解析 2）

中間解析 2 の PB3 の人口統計学的特性は、抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者で同様であった（それぞれ Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.5.1.1 及び Table 14.1.2.5.1.2）。

また、ベースラインの疾患特性も、抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者で同様であった（それぞれ Table 14.1.2.5.2.1 及び Table 14.1.2.5.2.2）。

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

PB2（Section 2.7.3.3.2.2）及び PB3（Section 2.7.3.3.2.3）の有効性の結果の比較は、中間解析 2（2020 年 10 月データカットオフ）に、PB2 及び PB3（Section 2.7.3.3.2.4）の PD の結果の比較は、中間解析 1（2020 年 4 月データカットオフ）に基づく。

2.7.3.3.2.1.　Pooling Block 1：二重盲検プラセボ対照試験の統合

PB1 の有効性の結果は、ARGX-113-1704 試験の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の有効性の結果とほぼ一致していた（Section 2.7.3.2.1.2）。

2.7.3.3.2.1.1.　MG-ADL 総スコアの変化

PB1 の MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.1.1.1 に示した。MG-ADL 総スコアの実測値及びベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.1.1.2 及び Table 14.2.1.1.3 に示した。PB1 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）の推移を図 2.7.3-1 に示す。

PB1 では、Cycle 1 の Week 4 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、エフガルチギモド群［−4.5（0.36）点］がプラセボ群［−1.8（0.29）点］より大きかった。エフガルチギモド群では、MG-ADL 総スコアが平均で 2 点を超える改善が、Cycle 1 の Week 1 という早期に認められ、Week 7 まで継続して認められた。

Cycle 1 のいずれかの時点で MG-ADL の改善が認められた被験者の改善スコア別（≥2 点、≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点、≥7 点、≥8 点減少）の割合は、エフガルチギモド群（それぞれ 92.2%、84.4%、74.0%、70.1%、53.2%、44.2%、28.6%）が、プラセボ群（それぞれ 78.9%、60.5%、51.3%、38.2%、23.7%、14.5%、6.6%）と比較して高かった。

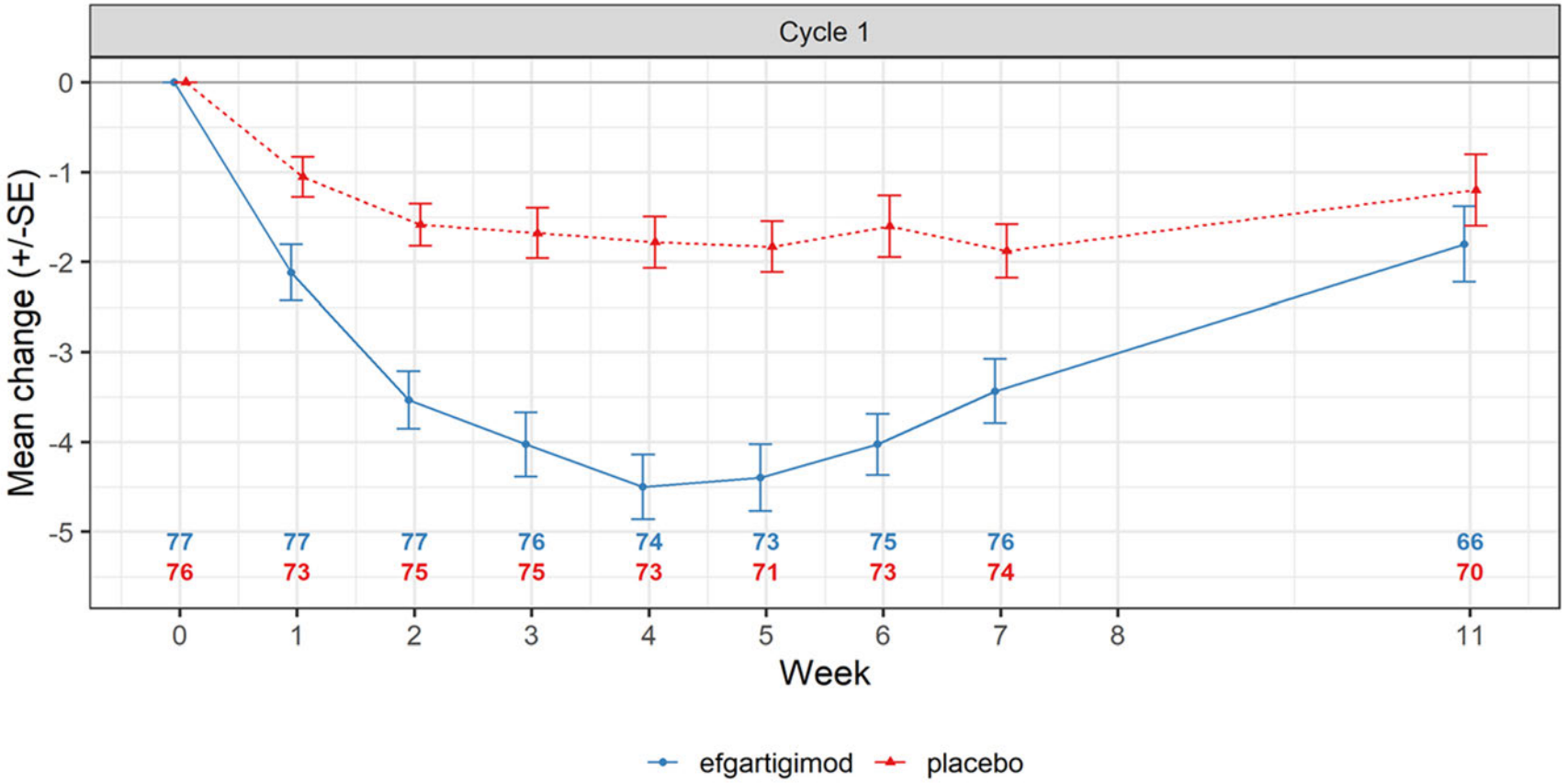
2.7.3.3.2.1.2.　QMG 総スコアの変化

PB1 の QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.1.1.1 に示した。QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.2.1.2 及び Table 14.2.2.1.3 に示した。PB1 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）の推移を図 2.7.3-2 に示す。

PB1 では、Cycle 1 の Week 4 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、エフガルチギモド群［−5.9（0.59）点］がプラセボ群［−1.0（0.35）点］より大きかった。エフガルチギモド群では、QMG 総スコアが平均で 3 点を超える改善が、Cycle 1 の Week 2 という早期に認められ、Week 7 まで継続して認められた。

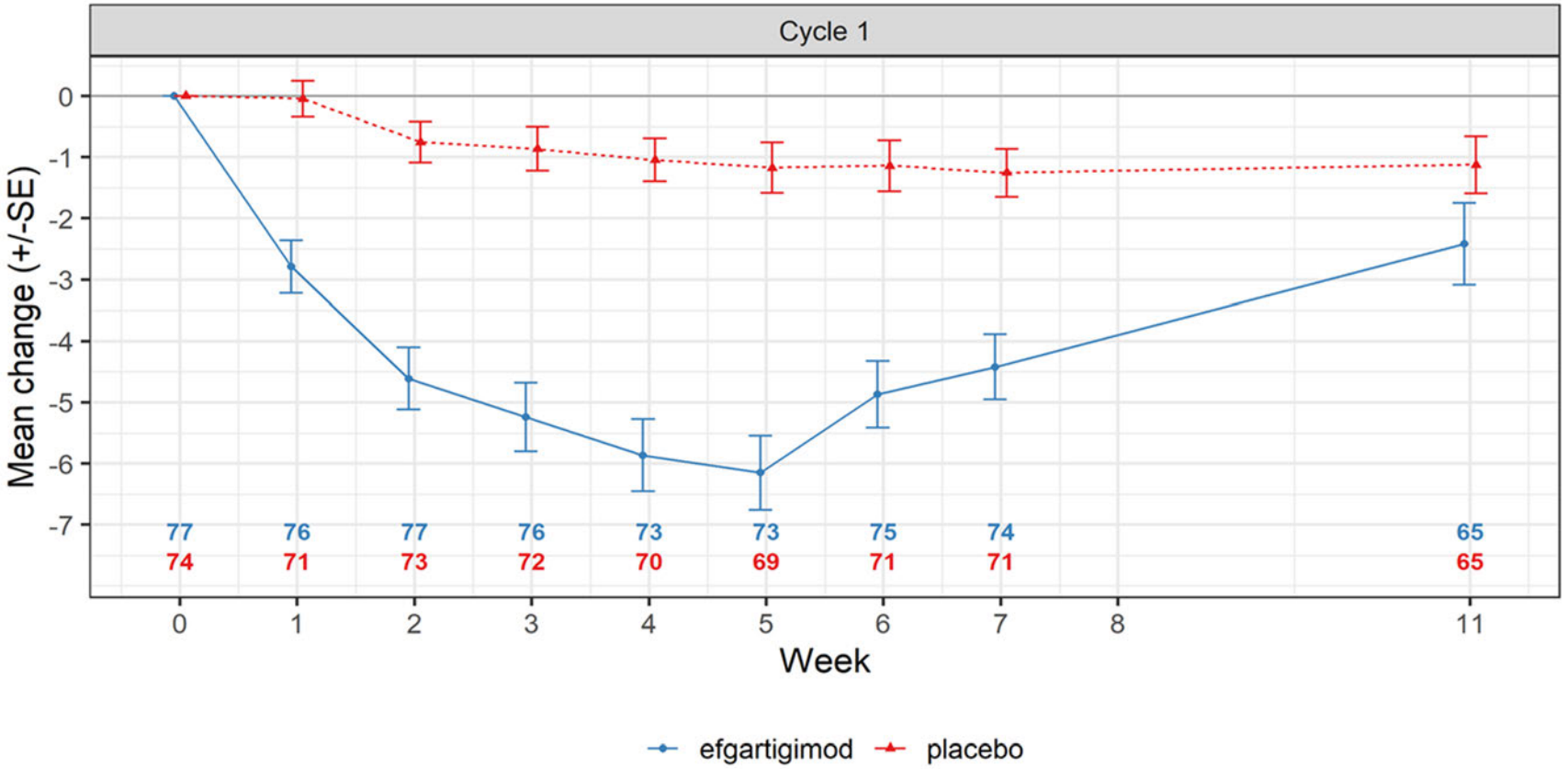
Cycle 1 のいずれかの時点で QMG の改善が認められた被験者の改善スコア別（≥3 点、≥4 点、≥5 点、≥6 点、≥7 点、≥8 点減少）の割合は、エフガルチギモド群（それぞれ 83.1%、74.0%、71.4%、66.2%、58.4%、46.8%）が、プラセボ群（それぞれ 62.2%、52.7%、39.2%、24.3%、16.2%、8.1%）と比較して高かった。

図 2.7.3-1　MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の推移（PB1）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.1.1.1
MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; PB1=pooling block 1; SE=standard error

図 2.7.3-2　QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の推移（PB1）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.1.1.1
mITT=modified intent-to-treat; PB1=pooling block 1; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error

2.7.3.3.2.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者

PB2 では、サイクルコホートとは、一定数（n）以上のサイクルの投与を受けた被験者集団と定義した（すなわち、コホート n の被験者は、n サイクル以上の投与を受けた）（2.7.3.1.6.2 項）。PB2 にはこのサイクルコホートを用いた解析が含まれる。

PB2 の有効性の統合解析は、2020 年 10 月のデータカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 2）。統合解析の詳細は、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）に示した。

2.7.3.3.2.2.1. 抗 AChR 抗体陽性被験者

2.7.3.3.2.2.1.1. MG-ADL 総スコアの変化

サイクルコホート及び被験者全体別の MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.1 に示した。サイクルコホート及び被験者全体別の MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.1.2.2.1 及び Table 14.2.1.2.3.1 に示した。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量をサイクルコホート別に表 2.7.3-10 に示す。なお、ARGX-113-1705 試験では、先行試験である ARGX-113-1704 試験とは異なり、規定来院日が少なく、Week 4、5 及び 6 に設定されていないため、PB2 では Week 3 のデータを表示した。

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（サイクルベースラインからの減少）が認められた（図 2.7.3-3）。

抗 AChR 抗体陽性被験者では、Cycle 1 で著明な MG-ADL の改善（≥3 点、≥5 点、≥7 点のサイクルベースラインからの減少）が、エフガルチギモドの投与を受けた被験者のそれぞれ 81.6%、60.8%、37.6%に認められた（図 2.7.3-4）。全サイクルで同様の MG-ADL の改善が見られ、50%を超える被験者で MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの 5 点以上の減少が認められた。

表 2.7.3-10　サイクルコホート別 Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）

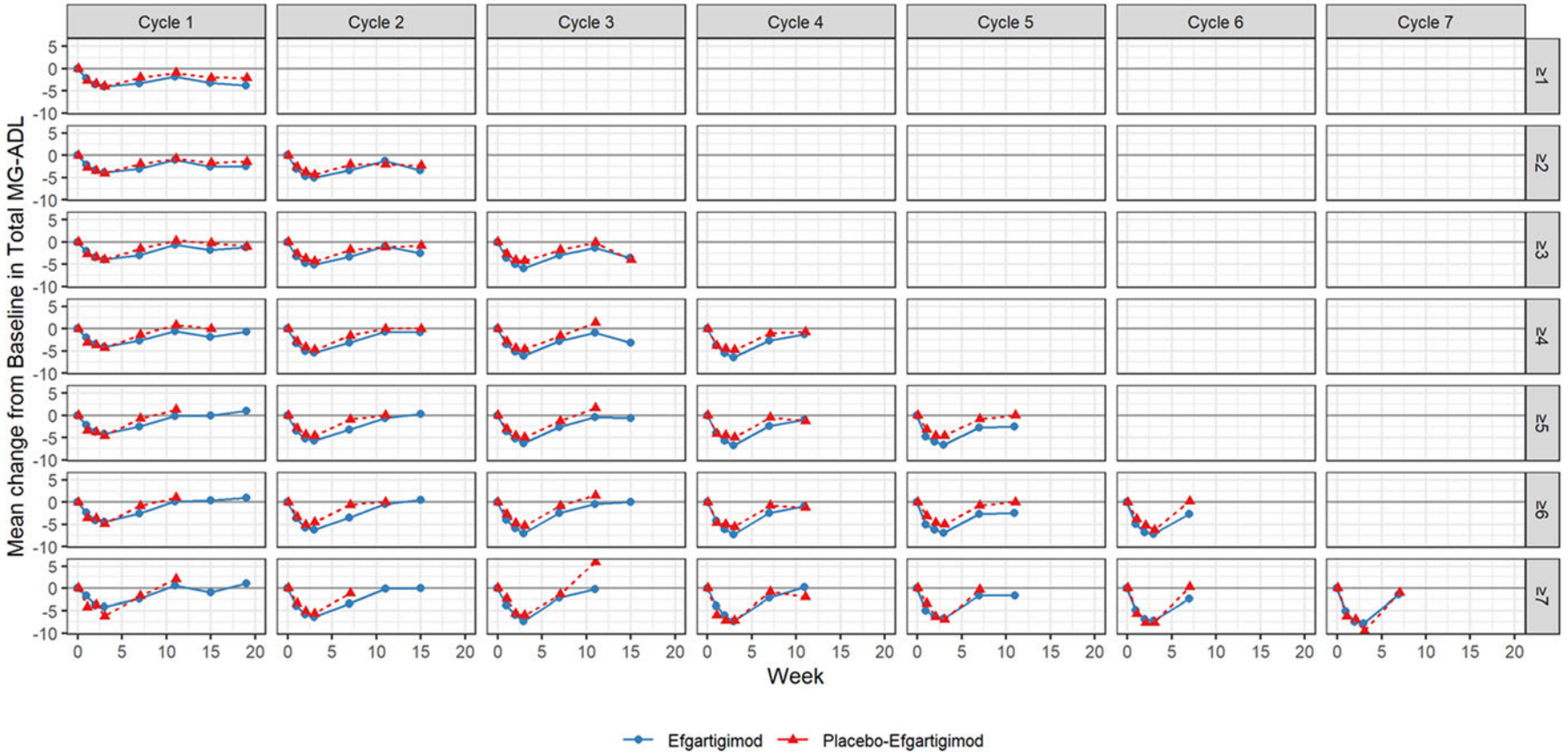
	Cohort Receiving at Least n Cycles						
MG-ADL Total Score Timepoint	**≥1 (N=125)**	**≥2 (N=105)**	**≥3 (N=91)**	**≥4 (N=77)**	**≥5 (N=64)**	**≥6 (N=48)**	**≥7 (N=32)**
Cycle 1 baseline							
n	125	105	91	77	64	48	32
Mean (SE)	8.9 (0.23)	9.0 (0.25)	8.9 (0.28)	9.0 (0.31)	9.0 (0.34)	8.9 (0.37)	8.7 (0.45)
Cycle 1 / Week 3 change from cycle baseline							
n	124	104	90	77	64	48	32
Mean (SE)	-4.0 (0.27)	-3.9 (0.29)	-3.9 (0.33)	-4.2 (0.36)	-4.3 (0.40)	-4.6 (0.47)	-4.5 (0.57)
Cycle 2 baseline							
n		105	91	77	64	48	32
Mean (SE)		9.6 (0.29)	9.6 (0.32)	9.8 (0.36)	9.9 (0.41)	10.0 (0.46)	10.1 (0.60)
Cycle 2 / Week 3 change from cycle baseline							
n		104	91	77	64	48	32
Mean (SE)		-4.8 (0.32)	-4.8 (0.36)	-5.2 (0.39)	-5.3 (0.43)	-5.7 (0.49)	-6.3 (0.65)
Cycle 3 baseline							
n			91	77	64	48	32
Mean (SE)			9.8 (0.34)	10.0 (0.38)	10.0 (0.44)	10.1 (0.49)	10.2 (0.65)
Cycle 3 / Week 3 change from cycle baseline							
n			87	74	61	46	30
Mean (SE)			-5.2 (0.38)	-5.5 (0.42)	-5.8 (0.45)	-6.6 (0.51)	-7.1 (0.63)

	Cohort Receiving at Least n Cycles						
MG-ADL Total Score Timepoint	**≥1 (N=125)**	**≥2 (N=105)**	**≥3 (N=91)**	**≥4 (N=77)**	**≥5 (N=64)**	**≥6 (N=48)**	**≥7 (N=32)**
Cycle 4 baseline							
n				77	64	48	32
Mean (SE)				10.3 (0.41)	10.3 (0.47)	10.6 (0.53)	10.8 (0.69)
Cycle 4 / Week 3 change from cycle baseline							
n				74	63	47	31
Mean (SE)				-5.8 (0.44)	-6.2 (0.46)	-6.8 (0.51)	-7.4 (0.67)
Cycle 5 baseline							
n					64	48	32
Mean (SE)					10.6 (0.46)	10.9 (0.54)	11.1 (0.69)
Cycle 5 / Week 3 change from cycle baseline							
n					61	48	32
Mean (SE)					-6.0 (0.47)	-6.4 (0.53)	-6.8 (0.69)
Cycle 6 baseline							
n						48	32
Mean (SE)						10.9 (0.51)	11.2 (0.64)
Cycle 6 / Week 3 change from cycle baseline							
n						42	32
Mean (SE)						-7.0 (0.61)	-7.3 (0.70)
Cycle 7 baseline							
n							32

	Cohort Receiving at Least n Cycles						
MG-ADL Total Score Timepoint	**≥1 (N=125)**	**≥2 (N=105)**	**≥3 (N=91)**	**≥4 (N=77)**	**≥5 (N=64)**	**≥6 (N=48)**	**≥7 (N=32)**
Mean (SE)							11.2 (0.70)
Cycle 7 / Week 3 change from cycle baseline							
n							27
Mean (SE)							-8.1 (0.70)

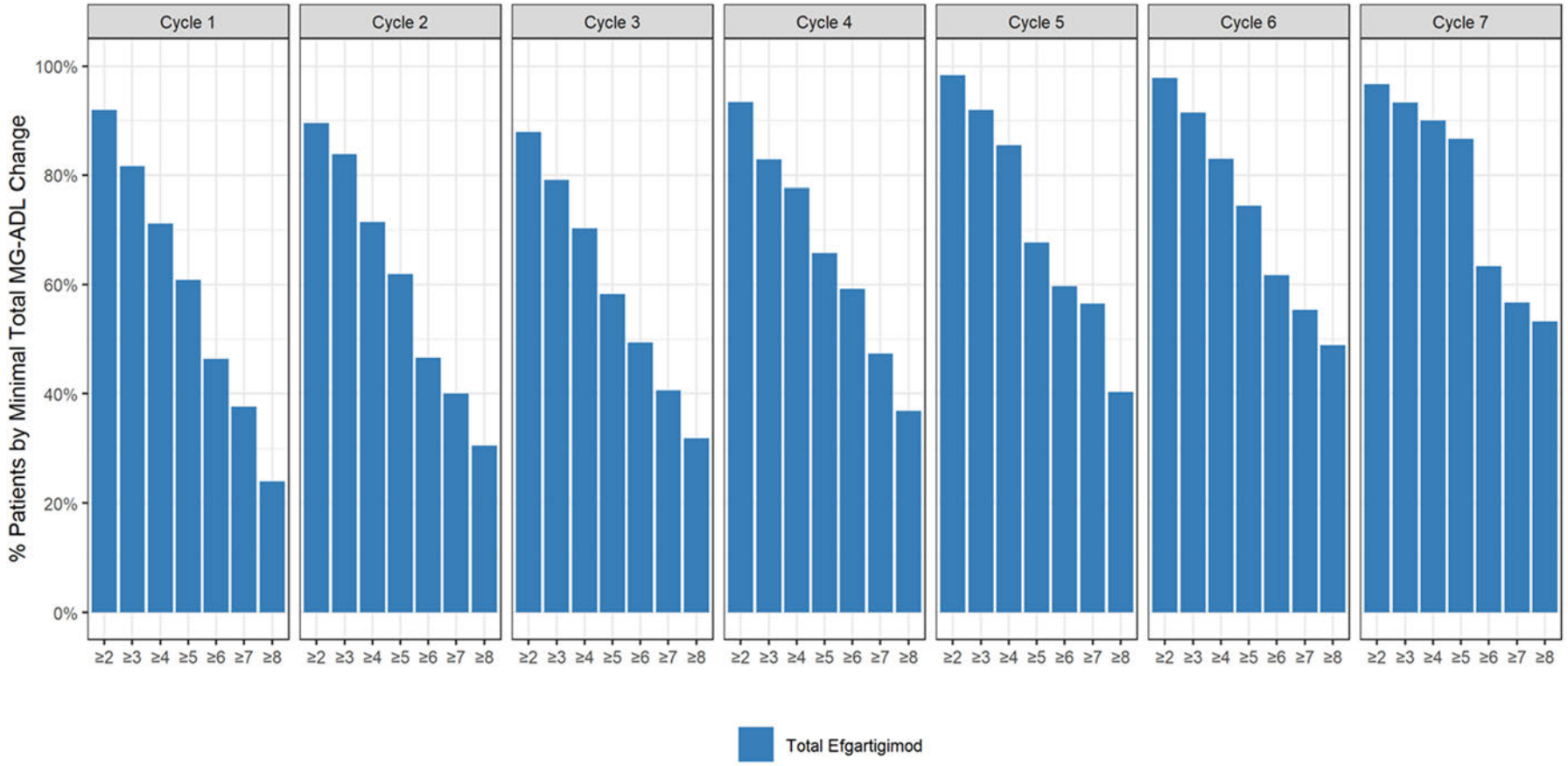
Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.1
AChR=acetylcholine receptor; mITT=modified intent-to-treat; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=total number of patients; n=number of evaluable patients at timepoint; PB2=pooling block 2; SE=standard error
Note: “Cycle n baseline” is the last available value prior to or on the day of first efgartigimod administration in cycle n.

図 2.7.3-3　サイクルコホート別 MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.1
AChR=acetylcholine receptor; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; PB2=pooling block 2

図 2.7.3-4　MG-ADL 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.3.1
AChR=acetylcholine receptor; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PB2=pooling block 2; mITT=modified intent-to-treat

2.7.3.3.2.2.1.2.　QMG 総スコアの変化

QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量をサイクルコホート及び被験者全体別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.1.1 に示した。QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.2.2.2.3 及び Table 14.2.2.2.3.1 に示した。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量をサイクルコホート別に表 2.7.3-11 に示す。QMG 総スコアの改善（サイクルベースラインからの減少）は、各サイクルで認められた（図 2.7.3-5）。

抗 AChR 抗体陽性被験者では、Cycle 1 で QMG の改善（≥3 点から≥9 点のベースラインからの減少）が、エフガルチギモドの投与を受けた被験者のそれぞれ 83.2%から 32.0%に認められた（図 2.7.3-6）。全サイクルで同様の QMG の改善が見られた。

表 2.7.3-11　サイクルコホート別 Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）

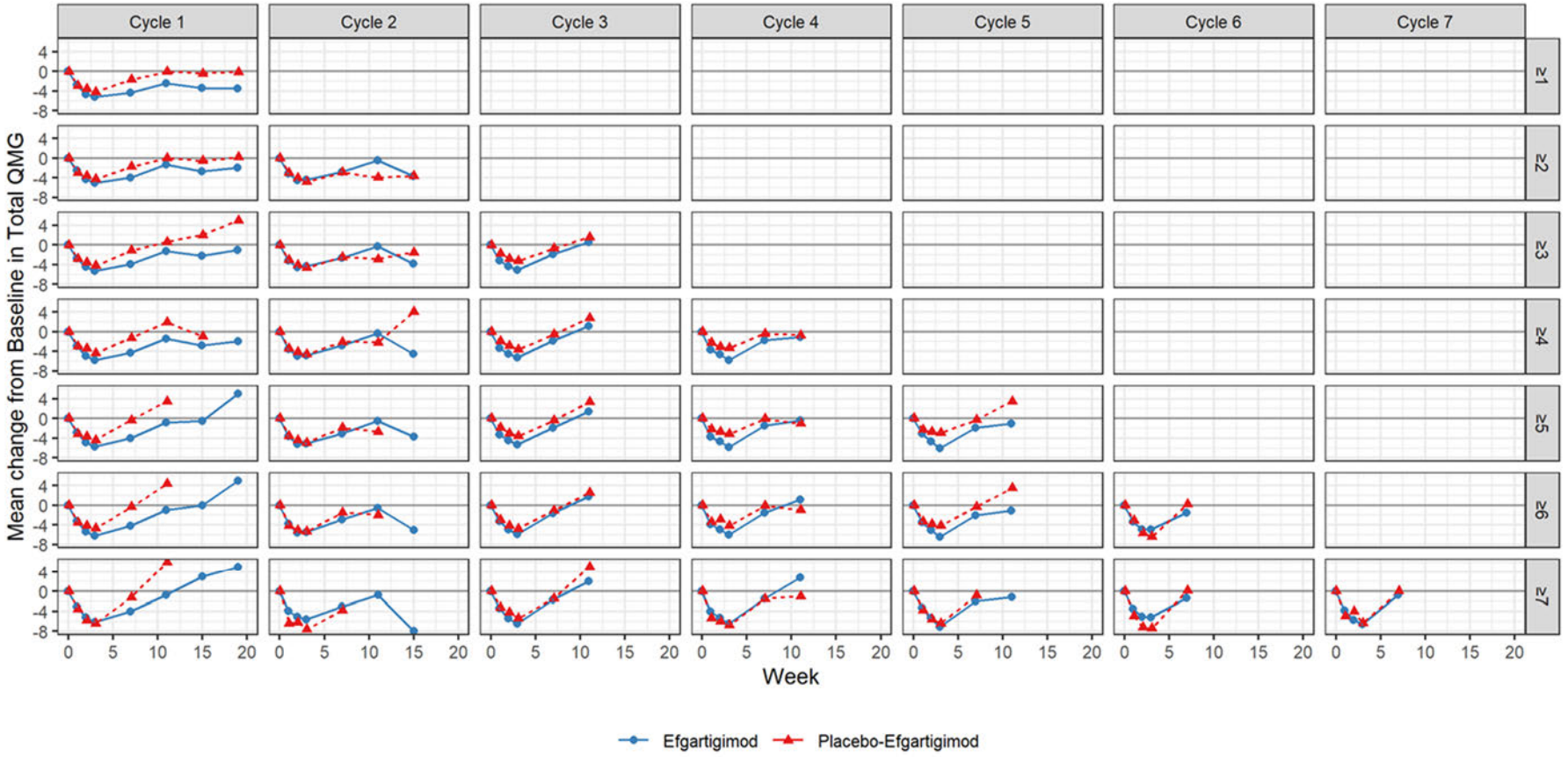
	Cohort Receiving at Least n Cycles						
QMG Total Score Timepoint	**≥ 1 (N=125)**	**≥ 2 (N=105)**	**≥ 3 (N=91)**	**≥ 4 (N=77)**	**≥ 5 (N=64)**	**≥ 6 (N=48)**	**≥ 7 (N=32)**
Cycle 1 baseline							
n	125	105	91	77	64	48	32
Mean (SE)	15.8 (0.45)	16.1 (0.48)	16.3 (0.51)	16.7 (0.55)	17.0 (0.62)	17.5 (0.69)	17.5 (0.88)
Cycle 1 / Week 3 change from cycle baseline							
n	123	103	89	77	64	48	32
Mean (SE)	-4.8 (0.40)	-4.7 (0.43)	-4.9 (0.48)	-5.2 (0.51)	-5.3 (0.57)	-5.8 (0.72)	-6.2 (0.92)
Cycle 2 baseline							
n		105	91	77	64	48	32
Mean (SE)		15.9 (0.54)	16.0 (0.59)	16.4 (0.66)	16.9 (0.72)	17.3 (0.87)	17.4 (1.19)
Cycle 2 / Week 3 change from cycle baseline							
n		100	88	76	63	48	32
Mean (SE)		-4.6 (0.43)	-4.5 (0.48)	-4.8 (0.52)	-5.0 (0.55)	-5.4 (0.63)	-5.9 (0.86)
Cycle 3 baseline							
n			91	77	64	48	32
Mean (SE)			15.2 (0.60)	15.6 (0.67)	15.9 (0.74)	16.6 (0.88)	16.8 (1.11)
Cycle 3 / Week 3 change from cycle baseline							
n			82	71	59	45	30
Mean (SE)			-4.4 (0.50)	-4.6 (0.55)	-4.7 (0.64)	-5.6 (0.75)	-6.3 (1.03)
Cycle 4 baseline							

	Cohort Receiving at Least n Cycles						
QMG Total Score Timepoint	**≥ 1 (N=125)**	**≥ 2 (N=105)**	**≥ 3 (N=91)**	**≥ 4 (N=77)**	**≥ 5 (N=64)**	**≥ 6 (N=48)**	**≥ 7 (N=32)**
n				77	64	48	32
Mean (SE)				16.1 (0.70)	16.4 (0.79)	17.0 (0.95)	17.5 (1.25)
Cycle 4 / Week 3 change from cycle baseline							
n				68	58	45	30
Mean (SE)				-4.9 (0.51)	-5.0 (0.55)	-5.6 (0.60)	-6.5 (0.80)
Cycle 5 baseline							
n					64	48	32
Mean (SE)					16.2 (0.74)	16.9 (0.86)	17.2 (1.16)
Cycle 5 / Week 3 change from cycle baseline							
n					49	41	28
Mean (SE)					-5.0 (0.70)	-5.9 (0.76)	-7.0 (0.99)
Cycle 6 baseline							
n						48	32
Mean (SE)						16.3 (0.90)	16.4 (1.31)
Cycle 6 / Week 3 change from cycle baseline							
n						31	25
Mean (SE)						-5.3 (0.86)	-5.7 (1.00)
Cycle 7 baseline							
n							32
Mean (SE)							16.5 (1.28)

	Cohort Receiving at Least n Cycles						
QMG Total Score Timepoint	**≥ 1 (N=125)**	**≥ 2 (N=105)**	**≥ 3 (N=91)**	**≥ 4 (N=77)**	**≥ 5 (N=64)**	**≥ 6 (N=48)**	**≥ 7 (N=32)**
Cycle 7 / Week 3 change from cycle baseline							
n							19
Mean (SE)							-6.6 (1.03)

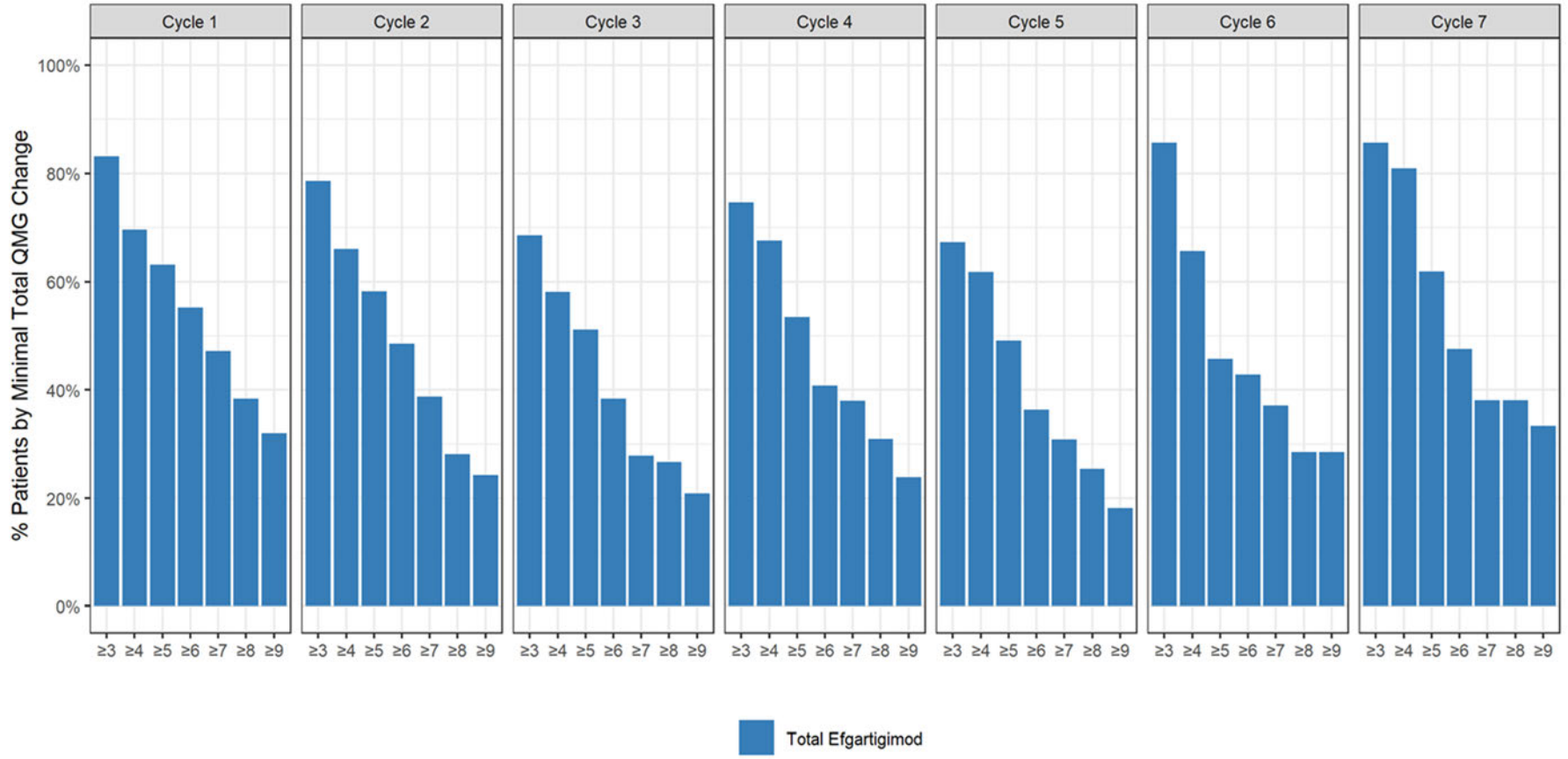
Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.1.1
AChR=acetylcholine receptor; mITT=modified intent-to-treat; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; N=total number of patients; n=number of evaluable patients at timepoint; PB2=pooling block 2; SE=standard error
Note: “Cycle n baseline” is the last available value prior to or on the day of first efgartigimod administration in cycle n.

図 2.7.3-5　サイクルコホート別 QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.1.1
AChR=acetylcholine receptor; mITT=modified intent-to-treat; PB2=pooling block 2; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

図 2.7.3-6　QMG 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.3.1
AChR=acetylcholine receptor; mITT=modified intent-to-treat; PB2=pooling block 2; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

2.7.3.3.2.2.2.　抗 AChR 抗体陰性被験者

2.7.3.3.2.2.2.1.　MG-ADL 総スコアの変化

抗 AChR 抗体陰性被験者を対象とした MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.9 に示した。MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.1.2.2.2 及び Table 14.2.1.2.3.2 に示した。

PB2 で評価した抗 AChR 抗体陰性被験者は 37 名であり、ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群の抗 AChR 抗体陰性被験者より 18 名多かった。抗 AChR 抗体陰性被験者の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量を評価したところ、PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者と同様の改善が見られ、複数の被験者に CMI（2 点以上の減少）が認められた。抗 AChR 抗体陰性被験者を対象とした PB2 及び ARGX-113-1704 試験の Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量を表 2.7.3-12 に示す。

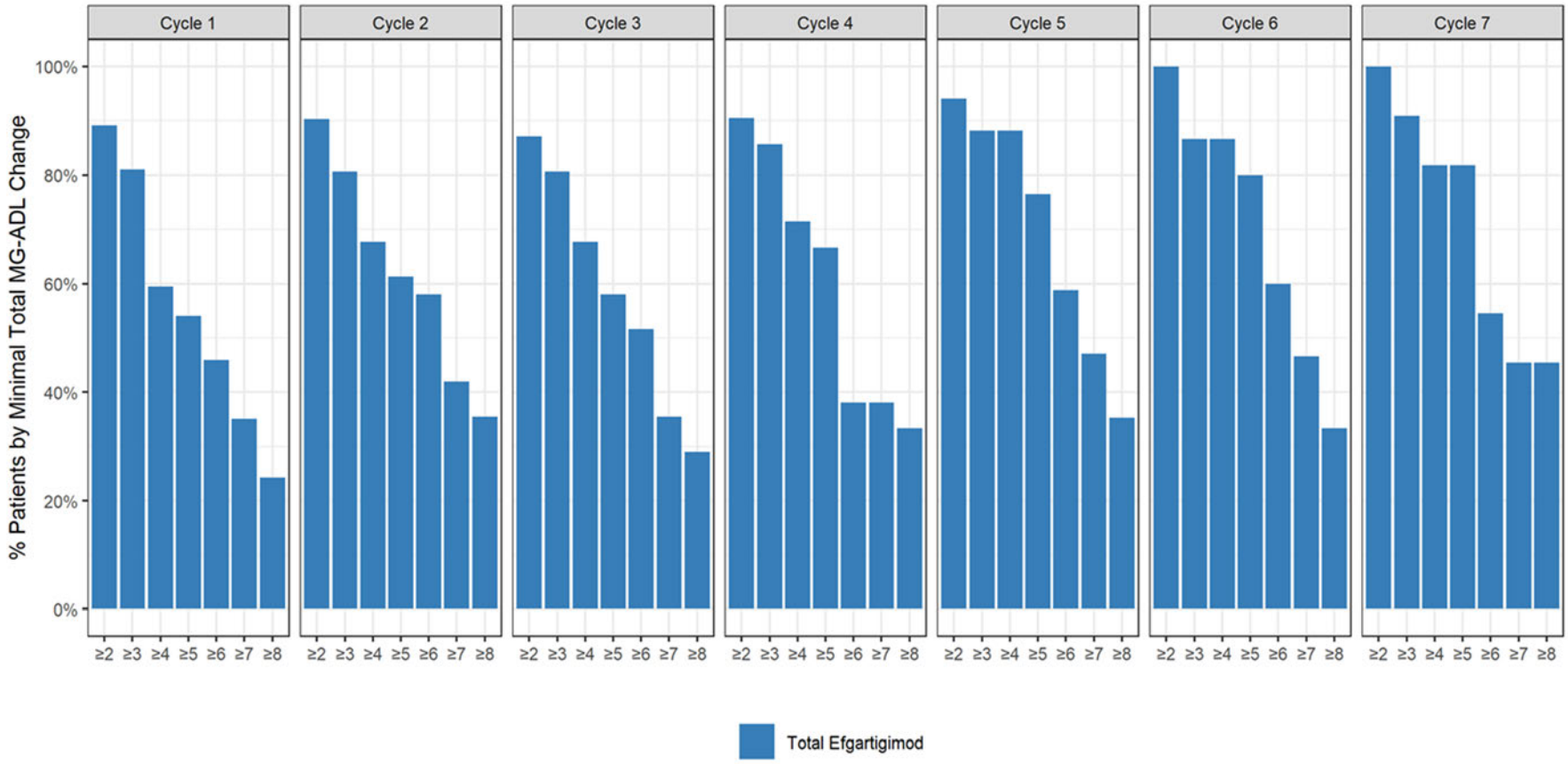
Cycle 1 では、著明な MG-ADL の改善（≥3 点、≥5 点、≥7 点のサイクルベースラインからの減少）がエフガルチギモド投与を受けた被験者のそれぞれ 81.1%、54.1%、35.1%に認められた（図 2.7.3-7）。全サイクルで同様の MG-ADL の改善が見られ、抗 AChR 抗体陰性被験者の 50%超で MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの 5 点以上の減少が認められた。

表 2.7.3-12　サイクルコホート別 Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2 及び ARGX-113-1704 試験）

	Pooling Block 2							
	Efgartigimod (N=19)		Placebo-Efgartigimod (N=18)		Total Efgartigimod (N=37)		ARGX-113-1704 Efgartigimod (N=19)	
MG-ADL total score Timepoint	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Cycle 1 Baseline MG-ADL	19	9.7 (0.72)	18	10.7 (0.87)	37	10.2 (0.56)	19	9.7 (0.72)
Cycle 1 / Week 3	18	-2.8 (0.64)	18	-4.5 (1.06)	36	-3.7 (0.63)	18	-2.8 (0.64)
Cycle 2 Baseline MG-ADL	15	10.0 (0.72)	16	11.3 (0.81)	31	10.6 (0.55)	12	9.8 (0.89)
Cycle 2 / Week 3	15	-5.1 (1.05)	16	-5.0 (0.97)	31	-5.1 (0.70)	11	-4.5 (1.19)
Cycle 3 Baseline MG-ADL	15	11.1 (0.80)	16	11.1 (0.77)	31	11.1 (0.55)	NA	NA
Cycle 3 / Week 3	15	-6.0 (1.04)	14	-4.9 (0.99)	29	-5.4 (0.72)	NA	NA
Cycle 4 Baseline MG-ADL	11	11.5 (1.08)	11	10.8 (0.93)	22	11.1 (0.70)	NA	NA
Cycle 4 / Week 3	9	-5.3 (1.42)	10	-4.6 (1.20)	19	-4.9 (0.90)	NA	NA
Cycle 5 Baseline MG-ADL	8	11.6 (1.22)	9	11.0 (0.83)	17	11.3 (0.71)	NA	NA
Cycle 5 / Week 3	7	-6.4 (1.80)	9	-5.7 (0.88)	16	-6.0 (0.90)	NA	NA
Cycle 6 Baseline MG-ADL	7	12.0 (1.50)	9	10.9 (0.96)	16	11.4 (0.83)	NA	NA
Cycle 6 / Week 3	7	-7.0 (1.68)	7	-4.9 (0.86)	14	-5.9 (0.95)	NA	NA
Cycle 7 Baseline MG-ADL	6	11.7 (1.65)	5	12.8 (1.11)	11	12.2 (1.00)	NA	NA
Cycle 7 / Week 3	6	-7.3 (2.08)	4	-7.0 (1.96)	10	-7.2 (1.40)	NA	NA

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.9; ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.9.1
AChR=acetylcholine receptor; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=total number of patients; n=number of evaluable patients at timepoint; NA=not applicable; PB2=pooling block 2; SE=standard error
Note: “Cycle n baseline” is the last available value prior to or on the day of first investigational medicinal product administration in cycle n.

図 2.7.3-7　MG-ADL 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.3.2
AChR=acetylcholine receptor; mITT=modified intent-to-treat; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PB2=pooling block 2

2.7.3.3.2.2.2.2.　QMG 総スコアの変化

QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.1.9 に示した。QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.2.2.2.2 及び Table 14.2.2.2.3.2 に示した。

抗 AChR 抗体陰性被験者を対象とした PB2 及び ARGX-113-1704 試験の Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量を表 2.7.3-13 に示す。サイクルベースラインからの改善は、PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者と同様であり、各サイクルで繰り返し認められた。

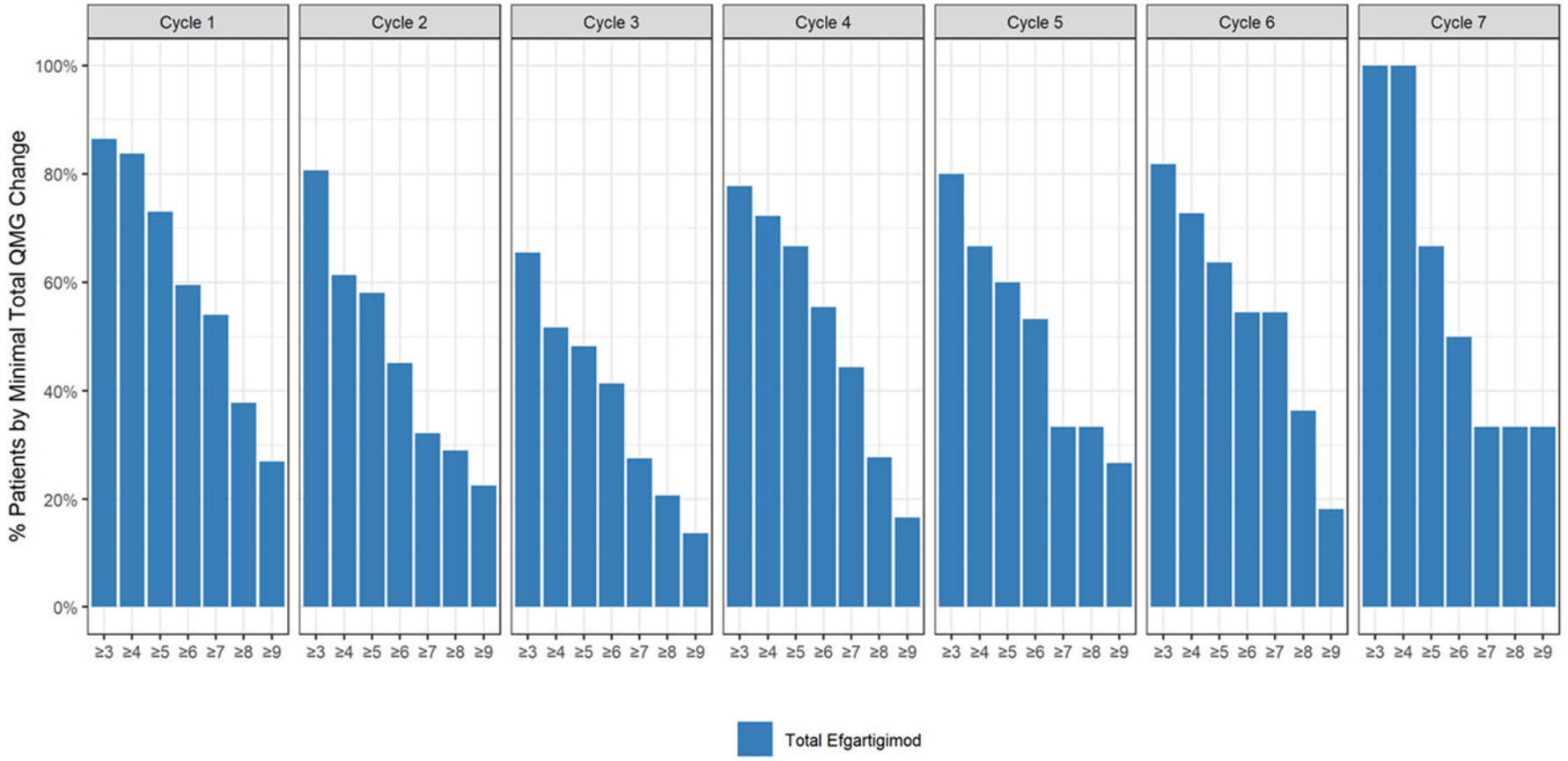
Cycle 1 で QMG の改善（≥3 点から≥9 点のベースラインからの減少）が、エフガルチギモドの投与を受けた被験者のそれぞれ 86.5%から 27.0%に認められた（図 2.7.3-8）。全サイクルで同様の QMG の改善が見られた。

表 2.7.3-13　サイクルコホート別 Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2 及び ARGX-113-1704 試験）

	Pooling Block 2							
	Efgartigimod (N=19)		Placebo-Efgartigimod (N=18)		Total Efgartigimod (N=37)		ARGX-113-1704 Efgartigimod (N=19)	
QMG Total Score Timepoint	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Cycle 1 Baseline QMG	19	16.6 (1.06)	18	17.6 (1.23)	37	17.1 (0.80)	19	16.6 (1.06)
Cycle 1 / Week 3	18	-5.2 (0.90)	18	-5.3 (0.78)	36	-5.3 (0.59)	18	-5.2 (0.90)
Cycle 2 Baseline QMG	15	14.5 (1.58)	16	16.9 (1.22)	31	15.7 (1.00)	12	14.7 (1.97)
Cycle 2 / Week 3	15	-4.5 (1.32)	15	-3.1 (0.93)	30	-3.8 (0.80)	11	-4.5 (1.62)
Cycle 3 Baseline QMG	15	13.4 (1.76)	16	16.7 (0.89)	31	15.1 (1.00)	NA	NA
Cycle 3 / Week 3	14	-4.0 (1.48)	13	-5.2 (1.30)	27	-4.6 (0.98)	NA	NA
Cycle 4 Baseline QMG	11	17.2 (1.59)	11	16.1 (2.03)	22	16.6 (1.27)	NA	NA
Cycle 4 / Week 3	8	-6.1 (1.06)	7	-3.9 (0.80)	15	-5.1 (0.72)	NA	NA
Cycle 5 Baseline QMG	8	16.3 (2.14)	9	15.3 (2.13)	17	15.8 (1.47)	NA	NA
Cycle 5 / Week 3	7	-6.7 (1.74)	7	-4.0 (1.21)	14	-5.4 (1.09)	NA	NA
Cycle 6 Baseline QMG	7	14.1 (2.60)	9	16.4 (2.40)	16	15.4 (1.73)	NA	NA
Cycle 6 / Week 3	4	-6.5 (2.33)	5	-5.4 (1.96)	9	-5.9 (1.42)	NA	NA
Cycle 7 Baseline QMG	6	12.5 (2.26)	5	20.2 (1.46)	11	16.0 (1.80)	NA	NA
Cycle 7 / Week 3	3	-6.0 (2.52)	3	-7.7 (2.19)	6	-6.8 (1.54)	NA	NA

Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.1.9; ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.8.1
AChR=acetylcholine receptor; N=total number of patients; n=number of evaluable patients at timepoint; NA=not applicable; PB2=pooling block 2; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error
Note: “Cycle n baseline” is the last available value prior to or on the day of first investigational medicinal product administration in cycle n.

図 2.7.3-8　QMG 総スコアの改善スコア別の被験者の割合－抗 AChR 抗体陰性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.3.2
AChR=acetylcholine receptor; mITT=modified intent-to-treat; PB2=pooling block 2; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

2.7.3.3.2.2.3.　全被験者

2.7.3.3.2.2.3.1.　MG-ADL 総スコアの変化

MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量をサイクルコホート及び被験者全体別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.10 に示した。MG-ADL 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.1.2.2.3 及び Table 14.2.1.2.3.3 に示した。

MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者の結果とほぼ一致していた（Section 2.7.3.3.2.2.1.1）。

2.7.3.3.2.2.3.2.　QMG 総スコアの変化

QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量をサイクルコホート及び被験者全体別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.2.1.10 に示した。QMG 総スコアの実測値及びサイクルベースラインからの変化量の頻度表をそれぞれ Table 14.2.2.2.2.3 及び Table 14.2.2.2.3.3 に示した。

QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量は、抗 AChR 抗体陽性被験者の結果とほぼ一致していた（Section 2.7.3.3.2.2.1.2）。

2.7.3.3.2.3.　Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者

PB3 では、二重盲検治療期及び非盲検治療期を通して、サイクルにかかわらず、MG-ADL 及び QMG の経時的変化を解析した。PB3 の解析で用いるベースライン値は、二重盲検治療期の Cycle 1 の治験薬初回投与日の直前又は当日の測定値とした。

PB3 の有効性の統合解析は、2020 年 10 月データカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 2）。統合解析の詳細は、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）に示した。

2.7.3.3.2.3.1.　MG-ADL 総スコアの変化

MG-ADL 総スコアの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量の推移を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.3.1.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.2.1.3.1.2（全被験者）に示した。

PB3 の結果は、ARGX-113-1704 試験（Section 2.7.3.2.1.2.1.2.1）及び PB2（Section 2.7.3.3.2.2.1.1）と同様であった。

2.7.3.3.2.3.2.　QMG 総スコアの変化

QMG 総スコアの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量の推移を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.3.1.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.2.2.3.1.2（全被験者）に示した。

PB3 の結果は、ARGX-113-1704 試験（Section 2.7.3.2.1.2.1.2.2）及び PB2（Section 2.7.3.3.2.2.1.2）と同様であった。

2.7.3.3.2.4.　統合した薬力学データの比較

PB2 及び PB3 の PD データの統合解析は、中間解析 1（2020 年 4 月データカットオフ）で実施した（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）。

2.7.3.3.2.4.1.　Pooling Block 1：二重盲検プラセボ対照試験の統合

Cycle 1 の総 IgG 及び IgG サブタイプの記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.1.1.1 に示した。また、総 IgG 及び IgG サブタイプの実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量を Table 14.2.3.1.2.1 に示した。

Cycle 1 の抗 AChR 抗体の記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を Table 14.2.4.1.1.1 に示した。また、抗 AChR 抗体の実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量を Table 14.2.4.1.2.1 に示した。

PB1 の PD の結果は、ARGX-113-1704 試験（ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.4.2）の結果とほぼ一致していた。

エフガルチギモド 10 mg/kg を 1 サイクル（7 日に 1 回、4 回の静脈内投与）投与したところ、抗 AChR 抗体陽性被験者では総 IgG がベースラインから減少し、Week 4（最終投与の 1 週間後）に最大平均減少率は 62.7%となった。エフガルチギモド群の総 IgG のベースラインからの減少は Cycle 1 の Week 1 という早期から認められ、Week 11 にベースライン値に戻る（すなわち、10%未満の減少）までプラセボ群との明らかな差異が認められた。また、抗 AChR 抗体及び IgG サブタイプについても同様の結果が認められた（抗 AChR 抗体では、エフガルチギモド群とプラセボ群の明らかな差異は Week 1 から Week 7 に見られ、Week 11 にベースライン値に戻った）。

2.7.3.3.2.4.2.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者

総 IgG の実測値及びサイクルベースラインからの変化量の記述統計量をサイクルコホート及び被験者全体別に、Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.2.1.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）、Table 14.2.3.2.1.4（抗 AChR 抗体陰性被験者）及び Table 14.2.3.2.1.5（全被験者）に示した。

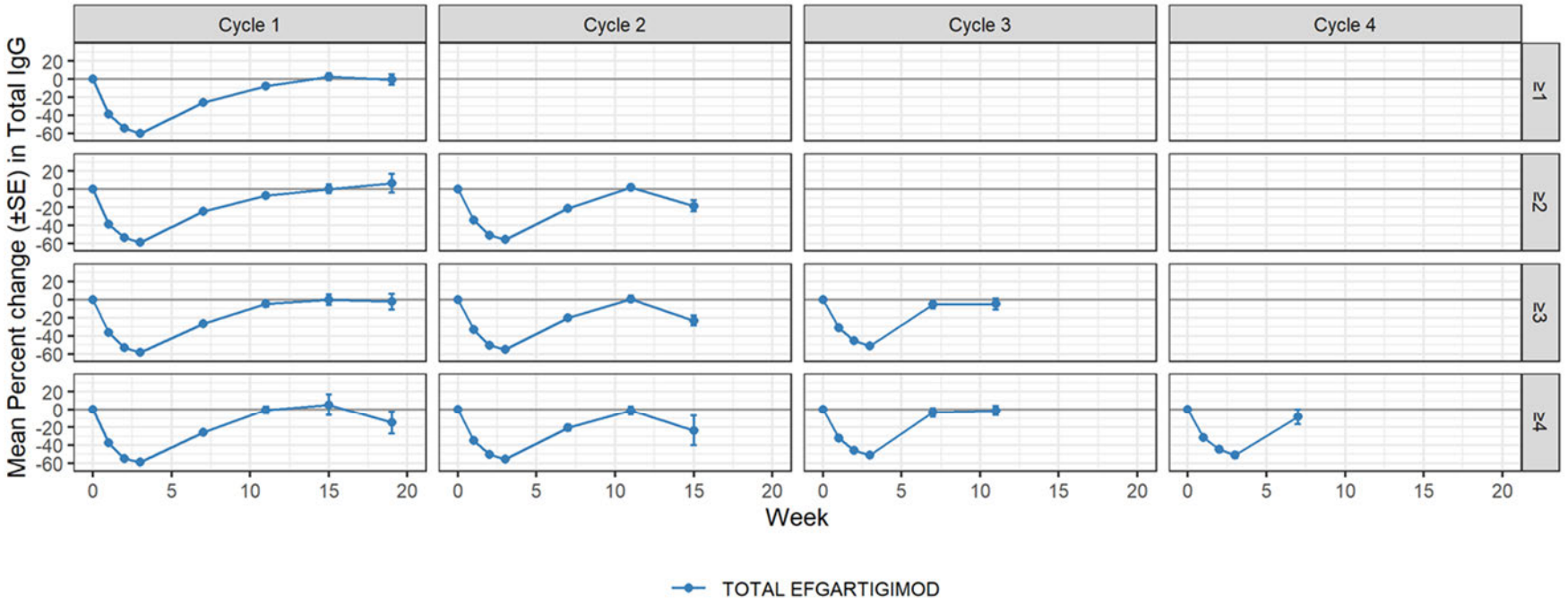
総 IgG の実測値及びサイクルベースラインからの変化率の記述統計量をサイクルコホート及び被験者全体別に、Table 14.2.3.2.2.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）、Table 14.2.3.2.2.4（抗 AChR 抗体陰性被験者）及び Table 14.2.3.2.2.5（全被験者）に示した。

抗 AChR 抗体陽性被験者の総 IgG の実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量をそれぞれ Table 14.2.3.2.3.1 及び Table 14.2.3.2.3.2 に示した。

全被験者の総 IgG の実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量をそれぞれ Table 14.2.3.2.3.3 及び Table 14.2.3.2.3.4 に示した。

抗 AChR 抗体陽性被験者では、すべてのサイクルで一貫した総 IgG の低下が認められた（図 2.7.3-9）。全被験者でも同様の結果が認められた。

図 2.7.3-9　総 IgG のサイクルベースラインからの変化率－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.2.2.1
AChR=acetylcholine receptor; IgG=immunoglobulin G; mITT=modified intent-to-treat; PB2=pooling block 2; SE=standard error

2.7.3.3.2.4.3.　Pooling Block 3：試験に参加したすべての gMG 患者

総 IgG の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量の推移を、二重盲検治療期及び非盲検治療期別に、Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.3.1.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.2.3.3.1.2（全被験者）に示した。

総 IgG の実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量の推移を、二重盲検治療期及び非盲検治療期別に、Table 14.2.3.3.2.1（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.2.3.3.2.2（全被験者）に示した。

PB3 の結果は PB1 とほぼ一致していた（Section 2.7.3.3.2.4.1）。

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

ARGX-113-1704 試験では、以下に示す要因が Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合に与える影響を評価するため、部分集団解析を実施した：抗 AChR 抗体発現状況（陽性／陰性）、人種（日本人／外国人）、併用 gMG 治療薬（NSID あり／NSID なし）、ベースラインの MG-ADL 総スコア（5～7 点／8～9 点／10 点以上）及び治療サイクル数。

統合解析では、以下に示す要因が MG-ADL 及び QMG 総スコア（サイクルベースラインからの変化量）に与える影響を評価するため、部分集団解析を実施した：地域（米国／日本／その他の地域）、罹病期間（5 年未満／5～10 年／10 年超）、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別（男性／女性）、人種（白人／アジア人／その他）、ベースラインの MG-ADL 総スコア（5～7 点／8～9 点／10 点以上）及びベースライン時の NSID の併用投与（NSID あり／NSID なし）。

PD データ（総 IgG）の統合解析では、地域別及び NSID の併用投与の有無別の部分集団解析を実施した。

PD の統合解析の部分集団解析の結果は中間解析 1 に基づき、PB2 及び PB3 の部分集団解析の結果は中間解析 2 に基づく。

2.7.3.3.3.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

2.7.3.3.3.1.1.　被験者集団

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を Section 2.7.3.2.1.1 に示す。

2.7.3.3.3.1.2.　MG-ADL レスポンダー

ARGX-113-1704 試験の MG-ADL レスポンダーの割合に関する部分集団解析結果を表 2.7.3-14 及び図 2.7.3-10 に示す。

ARGX-113-1704 試験の部分集団解析の結果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治療効果が認められた。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。

表 2.7.3-14　部分集団別 Cycle 1 の MG-ADL レスポンダー－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n / N (%)	Difference in Response (95% CI)
Japanese	3 (42.9)	3 (42.9)	0.0 (-51.8; 51.8)
Non-Japanese	54 (70.1)	28 (36.8)	33.3 (18.4; 48.2)

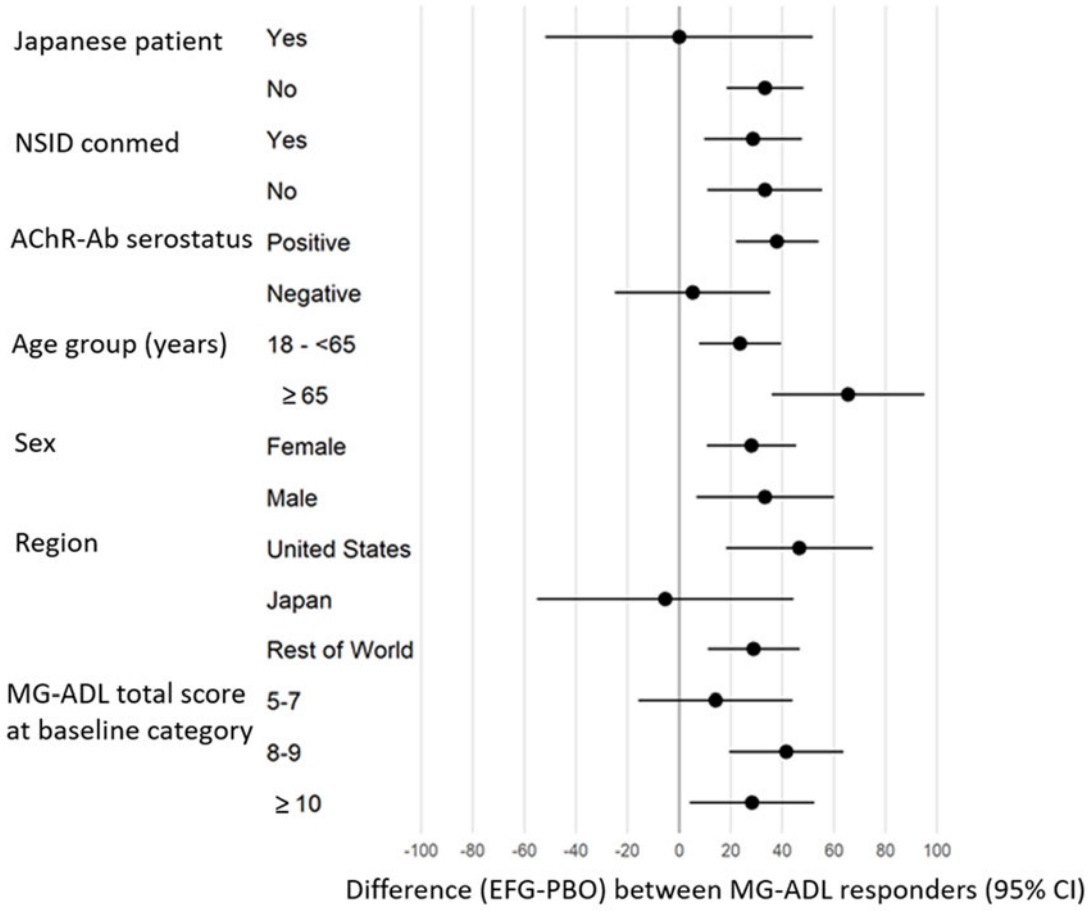
	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n / N (%)	Difference in Response (95% CI)
Race			
Black or African American	3 (100)	1 (33.3)	66.7 (13.3; 100)
Asian	4 (44.4)	3 (42.9)	1.6 (-47.4; 50.6)
White	47 (68.1)	26 (36.1)	32.0 (16.4; 47.6)
Concomitant gMG treatment			
NSID	33 (67.3)	19 (38.8)	28.6 (9.6; 47.5)
Non-NSID	24 (68.6)	12 (35.3)	33.3 (11.0; 55.5)
AChR-Ab Status			
Seropositive	44 (67.7)	19 (29.7)	38.0 (22.1; 54.0)
Seronegative	13 (68.4)	12 (63.2)	5.3 (-24.9; 35.4)
Age group			
18 to <65 years	49 (67.1)	30 (43.5)	23.6 (7.7; 39.5)
≥65 years	8 (72.7)	1 (7.1)	65.6 (36.0; 95.2)
Sex			
Female	44 (69.8)	23 (41.8)	28.0 (10.7; 45.3)
Male	13 (61.9)	8 (28.6)	33.3 (6.7; 60.0)
Region			
United States	20 (80.0)	5 (33.3)	46.7 (18.1; 75.2)
Japan	3 (37.5)	3 (42.9)	-5.4 (-55.0; 44.3)
Rest of World	34 (66.7)	23 (37.7)	29.0 (11.2; 46.7)
MG-ADL category at baseline			
5-7	11 (55.0)	9 (40.9)	14.1 (-15.9; 44.0)
8-9	22 (71.0)	10 (29.4)	41.6 (19.4; 63.7)
≥10	24 (72.7)	12 (44.4)	28.3 (4.2; 52.4)
Number of Cycles			
1 cycle	18 (85.7)	18 (69.2)	16.5 (-6.7; 39.7)
2 cycles	33 (58.9)	12 (22.2)	36.7 (19.7; 53.7)
3 cycles	6 (85.7)	1 (33.3)	52.4 (-6.9; 100)

Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Tables 14.2.1.5.3 and 14.2.1.6.2

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; gMG=generalized myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug

Note: A single Japanese patient was incorrectly randomized to the stratification factor (ie, stratified as non-Japanese) leading the discrepancy between Japanese/non-Japanese and Region (Japan).

図 2.7.3-10　部分集団別 Cycle 1 の MG-ADL レスポンダー－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）



Sources: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Tables 14.2.1.5.3 and 14.2.1.6.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; EFG=efgartigimod; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; PBO=placebo
Note: A single Japanese patient was incorrectly randomized to the stratification factor (ie, stratified as non-Japanese) leading the discrepancy between Japanese patient "yes" and Region (Japan).

2.7.3.3.3.1.2.1.　事後部分集団解析

抗 AChR 抗体陽性被験者では、エフガルチギモド群（69.2%）がプラセボ群（46.9%）よりも胸腺摘除の施行歴のある被験者の割合が高かった。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（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.2.8）。

治療群にかかわらず、胸腺摘除の施行歴のないすべての抗 AChR 抗体陽性被験者のうち Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーは 28 名（52%）であり、胸腺摘除の施行歴のある被験者では 35 名（47%）であった。胸腺摘除の施行歴のない被験者でより良好な結果が得られ、MG-ADL レスポンダーの割合の差は 5%であった。

胸腺摘除の施行歴のない被験者のうち MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群の 17 名（85%）に対し、プラセボ群が 11 名（32%）であり、治療群間の差は 53%であった。胸

腺摘除の施行歴のある被験者の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群の 27 名（60%）に対し、プラセボ群が 8 名（27%）であり、治療群間の差は 33%であった。

胸腺摘除の施行歴のある被験者で 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。

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

PB1 の部分集団比較の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に示した。

2.7.3.3.3.2.1.　被験者集団

人口統計学的特性を、地域、罹病期間、年齢、性別、人種、ベースラインの MG-ADL 総スコア及びベースライン時の NSID 使用状況の部分集団別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.1.1.2～Table 14.1.2.1.1.8 に示した。また、ベースラインの疾患特性を部分集団別に Table 14.1.2.1.2.2～Table 14.1.2.1.2.8 に示した。

なお、一部の部分集団の被験者数が限られているため、部分集団解析の結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.3.2.2.　有効性

2.7.3.3.3.2.2.1.　MG-ADL 総スコアの変化

MG-ADL 総スコアの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、地域、罹病期間、年齢、性別、人種、ベースラインの MG-ADL 総スコア及びベースライン時の NSID 使用状況の部分集団別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.1.1.2～Table 14.2.1.1.1.8 に示した。PB1 の部分集団解析の結果は、ARGX-113-1704 試験の結果（Section 2.7.3.3.3.1）とほぼ一致していた。

2.7.3.3.3.2.2.2.　QMG 総スコアの変化

QMG 総スコアの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、地域、罹病期間、年齢、性別、人種、ベースラインの MG-ADL 総スコア及びベースライン時の NSID 使用状況の部分集団別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.1.1.2～Table 14.2.2.1.1.8 に示した。評価した部分集団間で QMG 総スコアのベースラインからの変化量に差は見られなかった。

2.7.3.3.3.3.　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者

PB2 の有効性の部分集団解析は、2020 年 10 月データカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 2）。PB2 の部分集団比較の詳細は、ISE SAP Version 2.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V2.0）に示した。

2.7.3.3.3.3.1.　被験者集団

人口統計学的特性を、地域、罹病期間、年齢、性別、人種、ベースラインの MG-ADL 総スコア及びベースライン時の NSID 使用状況の部分集団別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.4.1.2～Table 14.1.2.4.1.8（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.2.4.1.10～Table 14.1.2.4.1.17（全被験者）に示した。また、ベースラインの疾患特性を部分集団別に Table 14.1.2.4.2.2～Table 14.2.1.4.2.8（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.2.4.2.11～Table 14.1.2.4.2.17（全被験者）に示した。

2.7.3.3.3.3.2.　有効性

2.7.3.3.3.3.2.1.　MG-ADL 総スコアの変化

MG-ADL 総スコア（実測値及びサイクルベースラインからの変化量）の部分集団解析結果を、Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.1.2.1.2～Table 14.2.1.2.1.8（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.2.1.2.1.11～Table 14.2.1.2.1.17（全被験者）に示した。

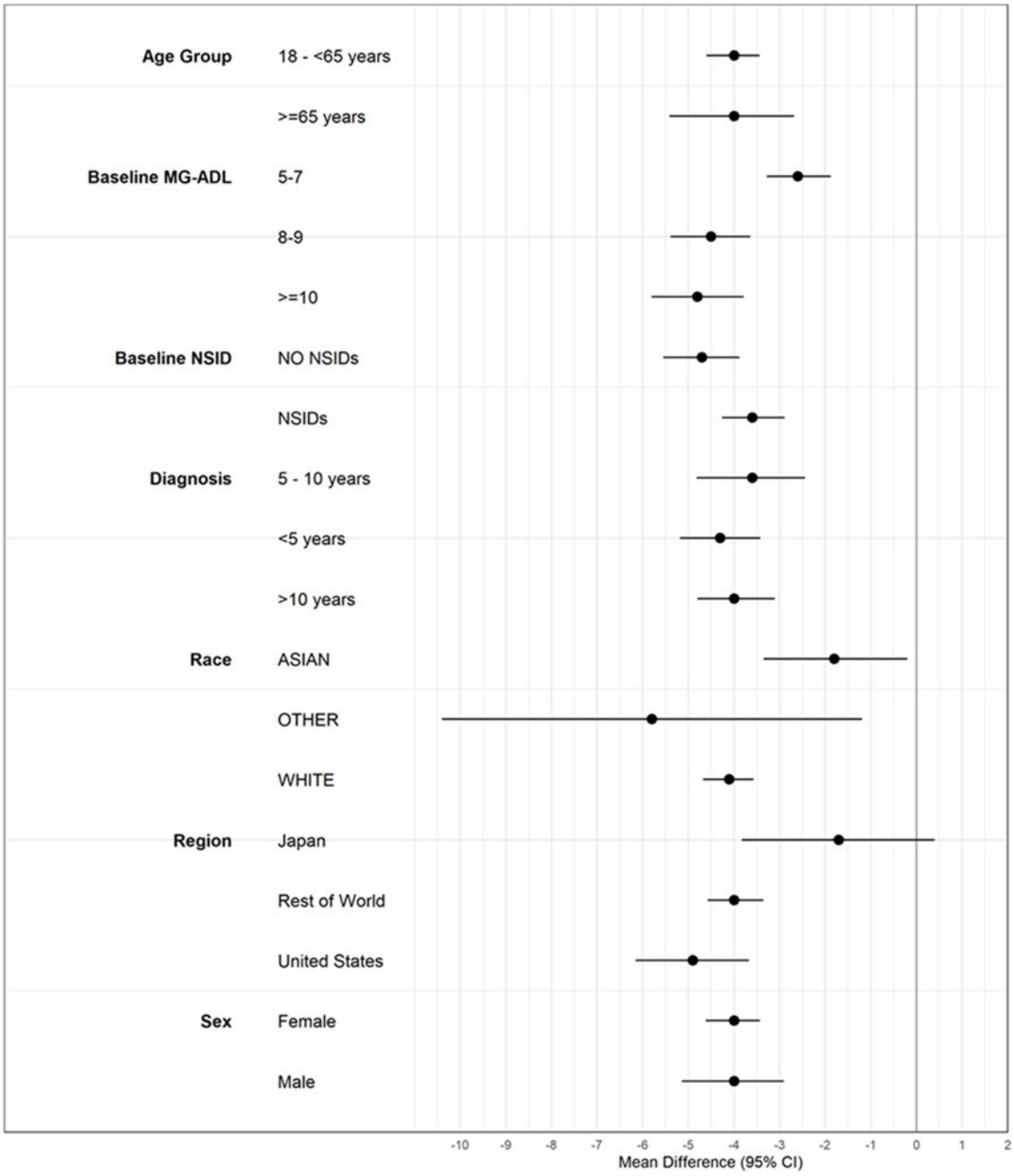
MG-ADL 総スコアに関する部分集団解析の結果、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者ともに、地域（日本）及び人種（アジア人）を除き、評価した部分集団間に差は見られなかった。PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした MG-ADL 総スコアの Cycle 1 の Week 3 のサイクルベースラインからの変化量の部分集団解析結果を図 2.7.3-11 に示す。

2.7.3.3.3.3.2.2.　QMG 総スコアの変化

QMG 総スコア（実測値及びサイクルベースラインからの変化量）の部分集団解析結果を、Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.2.1.2～Table 14.2.2.2.1.8（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.2.2.2.1.11～Table 14.2.2.2.1.17（全被験者）に示した。

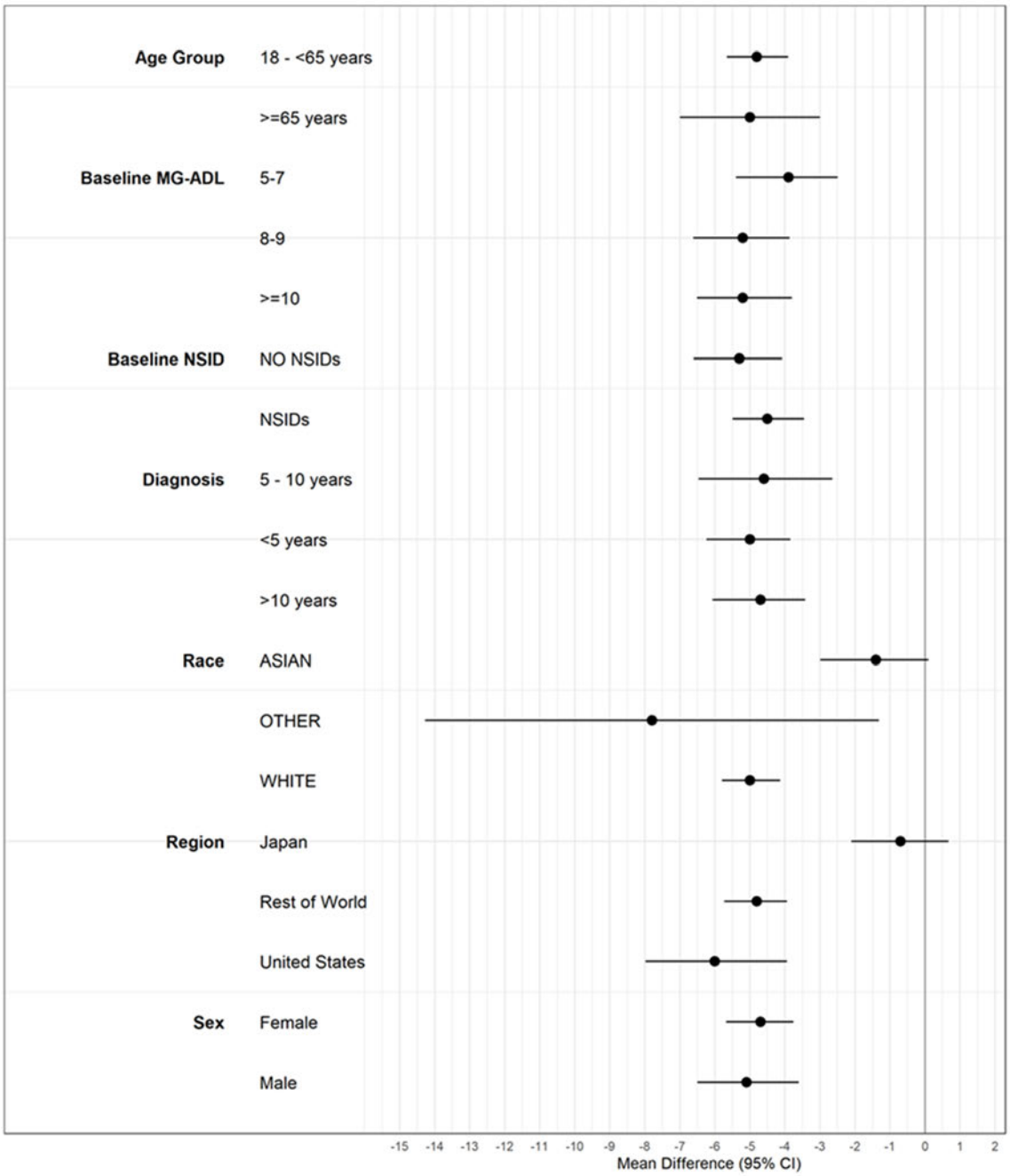
QMG 総スコアに関する部分集団解析の結果、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者ともに、地域（日本）及び人種（アジア人）を除き、評価した部分集団間に差は見られなかった。PB2 の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした QMG 総スコアの Cycle 1 の Week 3 のサイクルベースラインからの変化量の部分集団解析結果を図 2.7.3-12 に示す。

図 2.7.3-11　Cycle 1 の Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の部分集団解析－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Tables 14.2.1.2.1.2 through 14.2.1.2.1.8
AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; PB2=pooling block 2
Note: The subgroup analysis for Japan is presented by region instead of race to allow for 1 Japanese patient who was miscategorized by the stratification variable of “race” to be included.

図 2.7.3-12　Cycle 1 の Week 3 の QMG 総スコアのサイクルベースラインからの変化量の部分集団解析－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）



Sources: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Tables 14.2.2.2.1.2 through 14.2.2.2.1.8
AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; PB2=pooling block 2; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis
Note: The subgroup analysis for Japan is presented by region instead of race to allow for 1 Japanese patient who was miscategorized by the stratification variable of “race” to be included.

2.7.3.3.3.4.　薬力学の部分集団解析

2.7.3.3.3.4.1.　　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

総 IgG 及び IgG サブタイプの試験開始時ベースラインからの変化に民族（日本人／外国人）が及ぼす影響を解析した結果は、ARGX-113-1704 試験の治験総括報告書に詳述した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.4.2.1.1）。抗 AChR 抗体陽性被験者では、総 IgG 及び IgG サブタイプの濃度に、評価した部分集団（日本人／外国人）間で明確な差異は認められなかった。全被験者での結果も同様であった。

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

2.7.3.3.3.4.2.1.　　被験者集団

人口統計学的特性を、地域、罹病期間、年齢、性別、人種、ベースラインの MG-ADL 総スコア及びベースライン時の NSID 使用状況の部分集団別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.1.1.2～Table 14.1.2.1.1.8 に示した。また、ベースラインの疾患特性を部分集団別に Table 14.1.2.1.2.2～Table 14.1.2.1.2.8 に示した。

なお、一部の部分集団の被験者数が限られているため、部分集団解析の結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.3.4.2.2.　　薬力学

Cycle 1 の総 IgG 及び IgG サブタイプの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、地域別及びベースライン時の NSID 使用状況別の部分集団について、それぞれ Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.1.1.2 及び Table 14.2.3.1.1.3 に示した。Cycle 1 の総 IgG 及び IgG サブタイプの実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量を、地域別及びベースライン時の NSID 使用状況別の部分集団について、それぞれ Table 14.2.3.1.2.2 及び Table 14.2.3.1.2.3 に示した。

Cycle 1 の抗 AChR 抗体の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、地域別及びベースライン時の NSID 使用状況別の部分集団について、それぞれ Table 14.2.4.1.1.2 及び Table 14.2.4.1.1.3 に示した。Cycle 1 の抗 AChR 抗体の実測値及びベースラインからの変化率の記述統計量を、地域別及びベースライン時の NSID 使用状況別の部分集団について、それぞれ Table 14.2.4.1.2.2 及び Table 14.2.4.1.2.3 に示した。

PB1 の PD の部分集団解析結果は、ARGX-113-1704 試験の結果（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.4.2）とほぼ一致していた。評価した部分集団間で、総 IgG、IgG サブタイプ及び抗 AChR 抗体の濃度に明らかな差異は認められなかった。

2.7.3.3.3.4.3.　　Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与した gMG 患者

PB2 の PD の部分集団解析は、2020 年 4 月データカットオフのデータを用いて実施した（中間解析 1）。PB2 の部分集団比較の詳細は、ISE SAP Version 1.0（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE-SAP V1.0）に示した。

2.7.3.3.3.4.3.1.　　被験者集団

人口統計学的特性を、地域、罹病期間、年齢、性別、人種、ベースラインの MG-ADL 総スコア及びベースライン時の NSID 使用状況の部分集団別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.1.2.2.1.2～Table 14.1.2.2.1.8（抗 AChR 抗体陽性被験者）及び Table 14.1.2.2.1.10～Table 14.1.2.2.1.17（全被験者）に示した。また、ベースラインの疾患特性を Table 14.1.2.2.2.11～Table 14.1.2.2.2.17（全被験者）に示した。

2.7.3.3.3.4.3.2.　　薬力学

抗 AChR 抗体陽性被験者の総 IgG の実測値及びサイクルベースラインからの変化量を、地域別及びベースライン時の NSID 使用状況別の部分集団について、それぞれ Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.2.1.2 及び Table 14.2.3.2.1.3 に示した。また、全被験者を対象とした同様の解析結果をそれぞれ Table 14.2.3.2.1.6 及び Table 14.2.3.2.1.7 に示した。

抗 AChR 抗体陽性被験者の総 IgG の実測値及びサイクルベースラインからの変化率を、地域別及びベースライン時の NSID 使用状況別の部分集団について、それぞれ Table 14.2.3.2.2.2 及び Table 14.2.3.2.2.3 に示した。また、全被験者を対象とした同様の解析結果をそれぞれ Table 14.2.3.2.2.6 及び Table 14.2.3.2.2.7 に示した。

抗 AChR 抗体陽性被験者の Week 3 の総 IgG のサイクルベースラインからの変化率を、地域別に表 2.7.3-15 に示す。

抗 AChR 抗体陽性被験者では、Cycle 1 及びそれ以降のサイクルの総 IgG のサイクルベースラインからの減少に、地域間で顕著な差異は認められなかった。全被験者でも同様の結果が認められた。なお、Cycle 3 では日本人被験者数が少なかったことから、Cycle 3 の結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3-15　地域別 Week 3 の総 IgG のサイクルベースラインからの変化率－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）

	Japan (N=7)		United States (N=24)		Rest of World (N=91)	
Total IgG (mg/L)	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Cycle 1 baseline (actual values)	7	7635.7 (991.19)	24	8395.0 (614.89)	91	8182.4 (302.81)
Cycle 1/Week 3 (% change)	7	-61.8 (2.56)	24	-62.5 (1.67)	90	-59.0 (0.98)
Cycle 2 baseline (actual values)	6	7928.3 (1557.53)	17	8784.1 (656.82)	60	7107.0 (290.28)
Cycle 2/Week 3 (% change)	6	-60.1 (3.67)	17	-58.9 (2.14)	56	-53.5 (1.49)
Cycle 3 baseline (actual values)	2	10990.0 (1210.00)	13	7460.8 (708.01)	45	6985.6 (288.69)
Cycle 3/Week 3 (% change)	2	-62.2 (10.07)	12	-49.5 (4.56)	43	-51.0 (1.84)

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.2.2.2
AChR=acetylcholine receptor; IgG=immunoglobulin G; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PB2=pooling block 2; SE=standard error

抗 AChR 抗体陽性被験者の Week 3 の総 IgG のサイクルベースラインからの変化率を、ベースライン時の NSID 使用状況別に表 2.7.3-16 に示す。Cycle 1 及びそれ以降のサイクルの総 IgG のサイクルベースラインからの減少に、ベースライン時の NSID の使用の有無別の部分集団間で顕著な差異は認められなかった。

表 2.7.3-16　ベースライン時の NSID 使用状況別 Week 3 の総 IgG のサイクルベースラインからの変化率－抗 AChR 抗体陽性被験者（PB2）（mITT）

	No NSIDs (N=48)		NSIDs (N=74)	
Total IgG (mg/L)	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Cycle 1 baseline (actual values)	48	8058.1 (406.51)	74	8280.3 (341.46)
Cycle 1/Week 3 (% change)	48	-59.4 (1.36)	73	-60.2 (1.02)
Cycle 2 baseline (actual values)	34	7077.1 (405.87)	49	7810.2 (375.25)
Cycle 2/Week 3 (% change)	33	-55.0 (1.57)	46	-55.3 (1.76)
Cycle 3 baseline (actual values)	24	6399.2 (299.65)	36	7770.6 (399.56)
Cycle 3/Week 3 (% change)	23	-46.5 (3.37)	34	-54.2 (1.56)

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9002-ISE, Table 14.2.3.2.2.3
AChR=acetylcholine receptor; IgG=immunoglobulin G; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; PB2=pooling block 2; SE=standard error

2.7.3.3.3.5.　日本人部分集団

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の日本人部分集団の有効性の結果を本項に記載する。なお本項では、ARGX-113-1705 試験は 2020 年 10 月 8 日をデータカットオフ日とした結果（中間解析 2）を記載する。

日本人及び外国人の部分集団解析の結果は、ARGX-113-1704 試験は Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis、ARGX-113-1705 試験は Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2 に示した。

2.7.3.3.3.5.1.　ARGX-113-1704 試験

2.7.3.3.3.5.1.1.　被験者集団

2.7.3.3.3.5.1.1.1.　被験者の内訳

ARGX-113-1704 試験の日本人及び外国人の全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）の内訳を表 2.7.3-29 に示す。また、抗 AChR 抗体陽性被験者の内訳を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.1.6.1 に示した。

ARGX-113-1704 試験に 15 名の日本人 gMG 患者が組み入れられ、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た。なお、本試験では、日本人被験者の 1 名が誤って外国人としてエフガルチギモド群に割り付けられたが、本項では、この被験者を日本人部分集団に含めた。すべての日本人被験者が治験薬の投与を受け、mITT 及び SAF に含まれた。このうち、エフガルチギモド群 7 名及びプラセボ群 3 名が治験薬投与を完了した。5 名が治験薬投与を中止し、その中止理由は、治験実施計画書の逸脱（エフガルチギモド群 1 名）、同意の撤回（プラセボ群 2 名）及び治験依頼者の判断（プラセボ群 2 名）であった。なお、Module 2.7.4 Section 2.7.4.5.3.3 では、プラセボ群の日本人被験者 1 名で治験薬投与中止に至った治験薬による治療下で発現した有害事象（TEAE）が認められたことが示されており、上述のデータと異なる。これは、治験薬投与中止に至った TEAE が報告された被験者の電子症例報告書の disposition の項で、治験薬投与を完了しなかった理由として、治験責任医師により「治験依頼者の判断」が選択されたことによる（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR Section 12.3.1.3.1）。外国人被験者の mITT 及び SAF はエフガルチギモド群 76 名及びプラセ

ボ群 76 名、合計 152 名であり、それぞれ 72 名及び 70 名が治験薬投与を完了した。日本人被験者は最大 2 サイクル、外国人被験者は最大 3 サイクルの投与を受けた。

抗 AChR 抗体陽性の日本人被験者は、エフガルチギモド群 6 名及びプラセボ群 4 名であり、それぞれ 6 名及び 1 名が治験薬投与を完了した。抗 AChR 抗体陽性の外国人被験者は 、エフガルチギモド群 59 名及びプラセボ群 60 名であり、それぞれ 56 名及び 54 名が治験薬投与を完了した。抗 AChR 抗体陽性の日本人被験者は最大 2 サイクル、外国人被験者は最大 3 サイクルの投与を受けた。

2.7.3.3.3.5.1.1.2.　人口統計学的特性

日本人及び外国人の全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）の人口統計学的特性を表 2.7.3-17 に示す。また、抗 AChR 抗体陽性被験者の人口統計学的特性を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.2.1.1 に示した。

全被験者の人口統計学的特性として、日本人の年齢の中央値は、エフガルチギモド群及びプラセボ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及びプラセボ群で、それぞれ日本人 49.0 歳及び 51.0 歳、外国人 43.5 歳及び 45.0 歳）。性別は、日本人及び外国人ともに女性が多く、その割合は両治療群ともに日本人が外国人よりもやや高かった。また、身長、体重及び Body Mass Index の平均値は、両治療群ともに日本人が外国人よりも低値であった（ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.2.1.3）。

抗 AChR 抗体陽性被験者の人口統計学的特性は、日本人及び外国人ともに、全被験者とほぼ同様であった。

表 2.7.3-17　人口統計学的特性（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（SAF）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8)	**Non-Japanese (N=76)**	**Japanese (N=7)**	**Non-Japanese (N=76)**
Age (years)				
Mean (SD)	53.8 (10.95)	45.1 (14.53)	53.1 (12.29)	47.7 (15.18)
Median (min, max)	49.0 (43, 70)	43.5 (19, 78)	51.0 (36, 74)	45.0 (19, 81)
Age category, n (%)				
18 - <65 years	6 (75.0)	67 (88.2)	6 (85.7)	63 (82.9)
≥ 65 years	2 (25.0)	9 (11.8)	1 (14.3)	13 (17.1)
Sex at birth, n (%)				
Female	7 (87.5)	56 (73.7)	5 (71.4)	50 (65.8)
Male	1 (12.5)	20 (26.3)	2 (28.6)	26 (34.2)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska native	0	2 (2.6)	0	0
Asian	8 (100)	1 (1.3)	7 (100)	0
Black or African American	0	3 (3.9)	0	3 (3.9)
White	0	69 (90.8)	0	72 (94.7)

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8)	**Non-Japanese (N=76)**	**Japanese (N=7)**	**Non-Japanese (N=76)**
Multiple	0	1 (1.3)	0	0
Not reported	0	0	0	1 (1.3)
Ethnicity, n (%)				
Japanese	8 (100)	0	7 (100)	0
Hispanic or Latino	0	7 (9.2)	0	2 (2.6)
Not Hispanic or Latino	0	69 (90.8)	0	73 (96.1)
Not reported	0	0	0	1 (1.3)
Weight (kg)				
Mean (SD)	63.66 (6.087)	83.71 (28.362)	63.79 (15.135)	79.73 (19.025)
Median (min, max)	62.70 (55.4, 71.2)	79.00 (49.0, 228.7)	61.00 (47.7, 88.1)	74.60 (41.2, 118.1)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.2.1.3
max=maximum; min=minimum; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation

2.7.3.3.3.5.1.1.3.　ベースラインの疾患特性

日本人及び外国人の全被験者のベースラインの疾患特性を表 2.7.3-18 に示す。また、抗 AChR 抗体陽性被験者のベースラインの疾患特性を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.2.2.1 に示した。

全被験者のベースラインの疾患特性として、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）］。エフガルチギモド群の MGFA 分類は、日本人では、Class IIa が 3 名、IIb が 3 名及び IIIa が 2 名であり、Class IIIb 及び IV の被験者はいなかったが、外国人では、Class IIIb に分類される被験者が 27/76 名（35.5%）で最も多く、Class IV の被験者も 3 名存在した。プラセボ群の各 MGFA 分類の被験者の割合は、日本人と外国人でほぼ同様であった。両治療群ともに、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。併用 gMG 治療薬に NSID が含まれる被験者の割合は、両治療群ともに、日本人が外国人よりも高かった［エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ、日本人 87.5%（7/8 名）及び 85.7%（6/7 名）、外国人 57.9%（44/76 名）及び 59.2%（45/76 名）］。抗 AChR 抗体陽性の割合は、日本人のプラセボ群［57.1%（4/7 名）］がエフガルチギモド群［75.0%（6/8 名）］よりも低く、また、両治療群ともに日本人が外国人［エフガルチギモド群 77.6%（59/76 名）、プラセボ群 78.9%（60/76 名）］よりも低かった。

なお、抗 AChR 抗体陽性被験者のベースラインの疾患特性は、全被験者とほぼ同様であった。

表 2.7.3-18　ベースラインの疾患特性（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（SAF）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8)	**Non-Japanese (N=76)**	**Japanese (N=7)**	**Non-Japanese (N=76)**
Time since diagnosis (years)				
n	8	76	7	76
Mean (SD)	13.99 (10.132)	9.72 (8.892)	13.74 (10.118)	8.38 (7.253)
Median (min, max)	15.17 (1.6, 32.1)	7.30 (0.9, 51.8)	10.96 (3.0, 34.8)	6.15 (0.2, 36.1)
Thymectomy performed for MG, n (%)				
No	1 (12.5)	24 (31.6)	6 (85.7)	41 (53.9)
Yes	7 (87.5)	52 (68.4)	1 (14.3)	35 (46.1)
MGFA class at screening, n (%)				
Class II - IIa	3 (37.5)	13 (17.1)	2 (28.6)	15 (19.7)
Class II - IIb	3 (37.5)	15 (19.7)	1 (14.3)	13 (17.1)
Class III - IIIa	2 (25.0)	18 (23.7)	2 (28.6)	23 (30.3)
Class III - IIIb	0	27 (35.5)	2 (28.6)	22 (28.9)
Class IV - IVa	0	1 (1.3)	0	3 (3.9)
Class IV - IVb	0	2 (2.6)	0	0
Total MG-ADL score				
n	8	76	7	76
Mean (SD)	9.6 (3.02)	9.1 (2.61)	9.1 (2.12)	8.8 (2.30)
Median (min, max)	9.5 (5, 13)	9.0 (5, 17)	9.0 (6, 12)	8.0 (5, 16)
Total MG-ADL score category, n (%)				
5-7	2 (25.0)	18 (23.7)	2 (28.6)	20 (26.3)
8-9	2 (25.0)	29 (38.2)	2 (28.6)	32 (42.1)
≥10	4 (50.0)	29 (38.2)	3 (42.9)	24 (31.6)
Total QMG score				
n	8	76	7	74
Mean (SD)	13.9 (6.58)	16.4 (4.80)	12.4 (3.55)	15.8 (4.58)
Median (min, max)	14.5 (6, 22)	17.0 (4, 28)	13.0 (6, 16)	16.0 (6, 27)
Concomitant gMG treatment (actual), n (%)				
NSIDs	7 (87.5)	44 (57.9)	6 (85.7)	45 (59.2)
No NSIDs	1 (12.5)	32 (42.1)	1 (14.3)	31 (40.8)
AChR-Ab status (actual), n (%)				
Positive	6 (75.0)	59 (77.6)	4 (57.1)	60 (78.9)

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8)	Non-Japanese (N=76)	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=76)
Negative	2 (25.0)	17 (22.4)	3 (42.9)	16 (21.1)
MuSK-Ab status, n (%)				
Positive	0	3 (3.9)	1 (14.3)	2 (2.6)
Negative	8 (100)	73 (96.1)	6 (85.7)	74 (97.4)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.2.2.3
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; max=maximum; gMG=generalized myasthenia gravis; MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; min=minimum; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; MuSK-Ab=anti-muscle specific kinase antibody; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation

2.7.3.3.3.5.1.2.　有効性の結果

日本人及び外国人の各部分集団の有効性は mITT を対象とした解析結果を記載する。基本的に、主要評価項目、副次評価項目及び探索的解析では全体集団と同様の解析を行ったが、日本人部分集団の被験者数が限られていたため、ロジスティック回帰、共分散分析等、一部の解析方法は適用できなかった。

2.7.3.3.3.5.1.2.1.　主要評価項目

日本人及び外国人の抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合を表 2.7.3-19 に示す。

抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、日本人ではエフガルチギモド群［16.7%（1/6 名）］がプラセボ群［25.0%（1/4 名）］よりも低く、外国人ではエフガルチギモド群［72.9%（43/59 名）］がプラセボ群［30.0%（18/60 名）］よりも高かった。

表 2.7.3-19　Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=6)	Non-Japanese (N=59)	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=60)
n (%)	1 (16.7)	43 (72.9)	1 (25.0)	18 (30.0)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.1
AChR=acetylcholine receptor; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

2.7.3.3.3.5.1.2.2.　副次評価項目

日本人及び外国人被験者の副次評価項目の結果を以下の 1～5 に示す。

1．抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合は、日本人ではエフガルチギモド群［16.7%（1/6 名）］がプラセボ群［0%（0/4 名）］よりも高く、外国人でもエフガルチギモド群［67.8%（40/59 名）］がプラセボ群［15.0%（9/60 名）］よりも高かった（表 2.7.3-20）。

表 2.7.3-20　Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=6)	**Non-Japanese (N=59)**	**Japanese (N=4)**	**Non-Japanese (N=60)**
n (%)	1 (16.7)	40 (67.8)	0	9 (15.0)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.2.2.1
AChR=acetylcholine receptor; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

2．全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、日本人ではエフガルチギモド群［37.5%（3/8 名）］がプラセボ群［42.9%（3/7 名）］よりも低かったが、外国人ではエフガルチギモド群［71.1%（54/76 名）］がプラセボ群［36.8%（28/76 名）］よりも高かった（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-21　Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8)	**Non-Japanese (N=76)**	**Japanese (N=7)**	**Non-Japanese (N=76)**
n (%)	3 (37.5)	54 (71.1)	3 (42.9)	28 (36.8)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.3
MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

3．抗 AChR 抗体陽性被験者で、試験期間（Day 126 まで）のうち MG-ADL で CMI（MG-ADL 総スコアが試験開始時ベースラインから 2 点以上減少）を示した期間が占める割合の平均値は、日本人ではエフガルチギモド群（35.43%）がプラセボ群（22.22%）よりも大きく、外国人でもエフガルチギモド群（65.39%）がプラセボ群（41.77%）よりも大きかった（表 2.7.3-22）。

表 2.7.3-22　試験期間（Day 126 まで）のうち MG-ADL で CMI を示した期間が占める割合（%）（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=6)	**Non-Japanese (N=59)**	**Japanese (N=4)**	**Non-Japanese (N=60)**
Mean (SE)	35.43 (15.505)	65.39 (3.677)	22.22 (13.504)	41.77 (4.507)
95% CI	(-4.431; 75.284)	(58.029; 72.748)	(-20.753; 65.197)	(32.753; 50.792)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.1.16.4
AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; CMI=clinically meaningful improvement; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; N=number of patients in the analysis set; SE=standard error

4．抗 AChR 抗体陽性被験者の再治療の要件を満たすまでの期間の中央値は、日本人ではエフガルチギモド群（4.5 日）がプラセボ群（22.0 日）よりも小さかったが、外国人ではエフガルチギモド群（37.0 日）がプラセボ群（8.0 日）よりも大きかった（表 2.7.3-23）。

表 2.7.3-23　Week 4 から再治療の要件を満たすまでの期間（日）（Kaplan-Meier time to event analysis）（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=6)	Non-Japanese (N=59)	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=60)
Patients qualifying for retreatment, n (%)	6 (100)	51 (86.4)	4 (100)	53 (88.3)
Patients censored, n (%)	0 (0.0)	8 (13.6)	0 (0.0)	7 (11.7)
Q1 (95% CI)	1.0 (1.0, 8.0)	27.0 (1.0, 29.0)	8.0 (1.0, 29.0)	1.0 (-, -)
Median (95% CI)	4.5 (1.0, 97.0)	37.0 (29.0, 43.0)	22.0 (1.0, 43.0)	8.0 (1.0, 30.0)
Q3 (95% CI)	57.0 (1.0, 97.0)	71.0 (43.0, 116.0)	36.0 (1.0, 43.0)	69.0 (34.0, 141.0)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.6.1.1
AChR=acetylcholine receptor; CI=confidence interval; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data; Q=quartile

5．抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の早期 MG-ADL レスポンダーの割合は、日本人ではエフガルチギモド群［16.7%（1/6 名）］がプラセボ群［25.0%（1/4 名）］よりも低かったが、外国人ではエフガルチギモド群［61.0%（36/59 名）］がプラセボ群［25.0%（15/60 名）］よりも高かった（表 2.7.3-24）。

表 2.7.3-24　Cycle 1 の早期 MG-ADL レスポンダーの割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=6)	Non-Japanese (N=59)	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=60)
n (%)	1 (16.7)	36 (61.0)	1 (25.0)	15 (25.0)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.1.15.1
AChR=acetylcholine receptor; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

2.7.3.3.3.5.1.2.3.　探索的解析

CMI を示した被験者の割合

日本人及び外国人の抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）のうち、試験期間中に MG-ADL で CMI（MG-ADL 総スコアが試験開始時ベースラインから 2 点以上減少）を示した被験者の割合を表 2.7.3-25 に、QMG で CMI（QMG 総スコアが試験開始時ベースラインから 3 点以上減少）を示した被験者の割合を表 2.7.3-26 に示す。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、試験期間中に MG-ADL で CMI を示した被験者の割合は、日本人ではエフガルチギモド群［83.3%（5/6 名）］がプラセボ群［50.0%（2/4 名）］よりも高く、外国人もエフガルチギモド群［94.9%（56/59 名）］がプラセボ群［76.7%（46/60 名）］よりも高かった。全被験者を対象とした解析でも抗 AChR 抗体陽性被験者と同様の結果であった。

抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、試験期間中に QMG で CMI を示した被験者の割合は、日本人ではエフガルチギモド群［16.7%（1/6 名）］がプラセボ群［50.0%（2/4 名）］よりも低かったが、外国人では、エフガルチギモド群［91.5%（54/59 名）］がプラセボ群［63.3%（38/60 名）］よりも高かった。全被験者を対象とした解析でも抗 AChR 抗体陽性被験者と同様の結果であった。

表 2.7.3-25　試験期間中に MG-ADL で CMI を示した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
AChR-Ab Seropositive				
n/N (%)	5/6 (83.3)	56/59 (94.9)	2/4 (50.0)	46/60 (76.7)
Overall				
n/N (%)	7/8 (87.5)	72/76 (94.7)	5/7 (71.4)	59/76 (77.6)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.1.21.1 and Table 14.2.1.21.2
AChR=acetylcholine receptor; AChR-Ab =anti-acetylcholine receptor antibody; CMI=clinically meaningful improvement; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

表 2.7.3-26　試験期間中に QMG で CMI を示した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者（ARGX-113-1704 試験）（mITT）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
AChR-Ab Seropositive				
n/N (%)	1/6 (16.7)	54/59 (91.5)	2/4 (50.0)	38/60 (63.3)
Overall				
n/N (%)	3/8 (37.5)	70/76 (92.1)	5/7 (71.4)	49/76 (64.5)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.2.13.1 and Table 14.2.2.13.2
AChR=acetylcholine receptor; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CMI=clinically meaningful improvement; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

<u>全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とした副次評価項目の解析</u>

全被験者を対象とした副次評価項目の日本人及び外国人部分集団の解析結果は、いずれも抗 AChR 抗体陽性被験者での結果と同様であった（ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.2.2.2.3、Table 14.2.1.16.5、Table 14.2.6.1.2 及び Table 14.2.1.15.2）。

2.7.3.3.3.5.1.3.　まとめ

ARGX-113-1704 試験の主要評価項目では、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らなかった。しかしながら、副次評価項目を含む以下の解析では、日本人被験者も外国人被験者と同様に、エフガルチギモド群がプラセボ群を数値的に上回った。

- 抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）の Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者で、試験期間（Day 126 まで）のうち MG-ADL で CMI（MG-ADL 総スコアが試験開始時ベースラインから 2 点以上減少）を示した期間が占める割合の平均値。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者で、試験期間中に MG-ADL で CMI を示した被験者の割合。

また、試験期間中に、日本人のエフガルチギモド群では、抗 AChR 抗体陽性被験者の 6 名中 5 名、全被験者の 8 名中 7 名に MG-ADL の CMI が認められた。これらの結果より、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。

2.7.3.3.3.5.2.　ARGX-113-1705 試験（中間解析 2）

2.7.3.3.3.5.2.1.　被験者集団

ARGX-113-1705 試験の 2020 年 10 月のデータカットオフ日時点での全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とした日本人及び外国人の被験者の内訳を表 2.7.3-30 に、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.3-31 及び表 2.7.3-32 に示す。

ARGX-113-1705 試験では、データカットオフ日時点で、ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群から移行した 7 名（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）、プラセボ群から移行した 3 名（プラセボーエフガルチギモドコホート）の合計 10 名の日本人がエフガルチギモドの投与を受けた。一方、外国人では、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 66 名、プラセボーエフガルチギモドコホート 63 名、合計 129 名がエフガルチギモドの投与を受けた。日本人は最大 8 サイクル、外国人は最大 9 サイクルの投与を受けた（当該サイクル継続中を含む）。

日本人被験者はほとんどが女性であり［90.0%（9/10 名）］、外国人では 69.8%（90/129 名）が女性であった。年齢の中央値は、日本人が 51.0 歳、外国人が 45.0 歳であった。

ベースラインの MG-ADL 総スコアの中央値は日本人（9.0 点）と外国人（10.0 点）で同様であったが、QMG 総スコアの中央値は日本人（12.0 点）が外国人（16.0 点）よりも低かった。併用 gMG 治療薬に NSID が含まれる被験者の割合は、日本人［80.0%（8/10 名）］が外国人［60.5%（78/129 名）］よりも高かった。抗 AChR 抗体陽性は、日本人が 7/10 名（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 6 名、プラセボーエフガルチギモドコホート 1 名）、外国人が 99/129 名（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 52 名、プラセボーエフガルチギモドコホート 47 名）であった。

2.7.3.3.3.5.2.2.　有効性の結果

日本人被験者及び外国人被験者の有効性は安全性解析対象集団（SAF）を対象とした解析結果を記載する。

2.7.3.3.3.5.2.2.1.　MG-ADL 総スコアの変化

ARGX-113-1705 試験のデータカットオフ日までに MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合を日本人／外国人別に、全被験者（抗

AChR 抗体陽性及び陰性被験者）及び抗 AChR 抗体陽性被験者についてそれぞれ表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-33 に示す。また、全被験者を対象とした Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの変化量を日本人／外国人別に表 2.7.3-28 に示す。

全被験者の全エフガルチギモドコホートについて、ARGX-113-1705 試験のデータカットオフ日までに、MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合は、日本人では Cycle 1 及び Cycle 2 でそれぞれ 90.0%（9/10 名）及び 100%（7/7 名）であり、いずれも外国人［それぞれ 90.7%（117/129 名）及び 93.2%（109/117 名）］と同様であった。なお、MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 3 点以上減少した日本人も、Cycle 1 で 70.0%（7/10 名）、Cycle 2 で 85.7%（6/7 名）に認められた。また、抗 AChR 抗体陽性の日本人では、Cycle 1（7 名）及び Cycle 2（4 名）のすべての被験者で、ARGX-113-1705 試験のデータカットオフ日までに、MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 2 点以上減少した。

全被験者の全エフガルチギモドコホートについて、ARGX-113-1705 試験のデータカットオフ日時点での、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量は、Cycle 1 の評価時点のうち日本人及び外国人で最も変化が大きかった Week 3 では、日本人が−4.5 点、外国人が−5.2 点であり、ともに 4 点以上減少した。Cycle 2 でも、評価時点のうち日本人及び外国人で最も変化が大きかった Week 3 の平均変化量は、日本人が−4.1 点、外国人が−5.5 点であり、ともに 4 点以上減少した。

2.7.3.3.3.5.2.2.2.　QMG 総スコアの変化

全被験者を対象とした Week 3 の QMG 総スコアの各サイクルベースラインからの変化量を日本人／外国人別に表 2.7.3-34 に示す。

全被験者の全エフガルチギモドコホートについて、ARGX-113-1705 試験のデータカットオフ日時点での、QMG 総スコアの各サイクルベースラインからの平均変化量は、Cycle 1 の評価時点のうち日本人及び外国人で最も変化が大きかった Week 3 では、日本人が−4.0 点、外国人が−4.8 点であり、ともに 4 点以上減少した。Cycle 2 でも、評価時点のうち日本人及び外国人で最も変化が大きかった Week 3 の平均変化量は日本人及び外国人ともに−5.0 点であり、4 点以上減少した。

2.7.3.3.3.5.2.2.3.　まとめ

ARGX-113-1705 試験では、データカットオフ日までに、日本人被験者のほとんどで Cycle 1 及び Cycle 2 の MG-ADL 総スコアがサイクルベースラインから 2 点以上減少した。また、Cycle 1 及び Cycle 2 ともに、Week 3 の MG-ADL 及び QMG 総スコアでは、いずれもサイクルベースラインから平均で 4 点以上の減少が認められた。なお、これらの結果は外国人の結果と同様であった。これらの結果から、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。

表 2.7.3-27　MG-ADL 総スコアが各サイクルベースラインから 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

		n/N (%) reaching Total MG-ADL change criterion at any timepoint during the cycle					
		Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
Cycle	Total MG-ADL change criterion	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=66)	Japanese (N=3)	Non-Japanese (N=63)	Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=129)
Cycle 1	Change MG-ADL ≤-2	7/7 (100)	60/66 (90.9)	2/3 (66.7)	57/63 (90.5)	9/10 (90.0)	117/129 (90.7)
	Change MG-ADL ≤-3	6/7 (85.7)	57/66 (86.4)	1/3 (33.3)	50/63 (79.4)	7/10 (70.0)	107/129 (82.9)
Cycle 2	Change MG-ADL ≤-2	4/4 (100)	55/58 (94.8)	3/3 (100)	54/59 (91.5)	7/7 (100)	109/117 (93.2)
	Change MG-ADL ≤-3	3/4 (75.0)	52/58 (89.7)	3/3 (100)	48/59 (81.4)	6/7 (85.7)	100/117 (85.5)
Cycle 3	Change MG-ADL ≤-2	3/3 (100)	47/48 (97.9)	3/3 (100)	42/50 (84.0)	6/6 (100)	89/98 (90.8)
	Change MG-ADL ≤-3	3/3 (100)	44/48 (91.7)	2/3 (66.7)	37/50 (74.0)	5/6 (83.3)	81/98 (82.7)
Cycle 4	Change MG-ADL ≤-2	1/2 (50.0)	38/39 (97.4)	3/3 (100)	33/37 (89.2)	4/5 (80.0)	71/76 (93.4)
	Change MG-ADL ≤-3	1/2 (50.0)	36/39 (92.3)	3/3 (100)	28/37 (75.7)	4/5 (80.0)	64/76 (84.2)
Cycle 5	Change MG-ADL ≤-2	1/1 (100)	29/29 (100)	2/3 (66.7)	26/26 (100)	3/4 (75.0)	55/55 (100)
	Change MG-ADL ≤-3	1/1 (100)	27/29 (93.1)	2/3 (66.7)	24/26 (92.3)	3/4 (75.0)	51/55 (92.7)
Cycle 6	Change MG-ADL ≤-2	0/0	13/13 (100)	1/1 (100)	19/19 (100)	1/1 (100)	32/32 (100)
	Change MG-ADL ≤-3	0/0	13/13 (100)	1/1 (100)	16/19 (84.2)	1/1 (100)	29/32 (90.6)
Cycle 7	Change MG-ADL ≤-2	0/0	7/7 (100)	1/1 (100)	9/9 (100)	1/1 (100)	16/16 (100)
	Change MG-ADL ≤-3	0/0	7/7 (100)	1/1 (100)	9/9 (100)	1/1 (100)	16/16 (100)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.2.1.2.4
MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SAF=safety analysis set

表 2.7.3-28　Week 3 の MG-ADL 総スコアの各サイクルベースラインからの変化量－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

	Efgartigimod-Efgartigimod				Placebo-Efgartigimod				Total Efgartigimod			
	Japanese (N=7)		Non-Japanese (N=66)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=63)		Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=129)	
MG-ADL total score Timepoint	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Cycle 1 Baseline (actual)	7	9.7 (0.87)	66	10.4 (0.41)	3	9.3 (1.45)	63	9.5 (0.38)	10	9.6 (0.70)	129	10.0 (0.28)
Cycle 1 / Week 3	7	-5.3 (0.99)	64	-6.2 (0.48)	3	-2.7 (1.76)	62	-4.2 (0.43)	10	-4.5 (0.91)	126	-5.2 (0.33)
Cycle 2 Baseline (actual)	4	9.3 (1.60)	59	10.7 (0.46)	3	8.7 (1.45)	59	9.8 (0.38)	7	9.0 (1.02)	118	10.3 (0.30)
Cycle 2 / Week 3	4	-4.0 (1.08)	56	-6.4 (0.53)	3	-4.3 (0.88)	57	-4.6 (0.43)	7	-4.1 (0.67)	113	-5.5 (0.35)
Cycle 3 Baseline (actual)	4	10.3 (1.38)	49	10.9 (0.53)	3	10.0 (1.53)	50	9.8 (0.44)	7	10.1 (0.94)	99	10.4 (0.35)
Cycle 3 / Week 3	2	-4.5 (0.50)	47	-6.6 (0.54)	3	-3.7 (1.45)	47	-4.4 (0.49)	5	-4.0 (0.84)	94	-5.5 (0.38)
Cycle 4 Baseline (actual)	2	9.5 (2.50)	39	11.6 (0.59)	3	9.7 (1.86)	37	10.3 (0.57)	5	9.6 (1.29)	76	10.9 (0.41)
Cycle 4 / Week 3	2	-3.0 (2.00)	37	-7.7 (0.63)	3	-4.7 (1.20)	35	-4.7 (0.61)	5	-4.0 (1.00)	72	-6.3 (0.47)
Cycle 5 Baseline (actual)	2	10.0 (3.00)	30	11.2 (0.70)	3	9.7 (1.45)	27	10.3 (0.62)	5	9.8 (1.24)	57	10.8 (0.47)
Cycle 5 / Week 3	1	-3.0	27	-7.6 (0.71)	3	-3.7 (1.45)	26	-5.0 (0.55)	4	-3.5 (1.04)	53	-6.3 (0.48)
Cycle 6 Baseline (actual)	1	6.0	14	11.1 (0.94)	2	10.5 (0.50)	20	10.4 (0.75)	3	9.0 (1.53)	34	10.7 (0.58)
Cycle 6 / Week 3	0		12	-7.3 (1.17)	1	-5.0	14	-5.6 (0.98)	1	-5.0	26	-6.4 (0.76)
Cycle 7 Baseline (actual)	0		7	12.7 (1.11)	1	9.0	9	13.3 (1.04)	1	9.0	16	13.1 (0.74)
Cycle 7 / Week 3	0		6	-8.5 (1.41)	1	-2.0	7	-9.1 (1.37)	1	-2.0	13	-8.8 (0.95)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.2.1.1.2
MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n=number of evaluable patients at timepoint; N=number of patients in the analysis set; SE=standard error; SAF=safety analysis set

2.7.3.3.3.5.3.　日本人の有効性に関する結論

二重盲検プラセボ対照国際共同試験である ARGX-113-1704 試験で、主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、全体集団では、エフガルチギモド群がプラセボ群と比べて高く、その差は統計学的に有意であった。一方、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及び試験期間のうち MG-ADL 総スコアが臨床的に意味のある改善（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、探索的に解析した、臨床的に意味のある改善とされる 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 及び QMG 総スコアはいずれも、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）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。

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

gMG 患者に対するエフガルチギモドの推奨用法・用量の選択に関する考察は、Module 2.7.2（Section 2.7.2.3.9）に示した。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験の有効性結果では、成人 gMG 患者を対象に、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回、4 回の静脈内投与を 1 サイクルとする投与方法で、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から認められ、Cycle 1 の初回投与 1 週間後（Week 1）という早い時期にプラ

セボとの間に明確な差異が認められた。MG-ADL 総スコアの改善は最終投与の 1 週間後である Week 4 に最大となった。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。さらに、引き続き ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 及び QMG 総スコアの同様の改善が認められた。

各サイクルで、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少に伴って MG-ADL 総スコアの改善が認められた。しかしながら、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［Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの 34%で 12 週間以上効果が持続（Section 2.7.3.2.1.2.1.2.1）］。また、エフガルチギモドの PD プロファイルは、いずれのサイクルでも同様であった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の結果から、gMG 患者に対するエフガルチギモドの推奨用法・用量は、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与し（投与時間 1 時間）、これを 1 サイクルとすることとした。また、エフガルチギモドの臨床試験で、サイクルを繰り返しても各サイクルで同様の症状改善が認められたこと及び一部の被験者で臨床効果が持続したことから、その後の治療サイクルは臨床効果に基づいて行うこととした。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

臨床試験では、gMG 患者に対して、エフガルチギモドを治療サイクルを繰り返すことにより投与した。各サイクルの投与開始は臨床効果に基づいて決定した。以下の基準を満たした場合、新たなサイクルのエフガルチギモド投与を可能とした：1）MG-ADL 総スコアが 5 点以上となり、このうち眼以外の症状によるスコアが 50%を超える場合、2）サイクルベースラインと比較して MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満となった場合（ARGX-113-1704 試験の MG-ADL レスポンダー及び ARGX-113-1705 試験のすべての被験者が対象）。

治療効果の持続期間及び再現性を裏づけるエビデンスは、二重盲検プラセボ対照試験である ARGX-113-1704 試験及び非盲検継続投与試験の ARGX-113-1705 試験の中間解析データの双方から得られており、さらに有効性の統合解析 PB2 で確認された。

2.7.3.5.1.　ARGX-113-1704 試験（第 III 相）

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモドの治療サイクルを繰り返したときの治療効果が示された。その有効性結果の概要は Section 2.7.3.2.1.2 に示した。

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、2 サイクル目の有効性の再現性が認められた。

第 II 相 ARGX-113-1602 試験と同様に、一部の被験者で臨床効果が持続した。ARGX-113-1704 試験の結果、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%で 8 週間以上、34%で 12 週間以上の効果持続が見られ（Section 2.7.3.2.1.2.1.2）、再治療の要件を満たすまでの期間は 8～10 週間が最も多かった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.1, Figure 20）。また、Cycle 1 期間の中央値は 71 日であり、被験者の 25%で Cycle 1 の期間が 99 日を超えていた（サイクル期間の第 3 四分位数が 99 日）。抗 AChR 抗体陽性被験者のエフガルチギモド群のうち、試験期間中のサイクル数が 1 サイクルのみであった被験者は 14 名（中止被験者 2 名を含む）であり、サイクル期間の最大値は 185 日であった（ARGX-113-1704 CSR, Table 14.1.1.4.1）。

全被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者でも同様の結果であった（それぞれ ARGX-113-1704 CSR, Table 14.1.1.4.3 及び Table 14.1.1.4.2）。

ARGX-113-1704 試験の免疫原性データは治験総括報告書（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR）及び Module 2.7.2（Section 2.7.2.4.1）に示した。抗薬物抗体（ADA）の発現割合（エフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者の割合）及び中和抗体の発現割合（中和抗体陽性の被験者の割合）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。

2.7.3.5.2.　ARGX-113-1705 試験（非盲検継続投与試験）

ARGX-113-1705 試験では、エフガルチギモドの治療サイクルを繰り返し、長期の有効性を評価した。中間解析 2 の時点（2020 年 10 月データカットオフ）で、本試験の被験者は最大で 8 サイクルのエフガルチギモド投与を完了していた（Section 2.7.3.2.2.1）。

エフガルチギモドは治療サイクルを繰り返しても治療効果に再現性があり、gMG 患者に対する効果の持続が認められた。MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善は、治療サイクルを繰り返しても認められた（Section 2.7.3.2.2.2）。

ARGX-113-1705 試験では、抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 期間は、中央値が 64 日、被験者の 25%で 81 日超（サイクル期間の第 3 四分位数が 81 日）であり、サイクル期間の最大値は 202 日であった。同様に、Cycle 2 期間の中央値は 57 日（サイクル期間の第 3 四分位数が 80 日）であり、最長 217 日であった（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.1.1.5.1）。この結果も、ARGX-113-1705 試験の一部の被験者で持続的な臨床効果が認められたことを示している。

先行試験の 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初めて受けた被験者では、ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群で認められた MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善と同様の改善が認められた。

また、先行試験の ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者では、先行試験でプラセボの投与を受け、非盲検継続投与試験の ARGX-113-1705 試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた被験者と比較して、数値的に大きな MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善が見られた。

全被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者でも同様の結果であった。

ARGX-113-1705 試験の免疫原性データは治験総括報告書（中間解析 1）（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1）に示した。中間解析 1 の時点では、ADA 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。

2.7.3.5.3.　有効性の統合解析－Pooling Block 2

PB2 では、ARGX-113-1704 試験と非盲検継続投与試験の ARGX-113-1705 試験のデータを結合し、さらに ARGX-113-1602 試験のデータを統合した。被験者は最大 11 サイクルのエフガルチギモドの投与を受けた（Section 2.7.3.3.1.2.2.2）。

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）での評価も含め、本統合解析の結果から、長期にわたる効果の再現性が確認された（Section 2.7.3.3.2.2）。

MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善により評価した治療効果は、いずれの被験者集団でも、各サイクルで繰り返し認められた。すべてのサイクルで、半数を超える被験者に 5 点以上の MG-ADL 総スコア減少が認められた。さらに、抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者では、Cycle 1 から Cycle 7 まで、サイクル数の増加に従って MG-ADL 総スコアの改善が数値的に増加した。

また、抗 AChR 抗体陰性被験者でも MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善が各サイクルで繰り返し認められ、すべてのサイクルで半数を超える被験者に 5 点以上の MG-ADL 総スコア減少が認められた。

2.7.3.6.　付録

2.7.3.6.1.　日本人及び外国人の解析結果

表 2.7.3-29　日本人及び外国人の被験者の内訳－全被験者（ARGX-113-1704 試験）（SAF）

	Efgartigimod		Placebo		All Patients	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=15) n (%)	Non-Japanese (N=152) n (%)
Overall	8 (100)	76 (100)	7 (100)	76 (100)	15 (100)	152 (100)
Treatment completed	7 (87.5)	72 (94.7)	3 (42.9)	70 (92.1)	10 (66.7)	142 (93.4)
Treatment discontinued	1 (12.5)	4 (5.3)	4 (57.1)	6 (7.9)	5 (33.3)	10 (6.6)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	3 (3.9)	0[a]	2 (2.6)	0	5 (3.3)
Prohibited medications	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Protocol deviation	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.7)	0
Rescue therapy	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)	0	3 (2.0)
Sponsor decision	0	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)	0
Withdrawal by subject	0	0	2 (28.6)	1 (1.3)	2 (13.3)	1 (0.7)
Cycle 1	8 (100)	76 (100)	7 (100)	76 (100)	15 (100)	152 (100)
Treatment completed	7 (87.5)	73 (96.1)	4 (57.1)	70 (92.1)	11 (73.3)	143 (94.1)
Treatment discontinued	1 (12.5)	3 (3.9)	3 (42.9)	6 (7.9)	4 (26.7)	9 (5.9)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)	0	4 (2.6)
Prohibited medications	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Protocol deviation	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.7)	0
Rescue therapy	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)	0	3 (2.0)

	Efgartigimod		Placebo		All Patients	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=15) n (%)	Non-Japanese (N=152) n (%)
Sponsor decision	0	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)	0
Withdrawal by subject	0	0	1 (14.3)	1 (1.3)	1 (6.7)	1 (0.7)
Cycle 2	6 (100)	57 (100)	4 (100)	53 (100)	10 (100)	110 (100)
Treatment completed	6 (100)	56 (98.2)	3 (75.0)	53 (100)	9 (90.0)	109 (99.1)
Treatment discontinued	0	1 (1.8)	1 (25.0)	0	1 (10.0)	1 (0.9)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.9)
Withdrawal by subject	0	0	1 (25.0)	0	1 (10.0)	0
Cycle 3	0	7 (100)	0	3 (100)	0	10 (100)
Treatment completed	0	7 (100)	0	3 (100)	0	10 (100)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.1.6.3
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SAF=safety analysis set
a In Module 2.7.4 Section 2.7.4.5.3.3 Table 50, one (14.3%) patient in the placebo group in Japanese patients was reported to have discontinued treatment due to a treatment-emergent adverse event (TEAE). The discrepancy is patient JPN0009230 for whom a TEAE was reported of spinal ligament ossification that led to discontinuation; however, the investigator chose sponsor decision on the disposition electronic case report form (eCRF) page as the reason the patient did not complete treatment.

表 2.7.3-30　日本人及び外国人の被験者の内訳－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
Overall	7 (100)	66 (100)	3 (100)	63 (100)	10 (100)	129 (100)
Treatment Discontinued	0	10 (15.2)	0	11 (17.5)	0	21 (16.3)
Treatment Ongoing	7 (100)	56 (84.8)	3 (100)	52 (82.5)	10 (100)	108 (83.7)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)
Death	0	2 (3.0)	0	1 (1.6)	0	3 (2.3)
Prohibited medications	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
Rescue therapy	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
Sponsor decision	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Treatment failure	0	1 (1.5)	0	4 (6.3)	0	5 (3.9)
Withdrawal by subject	0	2 (3.0)	0	3 (4.8)	0	5 (3.9)
Cycle 1	7 (100)	66 (100)	3 (100)	63 (100)	10 (100)	129 (100)
Treatment Completed	4 (57.1)	59 (89.4)	3 (100)	59 (93.7)	7 (70.0)	118 (91.5)
Treatment Discontinued	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)
Treatment Ongoing	3 (42.9)	4 (6.1)	0	4 (6.3)	3 (30.0)	8 (6.2)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
Prohibited medications	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
Withdrawal by subject	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
Cycle 2	4 (100)	59 (100)	3 (100)	59 (100)	7 (100)	118 (100)
Treatment Completed	4 (100)	49 (83.1)	3 (100)	50 (84.7)	7 (100)	99 (83.9)
Treatment Discontinued	0	3 (5.1)	0	4 (6.8)	0	7 (5.9)
Treatment Ongoing	0	7 (11.9)	0	5 (8.5)	0	12 (10.2)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.8)
Death	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.8)
Prohibited medications	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.8)
Rescue therapy	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.8)
Sponsor decision	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.8)
Withdrawal by subject	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	2 (1.7)
Cycle 3	4 (100)	49 (100)	3 (100)	50 (100)	7 (100)	99 (100)
Treatment Completed	2 (50.0)	39 (79.6)	3 (100)	37 (74.0)	5 (71.4)	76 (76.8)
Treatment Discontinued	0	3 (6.1)	0	5 (10.0)	0	8 (8.1)
Treatment Ongoing	2 (50.0)	7 (14.3)	0	8 (16.0)	2 (28.6)	15 (15.2)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
Death	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
Treatment failure	0	1 (2.0)	0	4 (8.0)	0	5 (5.1)
Withdrawal by subject	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Cycle 4	2 (100)	39 (100)	3 (100)	37 (100)	5 (100)	76 (100)
Treatment Completed	2 (100)	30 (76.9)	3 (100)	27 (73.0)	5 (100)	57 (75.0)
Treatment Discontinued	0	1 (2.6)	0	2 (5.4)	0	3 (3.9)
Treatment Ongoing	0	8 (20.5)	0	8 (21.6)	0	16 (21.1)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Death	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.3)
Rescue therapy	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
Withdrawal by subject	0	0	0	1 (2.7)	0	1 (1.3)
Cycle 5	2 (100)	30 (100)	3 (100)	27 (100)	5 (100)	57 (100)
Treatment Completed	1 (50.0)	14 (46.7)	2 (66.7)	20 (74.1)	3 (60.0)	34 (59.6)
Treatment Ongoing	1 (50.0)	16 (53.3)	1 (33.3)	7 (25.9)	2 (40.0)	23 (40.4)
Cycle 6	1 (100)	14 (100)	2 (100)	20 (100)	3 (100)	34 (100)
Treatment Completed	0	7 (50.0)	1 (50.0)	9 (45.0)	1 (33.3)	16 (47.1)
Treatment Ongoing	1 (100)	7 (50.0)	1 (50.0)	11 (55.0)	2 (66.7)	18 (52.9)

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
Cycle 7	0	7 (100)	1 (100)	9 (100)	1 (100)	16 (100)
Treatment Completed	0	6 (85.7)	1 (100)	5 (55.6)	1 (100)	11 (68.8)
Treatment Ongoing	0	1 (14.3)	0	4 (44.4)	0	5 (31.3)
Cycle 8	0	6 (100)	1 (100)	5 (100)	1 (100)	11 (100)
Treatment Completed	0	0	0	2 (40.0)	0	2 (18.2)
Treatment Ongoing	0	6 (100)	1 (100)	3 (60.0)	1 (100)	9 (81.8)
Cycle 9	0	0	0	2 (100)	0	2 (100)
Treatment Ongoing	0	0	0	2 (100)	0	2 (100)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.1.1.9
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SAF=safety analysis set

表 2.7.3-31　日本人及び外国人の人口統計学的特性－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7)	**Non-Japanese (N=66)**	**Japanese (N=3)**	**Non-Japanese (N=63)**	**Japanese (N=10)**	**Non-Japanese (N=129)**
Age (years)						
Mean (SD)	52.0 (9.43)	45.6 (15.41)	51.7 (1.15)	47.9 (15.15)	51.9 (7.72)	46.7 (15.27)
Median (min, max)	47.0 (44, 67)	43.5 (19, 79)	51.0 (51, 53)	46.0 (19, 81)	51.0 (44, 67)	45.0 (19, 81)
Age category, n (%)						
18 - <65 years	6 (85.7)	57 (86.4)	3 (100)	53 (84.1)	9 (90.0)	110 (85.3)
≥ 65 years	1 (14.3)	9 (13.6)	0	10 (15.9)	1 (10.0)	19 (14.7)
Weight (kg)						
Mean (SD)	64.96 (5.587)	85.06 (29.607)	53.17 (4.373)	78.76 (16.814)	61.42 (7.582)	81.98 (24.332)
Median (min, max)	62.80 (58.7, 71.6)	81.10 (46.0, 227.5)	51.00 (50.3, 58.2)	75.00 (46.0, 113.0)	60.55 (50.3, 71.6)	79.00 (46.0, 227.5)
Sex at birth, n (%)						
Female	6 (85.7)	46 (69.7)	3 (100)	44 (69.8)	9 (90.0)	90 (69.8)
Male	1 (14.3)	20 (30.3)	0	19 (30.2)	1 (10.0)	39 (30.2)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska Native	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
Asian	7 (100)	1 (1.5)	3 (100)	0	10 (100)	1 (0.8)
Black or African American	0	2 (3.0)	0	1 (1.6)	0	3 (2.3)
White	0	60 (90.9)	0	62 (98.4)	0	122 (94.6)

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7)	**Non-Japanese (N=66)**	**Japanese (N=3)**	**Non-Japanese (N=63)**	**Japanese (N=10)**	**Non-Japanese (N=129)**
Multiple	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
Ethnicity, n (%)						
Japanese	7 (100)	0	3 (100)	0	10 (100)	0
Hispanic or Latino	0	7 (10.6)	0	2 (3.2)	0	9 (7.0)
Not Hispanic or Latino	0	59 (89.4)	0	61 (96.8)	0	120 (93.0)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.1.2.1.3
max=maximum; min=minimum; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SD=standard deviation; SAF=safety analysis set

表 2.7.3-32　日本人及び外国人のベースラインの疾患特性－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7)	**Non-Japanese (N=66)**	**Japanese (N=3)**	**Non-Japanese (N=63)**	**Japanese (N=10)**	**Non-Japanese (N=129)**
Time since diagnosis (years)						
n	7	66	3	63	10	129
Mean (SD)	13.51 (10.522)	9.61 (9.135)	10.74 (1.569)	8.92 (6.911)	12.68 (8.726)	9.27 (8.101)
Median (min, max)	14.05 (2.1, 32.5)	7.01 (1.4, 52.2)	10.14 (9.6, 12.5)	6.30 (1.4, 36.5)	11.33 (2.1, 32.5)	6.87 (1.4, 52.2)
MGFA class at diagnosis, n (%)						
Class I	2 (28.6)	6 (9.1)	0	2 (3.2)	2 (20.0)	8 (6.2)
Class II - IIa	4 (57.1)	7 (10.6)	2 (66.7)	10 (15.9)	6 (60.0)	17 (13.2)
Class II - IIb	1 (14.3)	14 (21.2)	0	13 (20.6)	1 (10.0)	27 (20.9)
Class III - IIIa	0	7 (10.6)	1 (33.3)	9 (14.3)	1 (10.0)	16 (12.4)
Class III - IIIb	0	15 (22.7)	0	12 (19.0)	0	27 (20.9)
Class IV - IVa	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)
Class IV - IVb	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
Class V	0	2 (3.0)	0	1 (1.6)	0	3 (2.3)
Unknown	0	11 (16.7)	0	15 (23.8)	0	26 (20.2)
MGFA class at screening (1704), n (%)						
Class II - IIa	3 (42.9)	13 (19.7)	2 (66.7)	13 (20.6)	5 (50.0)	26 (20.2)
Class II - IIb	2 (28.6)	12 (18.2)	0	7 (11.1)	2 (20.0)	19 (14.7)
Class III - IIIa	2 (28.6)	17 (25.8)	1 (33.3)	21 (33.3)	3 (30.0)	38 (29.5)
Class III - IIIb	0	22 (33.3)	0	20 (31.7)	0	42 (32.6)

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7)	**Non-Japanese (N=66)**	**Japanese (N=3)**	**Non-Japanese (N=63)**	**Japanese (N=10)**	**Non-Japanese (N=129)**
Class IV - IVa	0	1 (1.5)	0	2 (3.2)	0	3 (2.3)
Class IV - IVb	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
Total MG-ADL score						
n	7	66	3	63	10	129
Mean (SD)	9.7 (2.29)	10.4 (3.32)	9.3 (2.52)	9.5 (3.01)	9.6 (2.22)	10.0 (3.20)
Median (min, max)	9.0 (7, 13)	10.0 (5, 18)	9.0 (7, 12)	9.0 (5, 19)	9.0 (7, 13)	10.0 (5, 19)
Total MG-ADL score category, n (%)						
5-7	1 (14.3)	15 (22.7)	1 (33.3)	19 (30.2)	2 (20.0)	34 (26.4)
8-9	3 (42.9)	9 (13.6)	1 (33.3)	17 (27.0)	4 (40.0)	26 (20.2)
≥10	3 (42.9)	42 (63.6)	1 (33.3)	27 (42.9)	4 (40.0)	69 (53.5)
Total QMG score						
n	7	66	3	63	10	129
Mean (SD)	13.1 (6.62)	15.3 (6.24)	12.3 (5.69)	16.6 (4.62)	12.9 (6.05)	15.9 (5.53)
Median (min, max)	10.0 (6, 24)	15.5 (1, 34)	14.0 (6, 17)	17.0 (7, 26)	12.0 (6, 24)	16.0 (1, 34)
Concomitant gMG treatment (actual), n (%)						
NSIDs	6 (85.7)	40 (60.6)	2 (66.7)	38 (60.3)	8 (80.0)	78 (60.5)
No NSIDs	1 (14.3)	26 (39.4)	1 (33.3)	25 (39.7)	2 (20.0)	51 (39.5)
AChR-Ab status (actual), n (%)						
Positive	6 (85.7)	52 (78.8)	1 (33.3)	47 (74.6)	7 (70.0)	99 (76.7)
Negative	1 (14.3)	14 (21.2)	2 (66.7)	16 (25.4)	3 (30.0)	30 (23.3)

	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	Japanese (N=7)	**Non-Japanese (N=66)**	**Japanese (N=3)**	**Non-Japanese (N=63)**	**Japanese (N=10)**	**Non-Japanese (N=129)**
MuSK-Ab status, n (%)						
Positive	0	2 (3.0)	0	2 (3.2)	0	4 (3.1)
Negative	7 (100)	64 (97.0)	3 (100)	61 (96.8)	10 (100)	125 (96.9)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.1.2.2.3

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; min=minimum; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; MuSK-Ab=anti-muscle specific kinase antibody; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation

表 2.7.3-33　MG-ADL 総スコアが各サイクルベースラインから 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合（日本人 vs. 外国人）－抗 AChR 抗体陽性被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

		n/N (%) reaching Total MG-ADL change criterion at any timepoint during the cycle					
		Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
Cycle	Total MG-ADL change criterion	Japanese (N=6)	Non-Japanese (N=52)	Japanese (N=1)	Non-Japanese (N=47)	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=99)
Cycle 1	Change MG-ADL ≤-2	6/6 (100)	47/52 (90.4)	1/1 (100)	43/47 (91.5)	7/7 (100)	90/99 (90.9)
	Change MG-ADL ≤-3	5/6 (83.3)	45/52 (86.5)	0/1 (0)	37/47 (78.7)	5/7 (71.4)	82/99 (82.8)
Cycle 2	Change MG-ADL ≤-2	3/3 (100)	43/46 (93.5)	1/1 (100)	41/45 (91.1)	4/4 (100)	84/91 (92.3)
	Change MG-ADL ≤-3	2/3 (66.7)	41/46 (89.1)	1/1 (100)	38/45 (84.4)	3/4 (75.0)	79/91 (86.8)
Cycle 3	Change MG-ADL ≤-2	2/2 (100)	40/41 (97.6)	1/1 (100)	31/36 (86.1)	3/3 (100)	71/77 (92.2)
	Change MG-ADL ≤-3	2/2 (100)	38/41 (92.7)	0/1 (0)	27/36 (75.0)	2/3 (66.7)	65/77 (84.4)
Cycle 4	Change MG-ADL ≤-2	1/2 (50.0)	31/32 (96.9)	1/1 (100)	26/28 (92.9)	2/3 (66.7)	57/60 (95.0)
	Change MG-ADL ≤-3	1/2 (50.0)	30/32 (93.8)	1/1 (100)	21/28 (75.0)	2/3 (66.7)	51/60 (85.0)
Cycle 5	Change MG-ADL ≤-2	1/1 (100)	23/23 (100)	1/1 (100)	19/19 (100)	2/2 (100)	42/42 (100)
	Change MG-ADL ≤-3	1/1 (100)	22/23 (95.7)	1/1 (100)	17/19 (89.5)	2/2 (100)	39/42 (92.9)
Cycle 6	Change MG-ADL ≤-2	0/0	10/10 (100)	0/0	12/12 (100)	0/0	22/22 (100)
	Change MG-ADL ≤-3	0/0	10/10 (100)	0/0	10/12 (83.3)	0/0	20/22 (90.9)
Cycle 7	Change MG-ADL ≤-2	0/0	6/6 (100)	0/0	5/5 (100)	0/0	11/11 (100)
	Change MG-ADL ≤-3	0/0	6/6 (100)	0/0	5/5 (100)	0/0	11/11 (100)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.2.1.2.2
AChR=acetylcholine receptor; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily living; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; SAF=safety analysis set

表 2.7.3-34　Week 3 の QMG 総スコアの各サイクルベースラインからの変化量－全被験者（ARGX-113-1705 試験）（SAF）

	Efgartigimod-Efgartigimod				Placebo-Efgartigimod				Total Efgartigimod			
	Japanese (N=7)		Non-Japanese (N=66)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=63)		Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=129)	
QMG Total Score Timepoint	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Cycle 1 Baseline (actual)	7	13.1 (2.50)	66	15.3 (0.77)	3	12.3 (3.28)	63	16.6 (0.58)	10	12.9 (1.91)	129	15.9 (0.49)
Cycle 1 / Week 3	6	-3.8 (1.22)	63	-5.2 (0.61)	3	-4.3 (1.33)	61	-4.5 (0.45)	9	-4.0 (0.88)	124	-4.8 (0.38)
Cycle 2 Baseline (actual)	4	15.8 (3.97)	59	16.1 (0.82)	3	13.3 (2.33)	59	16.7 (0.63)	7	14.7 (2.35)	118	16.4 (0.52)
Cycle 2 / Week 3	4	-4.5 (1.66)	51	-5.9 (0.62)	3	-5.7 (1.45)	53	-4.2 (0.48)	7	-5.0 (1.07)	104	-5.0 (0.40)
Cycle 3 Baseline (actual)	4	15.3 (4.89)	47	16.1 (0.89)	3	12.7 (1.86)	49	16.0 (0.65)	7	14.1 (2.76)	96	16.1 (0.54)
Cycle 3 / Week 3	2	-4.5 (0.50)	39	-6.0 (0.78)	3	-3.3 (0.33)	43	-3.8 (0.64)	5	-3.8 (0.37)	82	-4.9 (0.51)
Cycle 4 Baseline (actual)	2	15.0 (6.00)	36	14.8 (1.05)	3	13.7 (3.33)	33	16.8 (1.04)	5	14.2 (2.65)	69	15.7 (0.74)
Cycle 4 / Week 3	2	-3.0 (1.00)	25	-6.2 (1.03)	3	-4.3 (1.67)	29	-3.3 (0.58)	5	-3.8 (1.02)	54	-4.6 (0.59)
Cycle 5 Baseline (actual)	2	13.5 (6.50)	23	16.2 (1.20)	3	13.3 (3.48)	23	17.5 (0.92)	5	13.4 (2.80)	46	16.8 (0.76)
Cycle 5 / Week 3	1	-4.0	17	-5.8 (0.92)	3	-4.3 (2.33)	20	-3.1 (0.75)	4	-4.3 (1.65)	37	-4.3 (0.62)
Cycle 6 Baseline (actual)	1	2.0	10	15.2 (0.96)	2	16.0 (2.00)	17	18.9 (1.22)	3	11.3 (4.81)	27	17.6 (0.91)
Cycle 6 / Week 3	0		6	-6.2 (1.25)	1	-11.0	11	-5.5 (1.39)	1	-11.0	17	-5.8 (0.98)
Cycle 7 Baseline (actual)	0		6	17.2 (1.45)	1	15.0	9	21.4 (1.32)	1	15.0	15	19.7 (1.10)
Cycle 7 / Week 3	0		6	-5.7 (1.09)	0		6	-7.0 (1.83)	0		12	-6.3 (1.03)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.2.2.1.2
n=number of evaluable patients at timepoint; N=number of patients in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SE=standard error; SAF=safety analysis set

2.7.3.6.2.　有効性を評価した臨床試験の結果の概要

表 2.7.3-35　gMG 患者を対象とした有効性及び安全性試験の記述

ARGX-113-1602 試験	
治験実施施設数及び所在地	15 施設 ベルギー、カナダ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、米国
試験開始 登録状況、日付 全登録／登録目標	最初の被験者の登録日：2016 年 12 月 30 日 最終被験者の完了日：2017 年 10 月 20 日 登録被験者数 24 名
デザイン及び対照の種類	ランダム化二重盲検 プラセボ対照
被験薬と対照薬：用量、投与経路及び投与レジメン	エフガルチギモド 10 mg/kg プラセボ エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、2 時間かけて静脈内投与し、合計 4 回投与する。
試験の目的	エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価する。
治療群別の被験者数 開始／完了	開始： エフガルチギモド群 12 名 プラセボ群 12 名 完了： エフガルチギモド群 11 名 プラセボ群 12 名
試験期間	スクリーニング：最長 15 日間 治療：3 週間 フォローアップ：8 週間
性別 年齢中央値（範囲）	男性 9 名 女性 15 名 年齢［中央値（最小値，最大値）］：50.5（18, 76）歳
診断と選択基準	・MGFA 分類 Class II、III 又は IVa のいずれかに該当する MG の診断基準を満たす、全身性筋力低下を伴う自己免疫性 MG を有する 18 歳以上の男女で、治験責任医師により試験期間中、人工呼吸器を必要としない可能性が高いと判断された者。スクリーニング及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、そのうち眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている者。ランダム化前に MG 治療薬の用量が一定であること。 ・試験の実施に支障をきたす可能性のある、MG 以外の既知の自己免疫疾患（コントロール不良の甲状腺疾患又は高度の関節リウマチなど）を有する者は除外とした。
主要評価項目	有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン、心電図、臨床検査値。
ARGX-113-1704 試験	
治験実施施設数及び所在地	56 施設 ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、オランダ、米国

試験開始 登録状況、日付 全登録／登録目標	試験の状況：完了 計画時：約 150 名（抗 AChR 抗体陰性は最大 20%） 解析対象：ランダム化された 167 名（抗 AChR 抗体陰性は 23%）
デザイン及び対照の種類	ランダム化二重盲検 プラセボ対照
被験薬と対照薬：用量、投与経路及び投与レジメン	エフガルチギモド 10 mg/kg プラセボ エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボを 7 日に 1 回、1 時間かけて静脈内投与し、合計 4 回投与する。
試験の目的	抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に初回治療サイクルの「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。
治療群別の被験者数 開始／完了	スクリーニング：216 名 登録： エフガルチギモド群 84 名 プラセボ群 83 名 試験完了： エフガルチギモド群 80 名 プラセボ群 76 名 治療完了： エフガルチギモド群 79 名 プラセボ群 73 名
試験期間	スクリーニング：2 週間 治療：26 週間 フォローアップ：5 週間
性別 年齢中央値（範囲）	男性 49 名 女性 118 名 年齢［中央値（最小値，最大値）］： エフガルチギモド群：45.0（19, 78）歳 プラセボ群：46.0（19, 81）歳
診断と選択基準	・MGFA による MG 診断の臨床分類 Class II、III、IVa 又は IVb のいずれかに該当する、全身性筋力低下を有する 18 歳以上の男女。 ・スクリーニング及びベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、そのうち眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている者で、ランダム化前に MG 治療薬の用量が一定であること。 ・MG 以外に、臨床症状の正確な評価に支障をきたす可能性のある自己免疫疾患（自己免疫性甲状腺炎や関節リウマチなど）がないこと。
主要評価項目	Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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抗 AChR 抗体陽性被験者の割合。
ARGX-113-1705 試験	
治験実施施設数	38 施設
試験開始 登録状況、日付 全登録／登録目標	試験の状況：実施中 中間解析 1 のデータカットオフ日：2020 年 4 月 6 日 中間解析 2 のデータカットオフ日：2020 年 10 月 8 日
デザイン及び対照の種類	非盲検
被験薬と対照薬：	エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、1 時間かけて静脈内投与し、

用量、投与経路及び投与レジメン	合計 4 回投与する。
試験の目的	抗 AChR 抗体陽性被験者を対象にエフガルチギモドの長期の安全性及び忍容性を評価する。
治療群別の被験者数 開始／完了	中間解析 1 先行試験から移行した被験者 135 名 中間解析 1 の時点での投与被験者 125 名 中間解析 2 先行試験から移行した被験者 151 名 中間解析 2 の時点での投与被験者 139 名
試験期間	最長 3 年間 パート A：1 年間 パート B：最長 2 年間
性別 年齢中央値（範囲）	中間解析 1 男性 38 名 女性 87 名 年齢［中央値（最小値，最大値）］：45.0（19, 81）歳 中間解析 2 男性 40 名 女性 99 名 年齢［中央値（最小値，最大値）］：45.0（19, 81）歳
診断と選択基準	ARGX-113-1704 試験に参加した被験者のうち、治験薬の継続投与に適格であり、試験開始時ベースラインの前に MG 治療薬の用量が一定である者。
主要評価項目	抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、試験期間を通した有害事象の発現割合及び重症度、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値。

AChR=アセチルコリン受容体; MG=重症筋無力症; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=米国重症筋無力症研究財団

表 2.7.3-36　gMG 患者を対象とした有効性試験の結果

ARGX-113-1602 試験	
治療群	エフガルチギモド 10 mg/kg プラセボ
被験者数 登録／完了	開始： エフガルチギモド群 12 名 プラセボ群 12 名 完了： エフガルチギモド群 11 名 プラセボ群 12 名
安全性の結論	・概して、エフガルチギモドの忍容性は良好であり、第 I 相試験のデータと一致する安全性プロファイルが示された。エフガルチギモドと関連性のある安全性シグナルは認められなかった。 ・死亡又は投与中止に至った SAE 及び TEAE は報告されなかった。 ・TEAE が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群とプラセボ群で同一であった。有害事象の多くは軽度（CTCAE Grade 1）であった。CTCAE

	Grade 3 以上の TEAE は報告されなかった。 ・治験薬と因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群より高かった。 治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛（エフガルチギモド群 3 名及びプラセボ群 1 名）及び単球数減少（エフガルチギモド群 2 名）を除き、いずれも各 1 名であった。 ・単球数減少を除き、臨床的に問題となる臨床検査所見は認められなかった。 ・バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意味のある変動は認められなかった。 ・試験期間中、自殺念慮を報告した被験者はいなかった。
有効性の結論	・エフガルチギモド群では、MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15r のスコアのベースラインからの平均変化量が、Day 8（Visit 3、初回投与 7 日後）という早期に負の値を示した。 ・4 種類の MG 評価尺度のすべてで、平均変化（減少）量の最大値は、エフガルチギモド群がプラセボ群より大きかった（サイクルの最終投与 7 日後及び 14 日後の MG-ADL 総スコアの平均減少量及び初回投与 7 日後の QMG 総スコアの平均減少量は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意な差が認められた）。 ・エフガルチギモド群では、すべての MG 評価尺度でスコアの減少が早期から認められ、試験期間を通して長期間持続した。 ・事後解析の結果、臨床的に意味のある MG-ADL の改善（MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少）が 4 週間以上連続して維持された被験者の割合は、エフガルチギモド群では 75.0%であったのに対し、プラセボ群では 33.3%であった（p=0.0995、 Fisher の正確検定）。臨床的に意味のある MG-ADL の改善が 6 週間以上連続して維持された被験者は、エフガルチギモド群では 75.0%であったのに対し、プラセボ群では 25.0%であった（p=0.0391、 Fisher の正確検定）。
薬物動態／薬力学の結論	・エフガルチギモド濃度の減少は二相性を示し、10 mg/kg のエフガルチギモドを週 1 回 4 週間投与した後に蓄積は見られなかった。 ・総 IgG は、エフガルチギモド投与後に減少し、最大で Day 29（Visit 9／フォローアップ期の Week 1、最終投与 7 日後）にベースラインからの平均 70.7%の減少が認められたが、プラセボ群ではベースラインからの明らかな変化は認められなかった。同様の傾向が、IgG1［Day 26（Visit 8、最終投与 4 日後）に最大 69.7%］、IgG2［Day 26（Visit 8、最終投与 4 日後）に最大 66.6%］、IgG3［Day 26（Visit 8、最終投与 4 日後）に最大 71.3%］でも認められた。また、IgG4 でも、減少率は比較的低いものの同様の傾向が見られ、Day 26（Visit 8）に減少率が最大となり、56.44%の減少が認められた。 ・バインディング抗 AChR 抗体は、エフガルチギモド群では、各エフガルチギモド投与後に減少し、ベースラインからの平均減少率は 52.3%であった。一方、プラセボ群ではベースラインからの変化はごくわずかであった。ブロッキング抗 AChR 抗体でも同様の傾向が認められた。
ARGX-113-1704 試験	
治療群	エフガルチギモド 10 mg/kg プラセボ
被験者数 登録／完了	スクリーニング：216 名 登録： エフガルチギモド群 84 名 プラセボ群 83 名 試験完了：

	エフガルチギモド群 80 名 プラセボ群 76 名 治療完了： エフガルチギモド群 79 名 プラセボ群 73 名
安全性の結論	・エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回静脈内投与を 1 サイクルとして複数サイクル投与したところ、忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。 ・TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群（77.4%）がプラセボ群（84.3%）より低かった。 ・試験期間中に死亡はなかった。TEAE の多くは、軽度又は中等度であった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群とプラセボ群で同様であった［9 名（10.7%）及び 8 名（9.6%）］。よく見られた TEAE は、両治療群ともに、SOC で、感染症および寄生虫症、神経系障害、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害であった。基本語で、よく見られた（いずれかの治療群で 10%超） TEAE は、頭痛、上咽頭炎、悪心、下痢及び上気道感染であった。エフガルチギモド群でプラセボ群よりも 3 名以上多く報告された TEAE は、基本語で、上気道感染、気管支炎、尿路感染及び筋肉痛及び処置による頭痛であった。 ・重篤な TEAE 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%）で報告された。治験薬投与中止に至った TEAE の発現頻度は、両治療群各 3 名（3.6%）であった。治験薬休薬に至った TEAE は、エフガルチギモド群で 2 名（2.4%）、プラセボ群で 3 名（3.6%）が報告された。 ・臨床検査値の異常値の発現割合に、エフガルチギモド群とプラセボ群との間で差異及び不均衡は認められなかった。また、臨床的に意味のある身体所見が認められた被験者数に不均衡は認められなかった。重症度の高い心電図異常が認められた被験者の割合は治療群間で同様であった。
有効性の結論	主要評価項目： 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較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。抗 AChR 抗体陽性被験者の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群が 44 名（67.7%）、プラセボ群が 19 名（29.7%）であった。 副次評価項目： ・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がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。抗 AChR 抗体陽性被験者の QMG レスポンダーは、エフガルチギモド群が 41 名（63.1%）、プラセボ群が 9 名（14.1%）、OR（95%CI）は 10.84（4.18; 31.20）であった。 ・全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）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較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。全被験者の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群が 57 名（67.9%）、プラセボ群が 31 名（37.3%）であり、OR（95%CI）は 3.70（1.85; 7.58）であった。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、試験期間のうち MG-ADL で CMI を示した期間が占める割合の最小二乗平均値（SE）は、エフガルチギモド群が 48.714%（6.163）であったのに対し、プラセボ群は 26.649%（6.316）であった。エフガルチギモド群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p=0.0001、ANCOVA）。 ・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 日であり、治療群

	間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2604、log-rank 検定）。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、早期 MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群で 56.9%、プラセボ群で 25.0%であった。
薬物動態／薬力学の結論	薬物動態の結論： ・概して、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回、4 回静脈内投与したときの血清中エフガルチギモドの C_{max} 及び C_{trough} は一定であり、蓄積はわずかであった。エフガルチギモドの薬物動態は複数サイクルを通して一貫していた。 ・部分集団間で薬物動態の結果は同様であり、民族（日本人／外国人）又は併用 gMG 治療薬（NSID あり／NSID なし）の層別で差は認められなかった。抗 AChR 抗体陽性被験者と比較して、抗 AChR 抗体陰性被験者では Cycle 2 で平均 C_{max} 及び C_{trough} が高かった。 薬力学の結論： ・概して、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回、4 回静脈内投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率は、Week 4（最終投与 1 週間後）に最大で約 61%の低下が見られた。Week 12（最終投与 9 週間後）までに総 IgG はベースラインに回復した。また、抗 AChR 抗体及び IgG サブタイプでも同様の結果が認められた。抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者との間及び日本人と外国人との間に明確な差異は認められなかった。Cycle 1 とその後のサイクルでエフガルチギモドの PD プロファイルは同様であった。 ・MG-ADL 総スコアは、総 IgG 及び抗 AChR 抗体と同様の時間推移を示した。
ARGX-113-1705 試験－中間解析 1 の結果	
治療群	エフガルチギモド 10 mg/kg
被験者数 登録／完了	先行試験から移行した被験者 135 名 中間解析 1 の時点での投与被験者 125 名
安全性の結論	・ARGX-113-1705 試験の中間解析 1 の結果、エフガルチギモド 10 mg/kg をサイクルごとに繰り返し投与したときの（1 サイクルあたり 7 日に 1 回、4 回静脈内投与）忍容性プロファイルは良好であり、安全性シグナルの経時的な増加は認められなかった。 ・エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回の静脈内投与を 1 サイクルとして、複数サイクルを投与したときの忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。 ・Cycle 1 期間の中央値は ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）で 57.0 日、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（プラセボーエフガルチギモドコホート）で 50.0 日であった。Cycle 2 期間の中央値は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 55.0 日、プラセボーエフガルチギモドコホートで 51.5 日であった。サイクル期間は抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者で同様であった。 ・TEAE が認められた被験者は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 29 名（46.8%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 38 名（60.3%）、合計 67 名（53.6%）であった。 ・TEAE の多くは、軽度又は中等度であった。全体で、重篤な TEAE は 9 名（7.2%）に認められ、CTCAE Grade 3 以上の TEAE は 13 名（10.4%）に認められた。 ・死亡に至った TEAE は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 2 件が認められた［うち 1 件はデータベースロック後の報告であったが、治験総括報告書（第 1 回中間報告）に含まれた］。1 名（1 件）の死亡は目撃者がなく、原因不明であった。死因は確定されなかった。他の 1 名（1 件）は重症筋無力症クリーゼと大腸菌性肺炎を発現していた。主たる死因は治験責任医

	師により重症筋無力症クリーゼと判断された。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因果関係は否定された。 ・SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の SAE が、プラセボーエフガルチギモドコホートの 2 名で報告された（膵癌 1 名、前立腺癌 1 名）。 ・TEAE によりエフガルチギモドの投与を中止した被験者は 2 名（1.6%）であった。1 名は原因不明の死亡、1 名は脊椎圧迫骨折の SAE によるものであった。 ・SOC 感染症および寄生虫症の有害事象を AESI とした。AESI は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 16 名（25.8%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 21 名（33.3%）、合計 37 名（29.6%）に認められた。AESI の多くは軽度又は中等度であった。 ・IRR の発現割合は低かった。過敏症及びアナフィラキシー反応は報告されなかった。 ・血液生化学検査値及び血液学的検査値の異常値の発現割合は低く、解析した臨床検査パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。 ・バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）に、ベースラインからの特筆すべき変化及びコホート間の差異は認められなかった。 ・心電図異常の発現割合は低く、また、コホート間で同様であった。
有効性の結論	・本試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた 63 名の被験者で、先行の ARGX-113-1704 試験と同様の効果が認められた。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者では、MG-ADL 総スコアの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。 ・抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）でも同様の結果であった。 ・QMG 総スコアの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。
薬物動態／薬力学の結論	<u>薬力学の結論：</u> ・全エフガルチギモドコホートでは Cycle 1 の総 IgG の平均減少率は Week 3 に最大となり、抗 AChR 抗体陽性被験者で 55.7%、抗 AChR 抗体陰性被験者で 60.1%であった。各コホートで、抗 AChR 抗体陽性被験者及び陰性被験者ともに、総 IgG 減少は複数サイクルを通して一貫していた。 ・122 名中 ADA 陰性（ADA が検出されなかった又はエフガルチギモド投与によらない ADA）が 118 名（96.7%）、ADA 陽性が 4 名（3.3%）であり、ADA 陽性はいずれもプラセボーエフガルチギモドコホートであった。これらの ADA 陽性被験者のうち、3 名（2.5%）はエフガルチギモド投与に伴う ADA に分類され、1 名（0.8%）はエフガルチギモド投与に伴う抗体価の上昇を伴う ADA に分類された。ベースライン後に中和抗体は検出されなかった。
ARGX-113-1705 試験－中間解析 2 の結果	
治療群	エフガルチギモド 10 mg/kg
被験者数 登録／完了	先行試験から移行した被験者 151 名 中間解析 2 の時点での投与被験者 139 名
安全性の結論	・エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回の静脈内投与を 1 サイクルとして、複数サイクルを投与したときの忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。 ・2020 年 10 月 8 日の データカットオフ時点で、最大 8 サイクルが完了し

	た。1サイクルあたりの投与被験者数は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であった。 ・サイクル期間の中央値は各サイクルとも同様であり、Cycle 1は64.0日、Cycle 2は57.0日、Cycle 3及びCycle 4は各51.0日、Cycle 5は54.0日、Cycle 6及びCycle 7は各50.0日、Cycle 8は53.5日であった。サイクル期間は抗AChR抗体陽性被験者と陰性被験者で同様であった。 ・フォローアップ期を含めた治療期間は、6ヵ月未満が16名（11.5%）、6ヵ月以上12ヵ月未満が91名（65.5%）、12ヵ月以上18ヵ月未満が32名（23.0%）であった。 ・TEAEが認められた被験者は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで49名（67.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで48名（72.7%）、合計97名（69.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師が判断したTEAEは36名（25.9%）に認められた。 ・CTCAE Grade 3以上のTEAEが認められた被験者は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで14名（19.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで9名（13.6%）、合計23名（16.5%）であった。いずれかのコホートで2名以上報告されたCTCAE Grade 3以上のTEAEは、COVID-19、頭痛、重症筋無力症であった。 ・死亡に至ったTEAEは4件認められた。いずれも、治験責任医師によりエフガルチギモド投与との関連なしと判断された。 ・重篤なTEAEが認められた被験者は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで11名（15.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで6名（9.1%）、合計17名（12.2%）であった。いずれも、治験責任医師によりエフガルチギモド投与との関連なしと判断された。 ・エフガルチギモド投与中止に至ったTEAEは、全体で7名（5.0%）に認められた。 ・SOC感染症および寄生虫症の有害事象はAESIに分類した。AESIは、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで28名（38.4%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで28名（42.4%）、合計56名（40.3%）の被験者に認められた。 ・全体で3名以上に認められたAESIは、上咽頭炎、尿路感染、上気道感染、帯状疱疹、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎、気管支炎であった。 - AESIの多くは軽度又は中等度であった。高度のAESI（CTCAE Grade 3以上）が全体で7名（5.0%）に8件認められた： COVID-19（2名）、COVID-19肺炎、赤痢、インフルエンザ、レンサ球菌性咽頭炎、大腸菌性肺炎、肺炎であった。同一被験者に発現したインフルエンザ及びレンサ球菌性咽頭炎を除き、いずれも重篤であった。 - AESIの種類及び発現割合は、エフガルチギモドーエフガルチギモド及びプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であり、AESIの発現割合にサイクルによる明らかな差異は認められなかった。 ・IRRの発現割合は低かった。PTでは過敏症及びアナフィラキシー反応は認められず、また、重篤なIRRは認められなかった。 ・血液生化学検査値及び血液学的検査値の異常値の発現割合は低く、臨床的に意味のある変化は認められなかった。 ・バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）について、ベースラインからの特筆すべき変化及びコホート間の差異は認められなかった。 ・心電図異常の発現割合は低く、また、発現割合はコホート間で同様であった。
有効性の結論	・抗AChR抗体陽性被験者を対象とした全エフガルチギモドコホートのWeek 3のMG-ADL総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、

	Cycle 1 で−5.1（0.34）、Cycle 2 で−5.4（0.38）、Cycle 3 で−5.5（0.40）、Cycle 4 で−6.3（0.51）、Cycle 5 で−6.1（0.53）、Cycle 6 で−7.1（0.92）、Cycle 7 で−8.9（1.19）であった。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者の 90%超に MG-ADL 総スコアのベースラインから 2 点以上の改善、50%超に 5 点以上の改善が、すべてのサイクルで認められた。 - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者でも同様の結果であった。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 6 サイクルの MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。 - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者でも同様の結果であった。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした QMG 総スコアの Week 3 のサイクルベースラインからの平均変化量（SE）は、Cycle 1 が−4.7（0.41）、Cycle 2 が−5.4（0.43）、Cycle 3 が−4.5（0.54）、Cycle 4 が−4.5（0.64）、Cycle 5 が−4.2（0.68）、Cycle 6 が−6.3（1.15）、Cycle 7 が−5.9（1.21）であった。 ・抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 6 サイクルの QMG 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。 - 全被験者でも同様の結果であった。
薬物動態／薬力学の結論	該当せず

AChR=アセチルコリン受容体; ADA=抗薬物抗体; AESI=特に注目すべき治験薬による治療下で発現した有害事象; ANCOVA=analysis of covariance; CI=信頼区間; C_{max}=最高血清中濃度; CMI=臨床的に意味のある改善; CTCAE=有害事象共通用語規準; C_{trough}=投与前血清中濃度; IgG(n)=免疫グロブリン G(n); IRR=infusion-related reactions; gMG=全身型重症筋無力症; MG=重症筋無力症; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15r=15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version); NSID=非ステロイド性免疫抑制剤; OR=オッズ比; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; PT=基本語; SAE=重篤な有害事象; SE=標準誤差; SOC=器官別大分類; TEAE=治験薬による治療下で発現した有害事象

2.7.3.7.　参考文献

Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-772.

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

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.

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

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. NY, NY: Lawrence Erlbaum Associates; 1977.

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.

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. Refractory myasthenia gravis – Patient burden and the need for new therapeutic targets. Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20. [2018a]

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.

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.

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.

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.

Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288.

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.

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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

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 8
2.7.4. 臨床的安全性の概要 11
2.7.4.1. 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1. 全身型重症筋無力症を申請適応とした臨床データパッケージ 11
2.7.4.1.1.2. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 16
2.7.4.1.1.3. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験 20
2.7.4.1.1.4. 統合解析 25
2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況 27
2.7.4.1.2.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 27
2.7.4.1.2.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験 29
2.7.4.1.2.3. 安全性統合データセット 29
2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.7.4.1.3.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 32
2.7.4.1.3.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験 33
2.7.4.1.3.3. 安全性統合データセット 33
2.7.4.2. TEAE 35
2.7.4.2.1. TEAE の解析 35
2.7.4.2.1.1. よく見られる TEAE 49
2.7.4.2.1.2. 死亡 82
2.7.4.2.1.3. その他の重篤な TEAE 82
2.7.4.2.1.4. その他の重要な TEAE 91
2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別 TEAE の解析 114
2.7.4.2.2. 叙述 117
2.7.4.3. 臨床検査値の評価 122
2.7.4.3.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 122
2.7.4.3.1.1. ARGX-113-1501 試験 122
2.7.4.3.1.2. ARGX-113-1702 試験 123
2.7.4.3.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験 123
2.7.4.3.2.1. ARGX-113-1602 試験 123
2.7.4.3.2.2. ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験 123
2.7.4.3.3. 安全性統合データセット 127
2.7.4.3.3.1. Pooling Block 1：gMG 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験 127

2.7.4.3.3.2. Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者 127
2.7.4.4. 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 129
2.7.4.4.1. バイタルサイン及び身体的所見 129
2.7.4.4.1.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 129
2.7.4.4.1.2. 全身型重症筋無力症患者 129
2.7.4.4.1.3. 安全性統合データセット 131
2.7.4.4.1.4. 心電図検査 131
2.7.4.4.1.5. 自殺傾向の評価 136
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 137
2.7.4.5.1. 内因性要因 137
2.7.4.5.1.1. 年齢 138
2.7.4.5.1.2. 性別 138
2.7.4.5.1.3. 人種 139
2.7.4.5.1.4. 体重が 120 kg を超える被験者 139
2.7.4.5.1.5. 抗 AChR 抗体陽性又は陰性 139
2.7.4.5.1.6. 肝・腎機能障害 139
2.7.4.5.1.7. 免疫原性 143
2.7.4.5.2. 外因性要因 143
2.7.4.5.2.1. 地理的地域 143
2.7.4.5.3. 日本人患者での安全性 146
2.7.4.5.3.1. 曝露状況 146
2.7.4.5.3.2. 人口統計学的特性及びその他の特性 147
2.7.4.5.3.3. TEAE 147
2.7.4.5.3.4. 臨床検査値及び心電図検査 149
2.7.4.5.3.5. まとめ 150
2.7.4.5.4. 薬物相互作用 150
2.7.4.5.4.1. ワクチン接種 150
2.7.4.5.5. 妊娠及び授乳時の使用 151
2.7.4.5.6. 過量投与 151
2.7.4.5.7. 薬物乱用 151
2.7.4.5.8. 離脱症状及び反跳現象 152
2.7.4.5.9. 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 152
2.7.4.6. 市販後データ 152
2.7.4.7. 付録 153

2.7.4.8.　参考文献.....187

表目次

表 2.7.4-1　エフガルチギモドの臨床的安全性を裏づける臨床試験一覧.....12
表 2.7.4-2　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験の安全性評価計画.....18
表 2.7.4-3　全身型重症筋無力症患者を対象とした試験の安全性評価計画.....21
表 2.7.4-4　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験のエフガルチギモドに対する全般的な曝露状況.....28
表 2.7.4-5　投与回数（Pooling Block 1、SAF）.....30
表 2.7.4-6　各サイクルの期間（Pooling Block 2、SAF）.....31
表 2.7.4-7　フォローアップ期間を含めた治療期間（Pooling Block 2、SAF）.....32
表 2.7.4-8　TEAE の概要（ARGX-113-1501 試験、SAF）.....36
表 2.7.4-9　TEAE の概要（ARGX-113-1702 試験、SAF）.....38
表 2.7.4-10　TEAE の概要（ARGX-113-1602 試験、SAF）.....38
表 2.7.4-11　TEAE の概要（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）.....40
表 2.7.4-12　TEAE の概要（Pooling Block 1、SAF）.....42
表 2.7.4-13　TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）.....44
表 2.7.4-14　全エフガルチギモド群の Cycle 別の TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）..45
表 2.7.4-15　6 サイクル以上投与された被験者コホートで報告された TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）.....46
表 2.7.4-16　7 サイクル以上投与された被験者コホートで報告された TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）.....47
表 2.7.4-17　2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1501 試験のパート 1－単回漸増投与、SAF）.....54
表 2.7.4-18　2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1501 試験のパート 2－反復漸増投与、SAF）.....55
表 2.7.4-19　治療群 A 及び D の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1702 試験、SAF）57
表 2.7.4-20　全体で 2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1602 試験、SAF）58
表 2.7.4-21　2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）.....60
表 2.7.4-22　エフガルチギモド群でプラセボ群より 2 名以上多くの被験者で発現した TEAE（Pooling Block 1、SAF）.....66
表 2.7.4-23　3 名以上の被験者で発現した TEAE（Pooling Block 2、SAF）.....69
表 2.7.4-24　3 名以上の被験者で発現した Cycle 別の TEAE（Pooling Block 2、SAF）.....72
表 2.7.4-25　3 名以上の被験者で発現した発現時期別の TEAE（3 ヵ月ごと）（Pooling Block 2、SAF）.....74
表 2.7.4-26　6 サイクル以上投与された被験者コホートにおいて、3 名以上で発現した TEAE（サイクル別）（Pooling Block 2、SAF）.....77

表 2.7.4-27　エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 3 名以上の被験者で発現した TEAE（Pooling Block 3、SAF）.....79
表 2.7.4-28　重篤な TEAE（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）.....84
表 2.7.4-29　Pooling Block 1、Pooling Block 2、及び Pooling Block 3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した重篤な TEAE（SAF）.....88
表 2.7.4-30　治験薬の投与中止に至った TEAE（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）.....93
表 2.7.4-31　Pooling Block 1、Pooling Block 2、及び Pooling Block 3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した、治験薬の投与中止に至った TEAE（SAF）.....96
表 2.7.4-32　AESI（Pooling Block 1、SAF）.....100
表 2.7.4-33　全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI（Pooling Block 2、SAF）.....103
表 2.7.4-34　全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI（最低 IgG 濃度カテゴリー別）（Pooling Block 2、SAF）.....106
表 2.7.4-35　全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI（併用された gMG 治療別）（Pooling Block 2、SAF）.....109
表 2.7.4-36　エフガルチギモド 10 mg/kg 群で報告された AESI（Pooling Block 3、SAF）.112
表 2.7.4-37　Pooling Block 1、Pooling Block 2、及び Pooling Block 3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した IRR（SAF）.....115
表 2.7.4-38　副作用（ARGX-113-1704 試験、SAF）.....117
表 2.7.4-39　重篤な TEAE、投与中止に至った事象、並びに CTCAE Grade 3 以上の AESI 及び IRR の叙述（臨床試験別）.....118
表 2.7.4-40　全サイクル中に報告された CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）.....125
表 2.7.4-41　CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（Pooling Block 1、SAF）.....127
表 2.7.4-42　全エフガルチギモド群で報告された CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（Pooling Block 2、SAF）.....128
表 2.7.4-43　心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）.....134
表 2.7.4-44　心電図検査異常（Cycle 1 の最悪値）（Pooling Block 1、SAF）.....135
表 2.7.4-45　全エフガルチギモド群の心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（Pooling Block 2、SAF）.....136
表 2.7.4-46　全エフガルチギモド群での全サイクル中の TEAE の概要（ベースラインの eGFR 別）（Pooling Block 2、SAF）.....142
表 2.7.4-47　地域別の TEAE 及び選択した器官別大分類の要約（Pooling Block 1、SAF）144
表 2.7.4-48　全エフガルチギモド群の TEAE 及び選択した器官別大分類の要約（Pooling Block 2、SAF）.....145
表 2.7.4-49　治験薬投与状況（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）.....146
表 2.7.4-50　TEAE の概要（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）.....147

表 2.7.4-51　死亡した被験者の一覧 153
表 2.7.4-52　試験別の死亡した被験者の一覧（ARGX-113-1705 試験） 157
表 2.7.4-53　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1501 試験） 157
表 2.7.4-54　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1704 試験） 158
表 2.7.4-55　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1705 試験） 159
表 2.7.4-56　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1603 試験） 162
表 2.7.4-57　治験薬投与状況（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF） 163
表 2.7.4-58　TEAE の概要（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF） 165
表 2.7.4-59　すべての TEAE（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF） 167
表 2.7.4-60　すべての TEAE（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF） 173
表 2.7.4-61　CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF） 182
表 2.7.4-62　CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF） 183
表 2.7.4-63　心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF） 184
表 2.7.4-64　心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF） 185

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
AE	adverse event	有害事象
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）
BMI	body mass index	－
bpm	beats per minute	1 分間の拍数
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	－
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
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
ECG	electrocardiogram	心電図検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Fc	fragment crystallized	－
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
IRR	infusion-related reaction	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IA	interim analysis	中間解析
IV	intravenous (ly)	静脈内
MAD	multiple ascending dose	反復漸増投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
ms	millisecond	ミリ秒
NSID	non-steroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
PB	pooling block	－
PB1	pooling block 1	－
PB2	pooling block 2	－
PB3	pooling block 3	－
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PHQ-9	Patient Health Questionnaire item 9	－
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QTcB	corrected QT interval by Bazett	Bazett の補正 QT
QTcF	corrected QT interval by Fredericia	Fridericia の補正 QT
ROW	rest of the world	その他の地域
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬による治療下で発現した有害事象

用語の定義

サイクル（統合解析並びに ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）

サイクルは、Cycle n（Cn）の治験薬初回投与日から Cycle n+1（Cn+1）の治験薬初回投与日までの期間と定義する。

例えば、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）までの期間である。

日本人被験者

日本人被験者とは以下を満たす被験者と定義した。これらに該当しない被験者は外国人と表記する：

- 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

全被験者

「全被験者」とは、抗アセチルコリン受容体抗体（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集団を指す。

- **ARGX-113-1704 試験**：「全被験者」とは抗 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集団を指す。
- **ARGX-113-1705 試験**：治験総括報告書（CSR）（第 2 回中間報告）及び臨床概要の試験結果で使用される「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。
- **Pooling block 2**：「全被験者」とは抗 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集団を指す。

Pooling Block

- **Pooling block 1**（PB1）：全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験の 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-113-1603 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 又は免疫性血小板減少症（ITP）患者

2.7.4.　臨床的安全性の概要

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1.　全身型重症筋無力症を申請適応とした臨床データパッケージ

全身型重症筋無力症（gMG）を申請適応（Module 2.5, Section 2.5.1.4）とした本申請の臨床データパッケージは、健康成人被験者、gMG 患者、及び免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象としてエフガルチギモドを評価した臨床試験で構成される（Module 2.5, Section 2.5.1.5）。

エフガルチギモドの臨床的安全性を裏づける臨床試験一覧を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　エフガルチギモドの臨床的安全性を裏づける臨床試験一覧

相	実施地域	試験番号／状況	対象被験者	試験デザイン	被験者数（名）	用法用量	評価／参考資料
健康被験者を対象とした試験							
1	ベルギー（単一施設）	ARGX-113-1501／完了	健康成人	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ群：10 エフガルチギモド群：20	SAD：エフガルチギモド 0.2、2.0、10、25、50 mg/kg 又はプラセボを 2 時間かけて単回静脈内投与	評価資料
					プラセボ群：8 エフガルチギモド群：24	MAD：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、2 時間かけて静脈内投与、 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、2 時間かけて静脈内投与、 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、2 時間かけて静脈内投与	
1	オランダ（単一施設）	ARGX-113-1702／完了	健康成人	ランダム化、非盲検、並行群間比較	40 （治療群 A：8 治療群 B：8 治療群 C：16 治療群 D：8）	治療群 A：エフガルチギモド 10 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与 治療群 B*：エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与 治療群 C*：1 日目及び 4 日目にエフガルチギモド 20 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与後、エフガルチギモド 300 mg を 7 日に 1 回、8 回皮下投与 治療群 D：エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、4 回、1 時間かけて静脈内投与	参考資料

相	実施地域	試験番号／状況	対象被験者	試験デザイン	被験者数（名）	用法用量	評価／参考資料
全身型重症筋無力症患者を対象とした試験							
2	欧州、米国、カナダ	ARGX-113-1602／完了	gMG	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ群：12 エフガルチギモド群：12	エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回 4 回、2 時間かけて静脈内投与	評価資料
3	欧州、米国、カナダ、ロシア、日本	ARGX-113-1704／完了	gMG	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	プラセボ群：83 エフガルチギモド群：84	-エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、1 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする - 臨床効果に基づき、週 1 回 4 回投与する次の再治療サイクルを開始	評価資料
3	欧州、米国、カナダ、ロシア、日本	ARGX-113-1705／進行中	gMG	非盲検、単群	139 ［新たにエフガルチギモドの投与を受けた（ARGX-113-1704 試験ではプラセボが投与されていた）被験者：66、 ARGX-113-1704 試験ですでにエフガルチギモドを投与されていた被験者： 73］	-エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、1 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする -臨床効果に基づき、週 1 回 4 回投与する次の再治療サイクルを開始	評価資料
その他の適応症での試験							
2	欧州	ARGX-113-1603／完了	一次性 ITP	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照期、及び非盲検期	二重盲検比較期：38 （プラセボ群：12 エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：13） 非盲検投与期：12 （プラセボ群：4 エフガルチギモド 5 mg/kg 群：2 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：6）	二重盲検比較期：エフガルチギモド 5 mg/kg 又は 10 mg/kg 若しくはプラセボを 2 時間かけて週 1 回、4 回静脈内投与 非盲検投与期：エフガルチギモド 10 mg/kg を 2 時間かけて、週 1 回、4 回静脈内投与	参考資料

gMG=全身型重症筋無力症；ITP=免疫性血小板減少症；MAD=反復漸増投与；SAD=単回漸増投与；TEAE=治験薬による治療下で発現した有害事象
*: ARGX-113-1702 試験では、治療群 B（エフガルチギモド 10 mg/kg 皮下投与）の 8 名、治療群 C（エフガルチギモド 20 mg/kg 静脈内投与後、エフガルチギモド 300 mg を皮下投与された被験者）の 16 名の安全性データは、本試験期間中に発現した 1 件の重篤な TEAE の安全性に関する叙述を除き、本概要に記載していない。

本項は、エフガルチギモドを静脈内投与したときの臨床安全性データベースのうち、以下の臨床試験の安全性評価結果に基づき記載した：

- 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験（完了）
  - ARGX-113-1501 試験（Section 2.7.4.1.1.2）
  - ARGX-113-1702 試験（Section 2.7.4.1.1.2）
- gMG 成人患者を対象とした臨床試験 3 試験
  - ARGX-113-1602 試験（完了）（Section 2.7.4.1.1.3）
  - ARGX-113-1704 試験（主要試験、完了）（Section 2.7.4.1.1.3）
  - ARGX-113-1705 試験（先行の ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験、実施中）（Section 2.7.4.1.1.3）

    本申請には、ARGX-113-1705 試験について、2 回の中間解析のデータが含まれている。1 回目の中間解析は、2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日までに得られた試験データを用いて実施した。このデータには、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に継続投与試験に組み入れられた被験者のデータが含まれた。2 回目の中間解析は、2020 年 10 月 8 日をデータカットオフ日までに得られた試験データを用いて実施した。このデータには、データカットオフ日までにエフガルチギモドの投与を受けたすべての被験者が含まれた。提示した安全性データは、2 回目の中間解析結果に基づいている。
- 一次性 ITP 成人患者を対象とした試験（補助的データ）1 試験（完了）
  - ARGX-113-1603 試験（Module 5.3.5.4, ARGX-113-1603 CSR）

    ARGX-113-1603 試験でエフガルチギモド 10 mg/kg を投与された 17 名のデータは pooling block 3（PB3；Section 2.7.4.1.1.4.3）のエフガルチギモド 10 mg/kg 群に含まれている。二重盲検比較期に参加した 17 名のうち、13 名はエフガルチギモド 10 mg/kg 群、4 名はプラセボ群で、その後、非盲検投与期に移行し、1 サイクル以上のエフガルチギモド 10 mg/kg を投与された。また、二重盲検比較期にエフガルチギモド 5 mg/kg 群であった 13 名のデータは、PB3 のエフガルチギモドのその他の用量群に含まれている。各試験の安全性解析対象集団を Module 5.3.5.3, Table 14.1.1.3.1 に示す。

第 II 相試験及び第 III 相試験の安全性データの全体像を示すため、安全性データベースを以下の 3 つの Pooling Block（PB）に基づいて評価し、本項で概説する：

- 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」（ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験の Cycle 1）（Section 2.7.4.1.1.4.1）。
- Pooling block 2（PB2）：「エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者」（ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験）（Section 2.7.4.1.1.4.2）。
- Pooling block 3（PB3）：「エフガルチギモドを投与したすべての gMG 又は ITP 患者」（ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1603 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験）（Section 2.7.4.1.1.4.3）。

すべての試験で、報告された有害事象（AE）は、データベースロック時のバージョンの ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用してプライマリー器官別大分類（SOC）及び基本語

（PT）によりコード化し、重篤度、重症度、治験薬投与中止の有無、治験責任医師による治験薬との因果関係別に示した。

統合解析では、MedDRA version 23.0 を用いて AE を SOC 及び PT によりコード化した。治験薬の初回投与後に発現した有害事象を、治験薬による治療下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。安全性解析は PT レベルで実施し、表示した。表は SOC ごとに構成したが、PT の提示順については規定していない。特に指定がない限り、本概要ではすべての有害事象は TEAE として表示し、TEAE は PT で示した。第 I 相試験の安全性評価項目を表 2.7.4-2、gMG 患者を対象とした試験の安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示す。

すべての試験で、重篤な有害事象（SAE）は以下のように定義した。

SAE とは、（治験薬との関連性の有無にかかわらず）治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他、上記のいずれの基準にも該当しない医学的に重要な事象

2.7.4.1.1.2. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.1.1.2.1. ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

健康成人被験者を対象とした第 I 相試験（ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験）の試験計画の概要を Module 2.5, Section 2.5.1.5.1 に示す。

ARGX-113-1501 試験の安全性解析対象集団は以下のパート 1 及びパート 2 の被験者により構成された：

パート 1 は単回漸増投与（SAD）の以下の用量レベルにより構成された：

- 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

計 30 名の被験者をこれらの用量コホートに 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 2 時間かけて静脈内投与した。

パート 2 は反復漸増投与（MAD）の以下の用量レベルにより構成された：

- 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

計 32 名の被験者をこれらの用量コホートに 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、Day 1 から 2 時間かけて静脈内投与を開始した。なお、コホート 7 の被験者 1 名がエフガルチギモドの 1 回投与後に同意を撤回した。また、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 TEAE である過換気が発現したため、コホート 8 の投与が中止された（Section 2.7.4.2.1.3.1.1）。発現時、コホート 8 の被験者は治験薬投与を 1 回（1 名がプラセボ、3 名がエフガルチギモド）又は 2 回（1 名がプラセボ、3 名がエフガルチギモド）受けていた。

ARGX-113-1702 試験の安全性解析対象集団は、治療群 A（エフガルチギモド 10 mg/kg の単回投与）の 8 名及び治療群 D（エフガルチギモド 10 mg/kg 7 日に 1 回、4 回投与）の 8 名、計 16 名で構成された。なお、エフガルチギモド皮下投与製剤は本申請の対象ではないことから、本試験のデータのうち、エフガルチギモド 10 mg/kg の静脈内投与のデータのみを使用した（Module 2.5, Section 2.5.1.5.1）。治療群 B（エフガルチギモド 10 mg/kg 単回皮下投与）の 8 名及び治療群 C（エフガルチギモド 20 mg/kg 静脈内投与後、エフガルチギモド 300 mg 皮下投与）の 16 名の被験者の安全性データは、試験期間中に発現した 1 件の重篤な TEAE の叙述（表 2.7.4-39）を除き、提示していない。

本申請に含まれる第 I 相試験全体で、エフガルチギモドの投与を受けた被験者は 60 名、プラセボの投与を受けた被験者は 18 名であった。

第 I 相試験の安全性評価計画を表 2.7.4-2 に示す。詳細については、個々の治験総括報告書（CSR）に示した：

- Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR
- Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR

表 2.7.4-2　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験の安全性評価計画

<table>
<tr><th></th><th colspan="4">ARGX-113-1501 試験</th><th>ARGX-113-1702 試験</th></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td colspan="4">二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験</td><td>非盲検、並行群間試験</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td colspan="4">SAD：57 日間
MAD：107 日間</td><td>治療群 A：11 週間
治療群 D：14 週間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬及び用量</td><td colspan="2">SAD：
プラセボ又は
エフガルチギモド</td><td colspan="2">MAD：
プラセボ又は
エフガルチギモド</td><td rowspan="2">治療群 A：エフガルチギモド 10 mg/kg を 2 時間かけて単回投与
治療群 D：エフガルチギモド 10 mg/kg を 1 時間かけて、7 日に 1 回、4 回投与</td></tr>
<tr><td><u>コホート</u>
1
2
3
4
5</td><td><u>SAD</u>
0.2 mg/kg
2.0 mg/kg
10 mg/kg
25 mg/kg
50 mg/kg</td><td><u>コホート</u>
7
8
9
10</td><td><u>MAD</u>
10 mg/kg q4d ×6
25 mg/kg q7d ×4
10 mg/kg q7d ×4
25 mg/kg q7d ×4</td></tr>
<tr><td>試験対象集団</td><td colspan="4">健康成人被験者</td><td>健康成人男性被験者</td></tr>
<tr><td>安全性解析集団の定義</td><td colspan="4">ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</td><td>試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</td></tr>
<tr><td>TEAE の定義</td><td colspan="4">治験薬の初回投与時、又は投与後に発現した全有害事象</td><td>治験薬投与と時間的に関連した有害事象（治験薬との因果関係の有無を問わない）</td></tr>
<tr><td>有害事象の記録</td><td colspan="4">有害事象は、同意説明文書の署名から最終フォローアップ来院まで記録することとした</td><td>同意説明文書に署名後、試験終了時までに生じたすべての有害事象</td></tr>
<tr><td>MedDRA バージョン</td><td colspan="4">18.1</td><td>20.1</td></tr>
<tr><td>CTCAE バージョン</td><td colspan="4">4.0、臨床検査値異常のみ適用</td><td>適用せず</td></tr>
<tr><td>有害事象の CTCAE Grade</td><td colspan="4">軽度、中等度、又は高度</td><td>軽度、中等度、又は高度</td></tr>
<tr><td>有害事象の因果関係</td><td colspan="4">• 関連あり：certainly、probably、possibly、又は missing</td><td>• 関連あり：certain、probable/likely、possible、又は missing</td></tr>
</table>

	ARGX-113-1501 試験	**ARGX-113-1702 試験**
	• 関連なし：unlikely 又は unrelated	• 関連なし：unlikely 又は unrelated
特に注目すべき TEAE（AESI）	定義せず	定義せず
臨床検査測定単位	SI	Standard numeric
バイタルサインパラメータ	脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧	身長、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温
心電図パラメータ	• 心拍数（bpm） • PR 間隔（ms） • QRS 間隔（ms） • QT 間隔 • QTcF 間隔（ms） • QTcB 間隔（QTcF を主とする）（ms）	• 心拍数（bpm） • PR 間隔（ms） • RR（データから算出）間隔（ms） • QRS 間隔（ms） • QT 間隔（ms） • QTcB 間隔（データから算出）（ms） • QTcF 間隔（ms） • 心電図評価
QTcF 間隔延長カテゴリー	>450、>480、>500 ms	規定せず
ベースラインからの QTcF 間隔の変化量カテゴリー	>30 及び>60 ms の延長	規定せず
infusion-related reaction（IRR）の解析	なし	なし
エフガルチギモドに対する免疫原性	抗薬物抗体 [a]	抗薬物抗体 [a]

Source：Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR 及び Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR

bpm=1 分当たりの拍数；BMI=body mass index；CTCAE=有害事象共通用語規準；MAD=反復漸増投与；MedDRA=ICH 国際医薬用語集；ms=ミリ秒；q4d=4 日に 1 回；q7d=7 日に 1 回；SAD=単回漸増投与；SI=国際単位系；TEAE=治験薬による治療下で発現した有害事象

[a] ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験で、抗薬物抗体サンプルは 3 段階の段階的方法（スクリーニング、確認、抗体価アッセイ）により分析した。

2.7.4.1.1.3. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

2.7.4.1.1.3.1. ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験

gMG を対象とした ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験の試験計画の概要を Module 2.5, Section 2.5.1.5.2 に記載した。

これらの試験の安全性解析対象集団は以下により構成された：

- ARGX-113-1602 試験は、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 12 名及びプラセボ群 12 名、合計 24 名
- ARGX-113-1704 試験は、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 84 名及びプラセボ群 83 名、合計 167 名
- ARGX-113-1705 試験は 139 名であり、すべての被験者がエフガルチギモド 10 mg/kg を投与された。このうち、新たにエフガルチギモドを投与された被験者（ARGX-113-1704 試験でプラセボ群）は 66 名、既にエフガルチギモド投与を受けていた被験者（ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド群）は 73 名。

ARGX-113-1705 試験では、先行の ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドを投与された被験者は「エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート」と表示し、ARGX-113-1704 試験でプラセボを投与された被験者は「プラセボーエフガルチギモドコホート」と表示する。これら 2 つのコホート間の安全性プロファイルの比較は、試験デザイン等の影響を受ける可能性がある。例えば、ARGX-113-1705 試験は、長期の全般的な安全性及び有効性データを収集するためにデザインされたものであり、治験薬投与による影響を早期のサイクルとその後のサイクルとで比較するためにデザインされたものではなかった。結果の多くはコホート別及び全エフガルチギモドコホート（すなわち、両コホートを合わせた集団）の集計を提示しているが、治験薬投与による影響を早期のサイクルとその後のサイクルとで比較するものではないことに注意が必要である。ARGX-113-1705 試験の非盲検データと ARGX-113-1704 試験のプラセボ対照データを合わせて、サイクル別、サイクルコホート別、時間別に評価することがより適切な解析であり、本文書ではこれらを記載している。

gMG 患者を対象とした試験の安全性評価計画を表 2.7.4-3 に示す。試験の詳細については、それぞれの CSR に記載した：

- Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR
- Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR
- ARGX-113-1705 CSR の中間解析 1 及び 2：本文書に示した安全性データは 2 回目の中間解析に基づく
    - Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1：2020 年 4 月 6 日のカットオフ日までに得られた試験データについて 1 回目の中間解析を実施し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以前に継続投与試験に組み入れられた被験者を含めた
    - Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2：2020 年 10 月 8 日のカットオフ日までに得られた試験データについて 2 回目の中間解析を実施した

表 2.7.4-3　全身型重症筋無力症患者を対象とした試験の安全性評価計画

	ARGX-113-1602 試験	**ARGX-113-1704 試験**	**ARGX-113-1705 試験**
試験相	第 II 相	第 III 相	第 III 相
試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同試験	ARGX-113-1704 試験の非盲検継続、多施設共同、国際共同試験
試験期間	11 週間	2 週間のスクリーニング期間を含め、最長 28 週間	パート A：1 年間（第 1 回及び第 2 回中間解析） パート B[e]：最長 2 年間（第 2 回中間解析のみ）
治験薬及び用量	－エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボ －週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、2 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする	－エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボ －週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、1 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする －臨床効果に基づき、週 1 回 4 回投与する次の再治療サイクルを開始	－エフガルチギモド 10 mg/kg －週 1 回 4 回（7 日ごとに 4 回）、1 時間かけて静脈内投与を 1 サイクルとする －臨床効果に基づき、週 1 回 4 回投与する次の再治療サイクルを開始
評価対象被験者	- エフガルチギモド群 - プラセボ群	- エフガルチギモド群 - プラセボ群	- エフガルチギモド－エフガルチギモドコホート[a] - プラセボ－エフガルチギモドコホート[b] -全エフガルチギモドコホート[c]
最長投与サイクル	1	3[d]	約 7 サイクル（パート A）[d] パート B では必要に応じたサイクル数[e]

	ARGX-113-1602 試験	**ARGX-113-1704 試験**	**ARGX-113-1705 試験**
試験対象集団			
ベースライン MG-ADL 総スコア	≥5	≥5	該当せず
ベースラインの抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体発現状況	抗 AChR 抗体陽性のみ	抗 AChR 抗体陽性又は陰性	抗 AChR 抗体陽性又は陰性
安全性解析集団の定義 [f]	ランダム化され、治験薬を 1 回以上（一部でも）投与されたすべての被験者	治験薬を 1 回以上（一部でも）投与されたすべての被験者	治験薬を 1 回以上（一部でも）投与されたすべての被験者
TEAE の定義	治験薬の初回投与後に発現した、又は重症度の悪化が見られた有害事象	治験薬の初回投与時、又は投与後に発現した有害事象	エフガルチギモドの初回投与時、又は投与後に発現した有害事象
有害事象の記録	被験者が同意説明文書に署名した時点から被験者と最後に連絡をとるまで、治験期間中に観察されたすべての有害事象を記録する。	被験者が同意説明文書に署名した時点から被験者と最後に連絡をとるまで、治験期間中に観察されたすべての有害事象を記録する。	被験者が同意説明文書に署名した時点から被験者と最後に連絡をとるまで、治験期間中に観察されたすべての有害事象を記録する。
MedDRA バージョン	19.1	23.0	23.0
CTCAE バージョン	4.03	5.0	5.0
有害事象の CTCAE Grade	CTCAE Grades 1–5	CTCAE Grades 1–5	CTCAE Grades 1–5
有害事象の因果関係	• 関連あり：related、probably related、possibly related、又は missing • 関連なし：unlikely related 又は unrelated	• 関連あり：related、probably related、possibly related 又は missing • 関連なし：not related、unlikely related、又は not applicable	• 関連あり：related、probably related、possibly related 又は missing • 関連なし：not related、unlikely related、又は not applicable

	ARGX-113-1602 試験	**ARGX-113-1704 試験**	**ARGX-113-1705 試験**
特に注目すべき TEAE（AESI）	定義せず	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE すべて	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE すべて
臨床検査測定単位	SI	SI	SI
バイタルサインパラメータ	• 心拍数（bpm） • 収縮期／拡張期血圧（mmHg） • 口腔体温（°C） • 体重（kg）	• 脈拍数（bpm） • 仰臥位収縮期／拡張期血圧（mmHg） • 体温（ºC） • 体重（kg）	• 脈拍数（bpm） • 仰臥位収縮期／拡張期血圧（mmHg） • 体温（ºC） • 体重（kg）
心電図パラメータ	• 心拍数（bpm） • PR 間隔（ms） • QRS 間隔（ms） • QT 間隔（ms） • QTcF 間隔（ms）	• 心拍数（bpm） • QRS 間隔（ms） • PR 間隔（ms） • QT 間隔（ms） • QTcF 間隔（ms） • QTcB 間隔（ms）	• 心拍数（bpm） • QRS 間隔（ms） • PR 間隔（ms） • QT 間隔（ms） • QTcF 間隔（ms） • QTcB 間隔（ms）
QTcF 間隔延長カテゴリー[g,h]	≥450 ms、≥480 ms、又は≥500 ms	• ≤450 ms（正常） • >450 - 480 ms • >480 - 500 ms • >500 ms	• ≤450 ms（正常） • >450 - 480 ms • >480 - 500 ms • >500 ms
ベースラインからの QTcF 間隔の変化量カテゴリー[g]	>30 ms 又は>60 ms	• ≤30 ms（正常） • >30 - 60 ms • >60 ms	• ≤30 ms（正常） • >30 - 60 ms • >60 ms
自殺傾向の評価[i]	PHQ-9	PHQ-9	PHQ-9
infusion-related reaction（IRR）の解析	なし	あり	あり

	ARGX-113-1602 試験	ARGX-113-1704 試験	ARGX-113-1705 試験
免疫原性評価	抗薬物抗体 [j]	抗薬物抗体 [k]	抗薬物抗体 [k]

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2

bpm=1 分当たりの回数；CTCAE=有害事象共通用語規準；MedDRA= ICH 国際医薬用語集；MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living；ms=ミリ秒； PHQ-9=Patient Health Questionnaire item 9； SOC=器官別大分類；SI=国際単位系；TEAE=治験薬による治療下で発現した有害事象

注：ARGX-113-1603 試験（中間解析及び最終 CSR）の安全性データのコード化に使用した MedDRA のバージョンは 19.1 であった。

[a] ARGX-113-1705 試験の、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートは、先行の ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド投与を受け、継続投与試験の ARGX-113-1705 試験でもエフガルチギモド投与を受けた被験者とする。

[b] ARGX-113-1705 試験のプラセボーエフガルチギモドコホートは、先行の ARGX-113-1704 試験でプラセボ投与を受け、継続投与試験の ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモド投与を受けた被験者とする。

[c] ARGX-113-1705 試験で全エフガルチギモドコホートは、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートの合計とする。

[d] 以下の基準を満たした場合には、新たなエフガルチギモド投与サイクルの開始を可能とした：（1）MG-ADL 総スコアが 5 点以上で、眼以外の症状によるスコアが総スコアの 50%を超える、及び（2）サイクルベースラインと比較して MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満［ARGX-113-1704 試験の MG-ADL レスポンダー及び ARGX-113-1705 試験のすべての被験者が対象、ARGX-113-1705 試験の Cycle 1 では、前サイクル（ARGX-113-1704 試験中）のベースラインとの比較］。

[e] パート B は、上市又は expanded access program を通じてエフガルチギモドが入手できるまでの継続提供を目的に、治験実施計画書改訂（Version 3.0）により追加した。パート B では、以下の基準をすべて満たした場合、次のサイクルを開始した：（1）前サイクルの治療期を完了した（すなわち、Visit 4 の後）、（2）エフガルチギモドによる治療が被験者の最善の利益となると治験責任医師が判断した、（3）エフガルチギモドの最終投与から 4 週間（1 暦月）以上が経過した。

[f] ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験では、安全性解析は安全性解析集団で実施した。

[g] ARGX-113-1602 試験では、QT 及び QTcF 間隔の両方について、間隔延長及びベースラインからの変化量のカテゴリー評価を実施した。

[h] ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験では、QTcB 及び QTcF 間隔の両方について、間隔延長及びベースラインからの変化量のカテゴリー評価を実施した。

[i] 自殺傾向の評価は、PHQ-9 の以下の質問を被験者に具体的に尋ねて実施した：「Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way?」

[j] ARGX-113-1602 試験の抗薬物抗体サンプルは 3 段階の段階的方法（スクリーニング、確認、抗体価アッセイ）により分析した。

[k] ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の抗薬物抗体サンプルは 3 段階の段階的方法（スクリーニング、確認、抗体価アッセイ）により分析した。抗薬物抗体陽性と確認されたサンプルは中和抗体に関する分析を行った。

2.7.4.1.1.4.　統合解析

gMG を適応症とした申請のため、エフガルチギモドの安全性データは 3 つの Pooling Block（PB）で統合解析を実施し、以下に記載した。統合解析は 2 つの異なるデータセットで行った。

- PB1：ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験
- PB2：ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験（2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日までのデータ、すなわち ARGX-113-1705 試験の 2 回目の中間解析に用いたデータ）を用いた。
- PB3：ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1603 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験（2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日までのデータ）を用いた。

PB の安全性データの統合解析の詳細は、2 つの Integrated Summary of Safety（ISS）の統計解析計画書（SAP）に記載されている。すなわち、PB1 の安全性解析（Section 2.7.4.1.1.4.1）には ISS SAP の第 1.0 版（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS SAP V1.0）を用い、PB2（Section 2.7.4.1.1.4.2）及び PB3（Section 2.7.4.1.1.4.3）の安全性解析には ISS SAP の第 2.0 版（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS SAP V2.0）を用いた。統合解析の解析結果を Module 5.3.5.3 に示す（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS）。

薬力学（PD）データは、すべての PB で第 1 回中間解析（2020 年 4 月 6 日カットオフ）のデータを用いた。第 2 回中間解析（2020 年 10 月 08 日カットオフ）では PD データは得られていない。

免疫原性データは、第 1 回中間解析（2020 年 4 月 6 日カットオフ）のデータを用いた。第 2 回中間解析（2020 年 10 月 8 日カットオフ）では抗薬物抗体（ADA）データは得られていない。ADA に関する統合解析結果の詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI; Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI）に記載した。

2.7.4.1.1.4.1.　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 には、二重盲検、プラセボ対照試験の ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験（Cycle 1 のみ）の抗 AChR 抗体陽性及び陰性の被験者が含まれる。この統合では、Cycle 1 のエフガルチギモドの安全性をプラセボと比較することを目的とした。エフガルチギモド 10 mg/kg 群のデータを統合し、プラセボ群の統合データと比較した。ARGX-113-1602 試験の投与が 1 サイクルのみであったため、これに合わせて、ARGX-113-1704 試験の Cycle 1 のデータのみを使用した。さらに、以下の因子について、部分集団解析を実施した：

- 年齢：18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上
- 性別：男性／女性
- 人種：白人／アジア人／その他
- 地域：米国／日本／その他の地域（ROW）

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

PB2 には、ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモド 10 mg/kg を投与したすべての gMG 患者のデータ、並びに ARGX-113-1705 試験の 2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日までのデータが含まれる。PB2 には、被験者がエフガルチギモドを投与されている間に観察／収集された安全性データのみが含まれ、プラセボを投与されている間に観察されたデータは含めていない。

ARGX-113-1602 試験及び ARGX-113-1704 試験のデータを統合し、非盲検継続投与試験の ARGX-113-1705 試験のデータは先行の ARGX-113-1704 試験と併せて使用した。この統合は、各サイクルのエフガルチギモドデータの量を最大化するために実施し、同じサイクル数以上の投与を受けた被験者で更なる結果の分析が可能となる。

この解析は試験を問わずサイクル別に実施した（Cycle 1 でのデータは ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験から入手し、Cycle 2 以降のデータは ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験から入手した）。この統合データにより、縦断的な安全性データの評価及び 3 ヵ月ごとのエフガルチギモド投与期間別（すなわち、0～3 ヵ月、4～6 ヵ月、10～12 ヵ月、13～15 ヵ月、16～18 ヵ月、及び 19～21 ヵ月）の評価が可能となった。

統計解析結果は、以下に定義したエフガルチギモド群、プラセボーエフガルチギモド群、及び全エフガルチギモド群で示した：

- エフガルチギモド群とは、ARGX-113-1602 試験でエフガルチギモド投与を受けた被験者並びに、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドを投与された被験者を指す。なお、ARGX-113-1705 試験の単独の集計及び CSR では、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートと記載した。
- プラセボーエフガルチギモド群とは、先行の ARGX-113-1704 試験でプラセボを投与され、継続投与試験の ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドを投与された被験者を指す。なお、ARGX-113-1705 試験の CSR では、このグループはプラセボーエフガルチギモドコホートと記載した。
- 全エフガルチギモド群とは、エフガルチギモド群とプラセボーエフガルチギモド群の合計である。

全被験者は、抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者の両方を含む。明記されていない限り、本文書の概要には全被験者の安全性データについて記載した。

また、以下の因子について、部分集団解析を実施した：

- 年齢：18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上
- 性別：男性／女性
- 人種：白人／アジア人／その他
- 地域：米国／日本／ROW
- 抗 AChR 抗体発現状況：陽性／陰性
- ベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）カテゴリー：正常、軽度腎機能障害、中等度腎機能障害（腎機能障害の各カテゴリーの eGFR 値については Section 2.7.4.5.1.6.2 を参照）

2.7.4.1.1.4.3.　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 には、第 II 相試験又は第 III 相試験でエフガルチギモドを投与したすべての被験者が含まれ、ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1603 試験、及び ARGX-113-1704 試験のすべての安全性データ及び 2020 年 10 月 8 日のデータカットオフまでの ARGX-113-1705 試験のデータが含まれる。エフガルチギモドを投与した被験者のデータを統合し、投与量別に「エフガルチギモド 10 mg/kg 群」及び「すべての用量（すなわち、5 又は 10 mg/kg）のエフガルチギモド群」に示した。PB3 には、被験者がエフガルチギモドを投与されている間に観察／収集された安全性データのみが含まれ、プラセボを投与されている間に観察されたデータは含めてい

ない。ARGX-113-1603 試験については、二重盲検比較期及び非盲検投与期のすべての投与サイクルのデータを含めたが、二重盲検比較期でエフガルチギモド 5 mg/kg を投与した被験者のデータは、非盲検投与期に移行したかどうかに関わらず、「すべての用量のエフガルチギモド群」に含めた。

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.1.2.1.1.　ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1501 試験では、パート 1（SAD）に登録された 30 名（100%）すべての被験者が試験を完了した。パート 2（MAD）の被験者 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。コホート 8 は、エフガルチギモド 25 mg/kg を 1 回投与された被験者に重篤な TEAE の過換気（Section 2.7.4.2.1.3.1 及び表 2.7.4-39）が認められたため中止された。

ARGX-113-1702 試験では、治療群 A（Day 1 にエフガルチギモド 10 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与）及び治療群 D（エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、計 4 回、1 時間かけて静脈内投与）の 16 名（100%）すべての被験者が試験を完了した。

ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験のエフガルチギモドの用量、投与経路、及び用法を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験のエフガルチギモドに対する全般的な曝露状況

試験番号／対象集団	用量（投与時間）	用法（合計投与回数）	投与経路	被験者数
ARGX-113-1501／成人男性被験者及び妊娠する可能性のない成人女性被験者	コホート 1：0.2 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	単回投与（1 回）	静脈内	4
	コホート 2：2.0 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	単回投与（1 回）		4
	コホート 3：10 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	単回投与（1 回）		4
	コホート 4：25 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	単回投与（1 回）		4
	コホート 5：50 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	単回投与（1 回）		4
	コホート 7：10 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	4 日に 1 回投与（6 回）		6
	コホート 8[a]：25 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	7 日に 1 回投与（1 回）		3
	コホート 8[a]：25 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	7 日に 1 回投与（2 回）		3
	コホート 9：10 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	7 日に 1 回投与（4 回）		6
	コホート 10：25 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	7 日に 1 回投与（4 回）		6
ARGX-113-1702／成人男性被験者	治療群 A：10 mg/kg ×1 回静脈内投与（2 時間）	単回投与（1 回）	静脈内	8
	治療群 D：10 mg/kg ×1 回静脈内投与（1 時間）	7 日に 1 回投与（4 回）		8
合計被験者数				60

Source：Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Appendix 16.2.4, Listing 16.2.2.7 及び Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Appendix 16.2, Listings 16.2.5.1, 16.2.5.2, 16.2.5.9, 16.2.5.10

[a] 本来のコホート 8 の投与（エフガルチギモド 25 mg/kg 又はプラセボ 7 日に 1 回投与）は、このコホートの被験者で治験薬の 1 回投与後に発現した重篤な TEAE の過換気のため中止された。この重篤な TEAE の詳細については Section 2.7.4.2.1.3.1 及び表 2.7.4-39 に示した。そのため、コホート 8 の被験者の治験薬投与回数は 1 回（1 名がプラセボ群、3 名がエフガルチギモド群）又は 2 回（1 名がプラセボ群、3 名がエフガルチギモド群）であった。この重篤な TEAE は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、治験実施計画書を改訂して、新規のコホート（コホート 10）を開始した。

2.7.4.1.2.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

2.7.4.1.2.2.1. ARGX-113-1602 試験

すべての被験者が 3 週間の投与期間を完了し、フォローアップ期間は 2 週間以上であった。24 名のすべての被験者が各来院日（Visit 1、3、5、及び 7）に投与を受けた。エフガルチギモド群の被験者 1 名（8.3%）が、有効性の欠如により Visit 10（Week 2 フォローアップ来院、最終投与の 14 日後）の 6 日後、試験を早期に中止した。

1 名の被験者（8.3%）は、治験実施計画書で規定された用量より 10%高用量のエフガルチギモドを各来院日（Visit 1、3、5、及び 7）に投与されていた（Section 2.7.4.5.6）。

2.7.4.1.2.2.2. ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1704 試験では、合計 167 名の被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた。試験期間（すなわち初回投与から試験終了までの期間）の平均値［標準偏差（SD）］は治療群間で同様で、エフガルチギモド群で 151.5（22.4）日、プラセボ群で 151.7（29.6）日であった。両群の被験者ともに、治験薬の最大投与サイクル数は 3 サイクルであった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で投与サイクル数に偏りはなかった（それぞれ 21 名対 26 名が 1 サイクル、56 名対 54 名が 2 サイクル、7 名対 3 名が 3 サイクル投与を受けた）。エフガルチギモド群及びプラセボ群のサイクルの期間の平均値（SD）は、Cycle 1 はそれぞれ 94.4（38.79）日及び 98.4（46.11）日、Cycle 2 は 71.4（9.85）日及び 75.5（14.50）日、Cycle 3 は 53.7（17.45）日及び 62.0（1.73）日であった。

ARGX-113-1705 試験では、2020 年 10 月 8 日の中間データカットオフ日までに、先行する ARGX-113-1704 試験から移行した 139 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。これらの被験者のうち、73 名は ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドが投与され、残りの 66 名はプラセボが投与されていた。先行試験である ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートと記載し、プラセボの投与を受けた被験者はプラセボーエフガルチギモドコホートと記載する。

ARGX-113-1705 試験では、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で完了したサイクルは最長 8 サイクルであった。各サイクルの被験者数は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であった。全エフガルチギモドコホートのフォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（SD）は 268.4（88.86）日であり、観察期間は 102.14 被験者・年となった（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.1.1.7）。サイクルの期間の平均値（SD）は、Cycle 1 で 77.9（39.53）日、Cycle 2 で 69.7（29.75）日、Cycle 3 で 60.4（21.62）日、Cycle 4 で 60.6（19.07）日、Cycle 5 で 58.4（13.39）日、Cycle 6 で 54.1（9.59）日、Cycle 7 で 52.2（3.41）日、Cycle 8 で 53.5（4.95）日であった（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.1.1.5.3）。本試験でフォローアップ期間を含めた治療期間は、6 ヵ月以上が 123 名（88.5%）、12 ヵ月以上 18 ヵ月未満が 32 名（23.0%）であった（Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.1.1.8）。

2.7.4.1.2.3. 安全性統合データセット

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

治療群別の被験者の投与回数を表 2.7.4-5 に要約した。Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.1.1.1.2 に来院ごと、Table 14.1.1.1.4 に期間（週）別に被験者の内訳を示した。

合計 191 名の被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた（Table 14.1.1.1.1）。合計 184 名の被験者が治験薬を 4 回投与されており、それぞれエフガルチギモド群では 94 名（97.9%）、プラセボ群では 90 名（94.7%）であった。

Cycle 1 の期間（すなわち治験薬の初回投与から Cycle 1 終了までの期間）の平均値（SD）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（Table 14.1.1.1.3）。

表 2.7.4-5　投与回数（Pooling Block 1、SAF）

	Efgartigimod (N=96)	Placebo (N=95)
Cycle 1, n （%）	96 （100）	95 （100）
4	94 （97.9）	90 （94.7）
3	1 （1.0）	3 （3.2）
2	1 （1.0）	1 （1.1）
1	0	1 （1.1）

Source： Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.1.3.1.1
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

2.7.4.1.2.3.2.　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 1 回以上のエフガルチギモド投与を受けた（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.1.1.2.1）。

各サイクルの投与を開始した被験者数及び各サイクルの期間をサイクル別に表 2.7.4-6 に示した。抗 AChR 抗体陽性被験者及び陰性被験者の全期間及びサイクル別の投与回数を Table 14.1.3.2.1 に示す。全被験者及び部分集団別の累積投与回数を Table 14.1.3.2.2 に示す。試験期間について、全試験期間を Table 14.1.1.2.5、6 ヵ月ごとの被験者数を Table 14.1.1.2.8 に示す。エフガルチギモドを投与した gMG 患者の内訳を、Table 14.1.1.2.2 に来院日ごと、Table 14.1.1.2.4 に週ごとの期間別で示す。

PB2 の被験者では、最大で 11 サイクルの投与が開始され、162 名（100%）が 1 サイクル、136 名（84.0%）が 2 サイクル、122 名（75.3%）が 3 サイクル、99 名（61.1%）が 4 サイクル、81 名（50.0%）が 5 サイクル、64 名（39.5%）が 6 サイクル、43 名（26.5%）が 7 サイクル、22 名（13.6%）が 8 サイクル、9 名（5.6%）が 9 サイクル、6 名（3.7%）が 10 サイクル、3 名（1.9%）が 11 サイクルを開始した（表 2.7.4-6）。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 2.7.4-6）。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みえる可能性がある。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（SD）は 328.6（135.16）日であった。累積曝露期間は 145.7 被験者・年であった（Table 14.4.18）。

全体として、フォローアップ期間を含めた治療期間は、6 ヵ月以上が 141 名（87.0%）、12 ヵ月以上が 83 名（51.2%）、18 ヵ月以上 24 ヵ月未満が 14 名（8.6%）であった（表 2.7.4-7）。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ていた被験者は 43 名（51.8%）であった（Table 14.4.20 及び表 2.7.4-6）。これらの 7 サイクル以上実施した被験者の Cycle 7 までのフォローアップ期間を含めた治療期間の中央値（最小値, 最大値）は 407.0（353, 597）日であり、1 サイクルあたりの期間は 58.1 日であった（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6　各サイクルの期間（Pooling Block 2、SAF）

	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[c] (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
Max=maximum; Min=minimum; N=number of patients; 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 divided by the number of cycles.

表 2.7.4-7　フォローアップ期間を含めた治療期間（Pooling Block 2、SAF）

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
N=number of patients; 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
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)

2.7.4.1.2.3.3.　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

エフガルチギモドを投与された被験者数を投与回数別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.1.3.3.1 に要約し、全被験者及び部分集団別の累積投与回数を Table 14.1.3.3.2 に示した。試験期間について、全試験期間（スクリーニング時から試験終了時又はデータカットオフ日のいずれか早い方まで）を Table 14.1.1.3.2 に、6 ヵ月ごとの被験者数を Table 14.1.1.3.3 に示した。

合計 179 名の被験者が 1 回以上のエフガルチギモド 10 mg/kg の投与を受け（Table 14.1.1.3.1）、累計で 2963 回のエフガルチギモド 10 mg/kg が投与された（Table 14.1.3.3.2）。フォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（SD）は 316.4（139.29）日であった（Table 14.4.22）。全体として、フォローアップ期間を含めた治療期間は、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（Table 14.4.23）。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。累積曝露期間は 155.1 被験者・年であった（Table 14.4.22）。

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.1.3.1.1.　ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1501 試験では、被験者の年齢の中央値を除き、エフガルチギモド群及びプラセボ群の人口統計学的特性は同様であった。プラセボ群の被験者は概して、エフガルチギモド群の被験者より年齢が低かった。

- パート 1（SAD）では、年齢の中央値はプラセボ群では 39.5 歳、エフガルチギモド群では、44.0 歳［2.0 mg/kg（コホート 2）］から 51.5 歳［10 mg/kg（コホート 3）］の範囲であった。
- パート 2（MAD）の 4 日に 1 回投与では、年齢の中央値はプラセボ群では 34.5 歳、エフガルチギモド 10 mg/kg 群では 45.5 歳であった（コホート 7）。

- パート 2（MAD）の 7 日に 1 回投与では、年齢の中央値はプラセボ群では 38.5 歳、エフガルチギモド群では 44.5 歳［25 mg/kg（コホート 10）］から 48.5 歳［25 mg/kg（コホート 8）］の範囲であった。

ARGX-113-1702 試験では、選択基準 1 に基づき、すべての被験者は男性であった。年齢の中央値（治療群 A で 27 歳、治療群 D で 39 歳）を除き、治療群 A（エフガルチギモド 10 mg/kg の単回投与）及び治療群 D（エフガルチギモド 10 mg/kg、7 日に 1 回、4 回投与）の人口統計学的特性は同様であった。

2.7.4.1.3.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

2.7.4.1.3.2.1. ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験では、各試験とも安全性解析対象集団は治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれた。各試験とも安全性解析対象集団は有効性の解析対象集団と同一であるため、これらの試験の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性、及び併用した重症筋無力症（MG）治療をそれぞれ Module 2.7.3, Section 2.7.3.2.3.1、2.7.3.2.1.1、及び 2.7.3.2.2.1 に示した。

2.7.4.1.3.3. 安全性統合データセット

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

安全性解析対象集団の人口統計学的特性の要約を Table 14.1.2.1.1.1 に示す。

全体的に、エフガルチギモド群及びプラセボ群の人口統計学的特性に偏りはなかった。年齢の平均値（SD）はエフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 47.1（14.57）歳及び 47.6（15.54）歳で、大部分の被験者は 18 歳以上 65 歳未満に含まれていた（それぞれ 84.4%及び 83.2%）。エフガルチギモド群及びプラセボ群に 65 歳以上の被験者がそれぞれ 15 名（15.6%）及び 16 名（16.8%）含まれていた。被験者の大半は女性（エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 72.9%及び 66.3%）及び白人（それぞれ 83.3%及び 87.4%）で、非ヒスパニック系／非ラテン系（それぞれ 83.3%及び 89.5%）であった。

年齢、人種、地域及び性別の部分集団でも、エフガルチギモド群及びプラセボ群の人口統計学的特性は同様であった（Table 14.1.2.1.1.2、14.1.2.1.1.3、14.1.2.1.1.4、及び 14.1.2.1.1.5）。部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

<u>ベースライン疾患特性</u>

安全性解析対象集団のベースライン疾患特性の要約を Table 14.1.2.1.2.1 に示す。

全体的に、エフガルチギモド群及びプラセボ群のベースライン疾患特性は同様であった。エフガルチギモド群及びプラセボ群の被験者の診断からの期間の平均値（SD）はそれぞれ 9.88（9.016）年及び 9.39（8.207）年であり、Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアの平均値（SD）はそれぞれ 9.0（2.70）点及び 8.7（2.27）点、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアの平均値（SD）はそれぞれ 16.0（5.17）点及び 15.1（4.83）点であった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で、ベースライン時の米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の分類は同様であった。被験者の割合は、エフガルチギモド群 vs プラセボ群で以下のとおりであった：

- Class II－IIa：20.8% vs 20.0%
- Class II－IIb：20.8% vs 20.0%
- Class III－IIIa：24.0% vs 29.5%

- Class III – IIIb：31.3% vs 26.3%
- Class IV－IVa：1.0% vs 4.2%
- Class IV－IVb：2.1% vs 0

被験者の大半は抗 AChR 抗体陽性で、エフガルチギモド群で 80.2%、プラセボ群で 80.0%であった。

全体的に、年齢、人種、地域及び性別の部分集団でも、エフガルチギモド群及びプラセボ群のベースライン疾患特性は同様であった（Table 14.1.2.1.2.2、14.1.2.1.2.3、14.1.2.1.2.4、及び 14.1.2.1.2.5）。

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

全被験者、抗 AChR 抗体陽性被験者及び陰性被験者での人口統計学的特性の要約を Table 14.1.2.2.1.1 に示す。

全エフガルチギモド群で、年齢の平均値（SD）は 47.5（14.64）歳で、18 歳以上 65 歳未満の被験者（84.6%）の方が 65 歳以上の被験者（15.4%）より多かった。被験者の大半は女性（72.2%）、白人（87.7%）、非ヒスパニック系／非ラテン系（87.0%）であった。

年齢カテゴリー別部分集団での性別、人種別部分集団及び地域別部分集団での体重及び body mass index（BMI）、並びに eGFR カテゴリー別部分集団での年齢を除き、年齢、人種、地域、性別及び eGFR の部分集団の人口統計学的特性に偏りは見られなかった（Table 14.1.2.2.1.2、14.1.2.2.1.3、14.1.2.2.1.4、14.1.2.2.1.5、及び 14.1.2.2.1.6）。年齢カテゴリー別部分集団では、18 歳以上 65 歳未満の被験者は女性（78.1%）が多く、65 歳以上の被験者は男性（60.0%）が多かった。eGFR カテゴリー別部分集団では、65 歳以上の被験者の割合は、軽度腎機能障害被験者では 16 名（30.2%）であり、腎機能正常被験者での 6 名（5.8%）よりも高かった（Table 14.1.2.2.1.6）。なお、性別部分集団の年齢の分布は、PB1 のエフガルチギモド群及びプラセボ群で一致していた。部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者で、人口統計学的特性に大きな差は見られなかった（Table 14.1.2.2.1.1）。

PB2 の全エフガルチギモド群の人口統計学的特性は、PB1 のエフガルチギモド群と同様であった。

<u>ベースライン疾患特性</u>

全被験者、抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者のベースライン疾患特性の要約を Table 14.1.2.2.2.1 に示す。

全エフガルチギモド群で、診断からの期間の平均値（SD）は 9.46（8.154）年、MG-ADL 総スコアは 9.2（2.81）点、QMG 総スコアは 16.1（4.98）点であった。被験者の大半は MGFA 分類で Class III－IIIb（30.9%）、Class III－IIIa（27.8%）、又は Class II－IIa（21.6%）であった。被験者の大半は、ベースライン時に gMG の併用療法として非ステロイド性免疫抑制剤（NSID）＋ステロイド（53.1%）を投与されており、抗 AChR 抗体陽性（77.2%）であった。

全体的に、年齢、人種、地域、性別及び eGFR カテゴリー別部分集団でベースライン疾患特性に偏りは見られなかった（それぞれ Table 14.1.2.2.2.2、14.1.2.2.2.3、14.1.2.2.2.4、14.1.2.2.2.5、及び 14.1.2.2.2.6）。診断からの期間の平均値（SD）は、年齢カテゴリー別部分集団では、18 歳以上 65 歳未満で 9.81（7.646）年と、65 歳以上での 7.56（10.500）年より長く、性別部分集団では女性で 10.30（8.308）年と、男性の 7.26（7.381）年より長く、eGFR

カテゴリー別部分集団では、腎機能正常被験者で 10.68（9.065）年と、軽度腎機能障害被験者の 7.22（5.257）年及び中等度腎機能障害被験者の 8.20（9.562）年より長かった。ベースライン時に gMG の併用療法として、NSID＋ステロイドの投与を受けていた被験者の割合は、18 歳以上 65 歳未満（57.7%）では 65 歳以上（28.0%）より高かった。抗 AChR 抗体陽性被験者の割合は、米国（63.2%）や日本（63.6%）と比較して、ROW（83.2%）で高かった。部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者で、ベースライン疾患特性に大きな差は見られなかった（Table 14.1.2.2.2.1）。

PB2 のベースライン疾患特性は、PB1 のエフガルチギモド群と同様であった。

2.7.4.1.3.3.3.　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

安全性解析対象集団の人口統計学的特性の要約を Table 14.1.2.3.1 に示す。

PB3 の人口統計学的特性は PB1 及び PB2 と同様であった。

2.7.4.2.　TEAE

2.7.4.2.1.　TEAE の解析

死亡、重篤な TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE、並びに有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 以上であった特に注目すべき TEAE（AESI）及び infusion-related reaction（IRR）については、安全性の叙述を作成した。個々の被験者の叙述へのリンクを含む安全性の叙述の被験者一覧を Section 2.7.4.2.2 の表 2.7.4-39 に示す。

健康成人被験者を対象とした第 I 相 ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験の TEAE の概要を表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9 に示す。ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験の有害事象の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.2 及び Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 12.2 にそれぞれ示す。

全体として、第 I 相試験では 10 mg/kg までの用量のエフガルチギモドの忍容性は高く、良好な安全性プロファイルが示された。死亡に至る TEAE はなく、すべての事象は試験終了までに消失した。ARGX-113-1501 試験のパート 2（MAD）のコホート 8 でエフガルチギモド 25 mg/kg の 7 日に 1 回投与を受けた被験者に 1 件の重篤な TEAE の過換気が報告され、その重症度は高度で、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。この重篤な TEAE についての詳細を Section 2.7.4.2.1.3.1 及び表 2.7.4-39 に示す。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 又は治験薬の休薬又は中止に至った TEAE は報告されなかった。

表 2.7.4-8　TEAE の概要（ARGX-113-1501 試験、SAF）

	Part 1 – Single-Ascending Dose						Part 2 – Multiple-Ascending Dose					
	Single Dose						Q4D Regimen		Q7D Regimen			
	PBO N=10	EFG IV Dose Levels					PBO N=2	EFG IV Dose Levels	PBO N=6	EFG IV Dose Levels		
		0.2 mg/kg N=4	2.0 mg/kg N=4	10 mg/kg N=4	25 mg/kg N=4	50 mg/kg N=4		10 mg/kg N=6		10 mg/kg N=6	25 [a] mg/kg N=6	25 mg/kg N=6
Subjects Reporting TEAE, n (%)												
≥1 TEAE	5 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)	2 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)
≥1 Serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
≥1 TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 TEAE mild as worst severity	5 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
≥1 TEAE moderate as worst severity	0	0	0	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
≥1 Severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
≥1 TEAE leading to temporary interruption of IMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 TEAE leading to permanent withdrawal of IMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
≥1 Related TEAE	1 (10.0)	0	0	0	3 (75.0)	4 (100)	2 (100)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.2.2, Table 23, Table 26, and Table 29
EFG=efgartigimod; IMP=investigational medicinal product; IV= intravenous; MAD=multiple-ascending dose; n (%)=number (percentage) of subjects for whom the observation was reported; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects in the analysis set; PBO=placebo; Q4D=every 4 days; Q7D=every 7 days; SAD=single-ascending dose; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: In each Part 1 SAD cohort, 6 subjects were randomized in a 4:2 ratio to either efgartigimod or matched placebo. In each Part 2 MAD cohort, 8 subjects were randomized in a 3:1 ratio to either efgartigimod or matched placebo.
Note: Event terms were coded using MedDRA version 18.1.
[a] Subjects in cohort 8 (efgartigimod IV 25 mg/kg or matched placebo q7d) were randomized to placebo or efgartigimod in a 2:6 ratio. Dosing in the original cohort 8 was discontinued due to a treatment-emergent SAE of hyperventilation. Further details of this treatment-emergent SAE are provided in Section 2.7.4.2.1.3.1 and 表 2.7.4-39. The event was determined by the investigator to be unrelated to IMP, and a new cohort (cohort 10) was initiated by a protocol amendment.

表 2.7.4-9　TEAE の概要（ARGX-113-1702 試験、SAF）

	Treatment A: Efgartigimod IV 10 mg/kg, Single 2-Hour Infusion (N=8)		Treatment D: Efgartigimod IV 10 mg/kg q7d × Four 1-Hour Infusions (N=8)	
	n （%）	m	n （%）	m
Any TEAE	4 （50.0）	7	4 （50.0）	9
Mild	4 （50.0）	7	4 （50.0）	8
Moderate	0	0	1 （12.5）	1
Severe	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0
Related TEAEs[a]	1 （12.5）	1	0	0

Source Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 12.2.1, Table 12-1
IV=intravenous; m=number of events; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; n (%)=number (percentage) of subjects reporting events; N=number of subjects in the analysis set; q7d=every 7 days; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages were based on all subjects in the safety population for each treatment group. Subjects were counted once per category per treatment.
Note: Event terms were coded using MedDRA version 20.1.
[a] Relatedness of TEAEs was determined by the investigator as possible, unlikely, or unrelated.

全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

ARGX-113-1602 試験

TEAE の概要を表 2.7.4-10 に示す。ARGX-113-1602 試験の有害事象の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.2 に示す。

TEAE が報告された被験者の割合は、エフガルチギモド群及びプラセボ群で同一（83.3%）であったが、TEAE の件数はエフガルチギモド群（54 件）がプラセボ群（38 件）より多かった（表 2.7.4-20）。重篤又は CTCAE Grade 3 以上の TEAE はなく、治験薬投与の中止、試験の中止、又は死亡に至る 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できない TEAE は、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 66.7%、プラセボ群で 25.0%に報告された。

表 2.7.4-10　TEAE の概要（ARGX-113-1602 試験、SAF）

	Efgartigimod (N=12) n （%）	Placebo (N=12) n （%）	Total (N=24) n （%）
Number of events [a]	60	44	104
Patients with at least 1：			
TEAE	10 （83.3）	10 （83.3）	20 （83.3）
Serious TEAE	0	0	0
Drug-related serious TEAE	0	0	0
Serious TEAE leading to treatment withdrawal	0	0	0

	Efgartigimod (N=12) n （%）	Placebo (N=12) n （%）	Total (N=24) n （%）
Drug-related TEAE	8 （66.7）	3 （25.0）	11 （45.8）
TEAE severity with CTCAE grade ≥3	0	0	0
Number of patients who discontinued from the study due to a TEAE	0	0	0
Number of deaths	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.2.1, Table 14
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Event terms were coded using MedDRA version 19.1.
Note: Patients with multiple events were counted only once within the treatment group.
Note: All events were counted in the “Number of events” category for patients with multiple events reported.
[a] The number of events includes both TEAEs and adverse events that were not treatment-emergent.

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の TEAE の概要を表 2.7.4-11 に示す。ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の有害事象の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.2 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.2 に示す。

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（77.4%）ではプラセボ群（84.3%）よりも低かった。重篤な TEAE はエフガルチギモド群で 4 名（4.8%）、プラセボ群で 7 名（8.4%）に報告された。TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE が報告された被験者の割合は、エフガルチギモド群及びプラセボ群で同様であった［それぞれ 9 名（10.7%）及び 8 名（9.6%）］。試験期間中、死亡の報告はなかった。

ARGX-113-1705 試験では、全エフガルチギモドコホートのうち 97 名（69.8%）が 1 件以上の TEAE を報告し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 49 名（67.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 48 名（72.7%）であった。1 件以上の重篤な TEAE は全エフガルチギモドコホートの 17 名（12.2%）で発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 11 名（15.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 6 名（9.1%）であった。TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE は、全エフガルチギモドコホートの 23 名（16.5%）で発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 14 名（19.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 9 名（13.6%）であった。2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日までに、死亡に至る TEAE は 4 名（2.9%）に認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 3 名（4.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 1 名（1.5%）であった（Section 2.7.4.2.1.2）。安全性に関する叙述一覧を Section 2.7.4.2.2 に示した。

表 2.7.4-11　TEAE の概要（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）

	Study ARGX-113-1704				Study ARGX-113-1705					
	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)		Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Overall										
≥1 TEAE	65 (77.4)	252	70 (84.3)	270	49 (67.1)	215	48 (72.7)	240	97 (69.8)	455
≥1 Serious TEAE	4 (4.8)	4	7 (8.4)	10	11 (15.1)	18	6 (9.1)	8	17 (12.2)	26
≥1 TEAE of CTCAE severity grade ≥3	9 (10.7)	10	8 (9.6)	12	14 (19.2)	32	9 (13.6)	17	23 (16.5)	49
≥1 AESI [a]	39 (46.4)	56	31 (37.3)	42	28 (38.4)	49	28 (42.4)	40	56 (40.3)	89
≥1 IRR [b]	3 (3.6)	3	8 (9.6)	9	6 (8.2)	6	5 (7.6)	6	11 (7.9)	12
≥1 TEAE resulting in fatality	0	0	0	0	3 (4.1)	3	1 (1.5)	1	4 (2.9)	4
≥1 Treatment-related TEAE [c]	26 (31.0)	64	22 (26.5)	54	20 (27.4)	51	16 (24.2)	78	36 (25.9)	129
≥1 Procedure-related TEAE	1 (1.2)	1	0	0	3 (4.1)	3	1 (1.5)	1	4 (2.9)	4
≥1 Serious treatment-related TEAE	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 TEAE for which IMP was discontinued	3 (3.6)	7	3 (3.6)	3	6 (8.2)	8	1 (1.5)	1	7 (5.0)	9

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.2.1, Table 41; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.2.1, Table 21
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP= investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Efgartigimod-efgartigimod refers to the cohort of patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving it in extension study ARGX-113-1705. Placebo-efgartigimod refers to the cohort of patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving efgartigimod in extension study ARGX-113-1705.

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

[c] The causality of the event was determined by the investigator.

安全性統合データセット

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

治療群別の TEAE の概要を表 2.7.4-12 に示す。全体で、エフガルチギモド群の 70 名（72.9%）及びプラセボ群の 74 名（77.9%）で 1 件以上の TEAE が報告された。AESI 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群ではプラセボ群より高かった。

重篤な TEAE は、エフガルチギモド群の 2 名（2.1%）及びプラセボ群の 5 名（5.3%）で報告された（Section 2.7.4.2.1.3.3）。

PB1 では死亡はなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、エフガルチギモド群の 2 名（2.1%）及びプラセボ群の 3 名（3.2%）で報告された。

AESI と定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は（Section 2.7.4.2.1.4.4）、エフガルチギモド群の 32 名（33.3%）及びプラセボ群の 24 名（25.3%）で報告された（表 2.7.4-32）。

PB1 の TEAE の概要を年齢、性別、人種、又は地域別に解析した結果、臨床的に意味のある差は確認されなかった（Table 14.3.1.1.1.2、Table 14.1.1.1.3、Table 14.3.1.1.1.4、及び Table 14.3.1.1.1.5）（それぞれ Section 2.7.4.5.1.1、Section 2.7.4.5.1.2、Section 2.7.4.5.1.3、及び Section 2.7.4.5.2.1）。部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

PB1 データの評価の結果、ARGX-113-1704 試験と比較して新たな知見は示唆されなかった。

表 2.7.4-12　TEAE の概要（Pooling Block 1、SAF）

	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)	
	n （%）	m	n （%）	m
Overall				
≥1 TEAE	70 （72.9）	236	74 （77.9）	229
≥1 Serious TEAE	2 （2.1）	2	5 （5.3）	7
≥1 TEAE of CTCAE severity ≥grade 3	6 （6.3）	6	6 （6.3）	9
≥1 TEAE resulting in fatality	0	0	0	0
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	31 （32.3）	78	22 （23.2）	48
≥1 Serious treatment-related TEAE	1 （1.0）	1	0	0
≥1 TEAE leading to interruption of IMP	2 （2.1）	3	3 （3.2）	8
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	2 （2.1）	6	3 （3.2）	3
≥1 AESI[a]	32 （33.3）	38	24 （25.3）	29
≥1 IRR[b]	3 （3.1）	3	7 （7.4）	7

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.1.1
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events;

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; PI=principal investigator; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

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

PB2 で発現したすべての TEAE を表 2.7.4-13、Cycle 1 から Cycle 7 の間に発現した TEAE を表 2.7.4-14 に、6 サイクル以上及び 7 サイクル以上投与を受けた被験者コホートで発現した TEAE をそれぞれ表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 に示す。PB2 で 3 ヵ月ごとの発現時期別の TEAE の概要を Table 14.3.1.2.1.2 に示す。

全エフガルチギモド群で、全サイクル中に 130 名（80.2%）が 1 件以上の TEAE を報告した。内訳はエフガルチギモド群で 82 名（85.4%）、プラセボーエフガルチギモド群で 48 名（72.7%）であった。

全エフガルチギモド群で、2861 回のエフガルチギモド投与が行われたが（Table 14.1.3.2.2）、忍容性は良好で、重篤な TEAE（13.0%）、CTCAE Grade 3 以上の TEAE（17.9%）、エフガルチギモドの休薬に至った TEAE（8.6%）又は中止に至った TEAE（6.2%）の発現割合は低かった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な TEAE は、1 名の被験者で報告された（Section 2.7.4.2.1.3.3）。

全エフガルチギモド群の 4 名（2.5%）で死亡に至る TEAE が報告され、これらは Cycle 3 及び Cycle 4 で各サイクル 2 名ずつに発現した（表 2.7.4-14）。これらの死亡に至る TEAE は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（Section 2.7.4.2.1.2 及び Section 2.7.4.2.2）。

全エフガルチギモド群 82 名（50.6%）で AESI と定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE が報告され、エフガルチギモド群 54 名（56.3%）、プラセボーエフガルチギモド群 28 名（42.4%）であった（Table 14.3.1.2.9.1）。詳細は、Section 2.7.4.2.1.4.4.1 に示した。

全エフガルチギモド群で観察された TEAE 及び AESI の発現割合は、サイクルが増えるにつれて減少した（表 2.7.4-14）。

6 サイクル以上投与を受けた被験者コホートでは、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は Cycle 1 から Cycle 6 にかけて、わずかな減少傾向が認められた：Cycle 1 で 73.4%、Cycle 2 で 48.4%、Cycle 3 で 39.1%、Cycle 4 で 40.6%、Cycle 5 で 28.1%及び Cycle 6 で 29.7%であった。このコホートで AESI の発現割合についてはサイクル数が増えても増加することはなかった。これらの被験者の重篤な TEAE、IRR、CTCAE Grade 3 以上の TEAE、又はエフガルチギモドの休薬又は中止に至った TEAE の発現割合は、サイクル間で一定していた（表 2.7.4-15）。3 ヵ月ごとのデータの評価で、同様の知見が得られている（Table 14.3.1.2.1.2）。

観察期間がより長い、7 サイクル以上投与を受けた被験者コホートでも、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、サイクル数が増えるに従って、同様の減少傾向が観察された。このコホートの AESI を発現した被験者の割合は、Cycle 1（25.6%）から Cycle 7（7.0%）にかけて減少した（表 2.7.4-16）。この解析では、同一の被験者がそれぞれのサイクルで報告されるため、観察された TEAE の発現割合及び AESI の発現割合の減少傾向が見られたことにより、大部分の被験者で Cycle 2 以降に新規の TEAE 又は AESI は認められなかったことが示唆される。

抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者集団で、大きな差は見られなかった（Table 14.3.1.2.1.1）。

TEAE の概要を年齢、人種、地域、性別、eGFR カテゴリー別部分集団で解析した結果、全サイクルを通じた集計及び Cycle 1 から 6 のサイクル別集計では、臨床的に意味のある差は示唆されなかった（Table 14.3.1.2.1.3、14.3.1.2.1.4、14.3.1.2.1.5、14.3.1.2.1.6、及び 14.3.1.2.1.7）。各部分集団の解析結果は、それぞれ Section 2.7.4.5.1.1、2.7.4.5.1.2、2.7.4.5.1.3、2.7.4.5.2.1 及び 2.7.4.5.1.6.2 に示した。なお、部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

エフガルチギモド曝露期間がより長く得られている PB2 の解析でも、PB1 と一致する知見が示唆された。エフガルチギモドを長期に繰り返し投与したときの新たな安全性上の問題は確認されなかった。

表 2.7.4-13　TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=162)	
	n (%)	**m**
Overall		
≥1 TEAE	130 (80.2)	775
≥1 Serious TEAE	21 (13.0)	30
≥1 TEAE of CTCAE severity grade ≥3	29 (17.9)	59
≥1 TEAE resulting in fatality	4 (2.5)	4
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	58 (35.8)	221
≥1 Serious treatment-related TEAE	1 (0.6)	1
≥1 TEAE leading to interruption of IMP	14 (8.6)	20
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	10 (6.2)	16
≥1 AESI[a]	82 (50.6)	150
≥1 IRR[b]	14 (8.6)	16

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.1.1
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PI=principal investigator; SMQ=standardized MedDRA queries; TEAE=treatment-emergent adverse event

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

表 2.7.4-14　全エフガルチギモド群の Cycle 別の TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=162)													
	Cycle 1 (N=162)		Cycle 2 (N=136)		Cycle 3 (N=122)		Cycle 4 (N=99)		Cycle 5 (N=81)		Cycle 6 (N=64)		Cycle 7 (N=43)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Overall														
≥1 TEAE	105 (64.8)	328	65 (47.8)	147	47 (38.5)	126	39 (39.4)	74	22 (27.2)	45	19 (29.7)	29	9 (20.9)	12
≥1 Serious TEAE	3 (1.9)	3	8 (5.9)	9	5 (4.1)	9	5 (5.1)	5	1 (1.2)	1	2 (3.1)	3	0	0
≥1 TEAE of CTCAE severity grade ≥3	8 (4.9)	9	9 (6.6)	13	7 (5.7)	19	9 (9.1)	9	3 (3.7)	3	3 (4.7)	5	0	0
≥1 Fatal TEAE	0	0	0	0	2 (1.6)	2	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	44 (27.2)	108	16 (11.8)	28	13 (10.7)	27	12 (12.1)	22	8 (9.9)	17	7 (10.9)	9	2 (4.7)	4
≥1 Serious treatment-related TEAE	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 TEAE leading to interruption of IMP	4 (2.5)	5	2 (1.5)	4	6 (4.9)	6	4 (4.0)	4	1 (1.2)	1	0	0	0	0
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	2 (1.2)	6	1 (0.7)	1	2 (1.6)	2	3 (3.0)	4	1 (1.2)	1	1 (1.6)	2	0	0
≥1 AESI[a]	47 (29.0)	56	30 (22.1)	37	22 (18.0)	26	14 (14.1)	15	3 (3.7)	3	7 (10.9)	8	3 (7.0)	3
≥1 IRR[b]	3 (1.9)	3	5 (3.7)	5	2 (1.6)	2	2 (2.0)	2	2 (2.5)	2	1 (1.6)	1	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.1.1
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per cycle; SOC=system organ class; SMQ=standardized MedDRA queries; TEAE=treatment-emergent adverse event; PI=principal investigator

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.
[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

表 2.7.4-15　6 サイクル以上投与された被験者コホートで報告された TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=64)													
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		Cumulative	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 TEAE	47 (73.4)	114	31 (48.4)	61	25 (39.1)	66	26 (40.6)	48	18 (28.1)	37	19 (29.7)	29	56 (87.5)	355
≥1 Serious TEAE	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	2 (3.1)	2	0	0	2 (3.1)	3	6 (9.4)	8
≥1 TEAE of CTCAE severity grade ≥3	2 (3.1)	2	3 (4.7)	3	2 (3.1)	2	5 (7.8)	5	2 (3.1)	2	3 (4.7)	5	10 (15.6)	19
≥1 Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	23 (35.9)	52	7 (10.9)	7	7 (10.9)	13	9 (14.1)	14	7 (10.9)	14	7 (10.9)	9	30 (46.9)	109
≥1 Serious treatment-related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 TEAE leading to interruption of IMP	1 (1.6)	1	1 (1.6)	2	1 (1.6)	1	3 (4.7)	3	1 (1.6)	1	0	0	6 (9.4)	8
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	2	1 (1.6)	2
≥1 AESI[a]	19 (29.7)	22	17 (26.6)	20	11 (17.2)	13	10 (15.6)	10	2 (3.1)	2	7 (10.9)	8	39 (60.9)	75
≥1 IRR[b]	1 (1.6)	1	2 (3.1)	2	2 (3.1)	2	2 (3.1)	2	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	7 (10.9)	9

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.1.1
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per cycle; PI=principal investigator; SOC=system organ class; SMQ=standardized MedDRA queries; TEAE=treatment-emergent adverse event

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

表 2.7.4-16　7 サイクル以上投与された被験者コホートで報告された TEAE の概要（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=43)															
	Cycle 1		**Cycle 2**		**Cycle 3**		**Cycle 4**		**Cycle 5**		**Cycle 6**		**Cycle 7**		**Cumulative**	
	n (%)	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
≥1 TEAE	32 (74.4)	77	21 (48.8)	34	17 (39.5)	42	17 (39.5)	32	12 (27.9)	26	13 (30.2)	19	9 (20.9)	12	38 (88.4)	242
≥1 Serious TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1
≥1 TEAE of CTCAE severity grade ≥3	0	0	0	0	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	1 (2.3)	1	0	0	0	0	3 (7.0)	5
≥1 Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	15 (34.9)	37	3 (7.0)	3	4 (9.3)	9	8 (18.6)	11	6 (14.0)	13	6 (14.0)	8	2 (4.7)	4	20 (46.5)	85
≥1 Serious treatment-related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 TEAE leading to interruption of IMP	1 (2.3)	1	0	0	1 (2.3)	1	3 (7.0)	3	1 (2.3)	1	0	0	0	0	5 (11.6)	6
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Total Efgartigimod (N=43)															
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		Cycle 7		Cumulative	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[a]	11 (25.6)	12	11 (25.6)	13	8 (18.6)	10	8 (18.6)	8	0	0	4 (9.3)	4	3 (7.0)	3	26 (60.5)	50
≥1 IRR[b]	1 (2.3)	1	2 (4.7)	2	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	0	0	5 (11.6)	7

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.1.1
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per cycle; PI=principal investigator; SOC=system organ class; SMQ=standardized MedDRA queries; TEAE=treatment-emergent adverse event

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

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

エフガルチギモド 10 mg/kg 群及びすべての用量のエフガルチギモド群の TEAE の概要を Table 14.3.1.3.1 に示す。

エフガルチギモド 10 mg/kg 群のうち、TEAE は 144 名（80.4%）、重篤な TEAE は 24 名（13.4%）、治験薬の休薬に至った TEAE は 14 名（7.8%）、治験薬の中止に至った TEAE は 11 名（6.1%）、AESI は 86 名（48.0%）、IRR は 16 名（8.9%）、及び死亡に至る TEAE は 4 名（2.2%）で報告された（Section 2.7.4.2.1.2 及び Section 2.7.4.2.2）。すべての用量のエフガルチギモド群の TEAE のプロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった。

全体的に PB3 の TEAE のプロファイルは、PB1 及び PB2 と一致していた。

2.7.4.2.1.1.　よく見られる TEAE

2.7.4.2.1.1.1.　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.1.1.1.　ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1501 試験のエフガルチギモド群で 2 名以上の被験者で報告された TEAE を、パート 1（SAD）について表 2.7.4-17、パート 2（MAD）について表 2.7.4-18 にそれぞれ SOC 及び PT 別に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Table 14.3.1.5 に示した。ARGX-113-1702 試験の治療群 A 及び D の被験者で報告された TEAE を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-19 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-21 に示した。

概して、第 I 相試験では 10 mg/kg までの用量のエフガルチギモドの忍容性は高く、良好な安全性プロファイルが示された。死亡に至る TEAE はなく、すべての事象は試験終了までに消失した。ARGX-113-1501 試験のパート 2（MAD）のエフガルチギモド 25 mg/kg の 7 日に 1 回投与（コホート 8）で、1 件の重篤な TEAE である過換気が認められた。過換気は高度で、エフガルチギモドの投与は中止されたが、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された（Section 2.7.4.2.1.3.1 及び表 2.7.4-39）。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 又は治験薬の休薬又は中止に至った TEAE は報告されなかった。

ARGX-113-1501 試験のパート 1（SAD）では、高用量群（エフガルチギモド 25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群）での TEAE の発現割合（75.0%以上）は、低用量群（エフガルチギモド 0.2、2.0、及び 10 mg/kg 群）の発現割合（50.0%以下）又はプラセボ群での発現割合（50.0%）よりも高かった。エフガルチギモド群（用量を問わない）で 2 名以上の被験者で報告された TEAE は以下のとおりであった：

- 白血球百分率数異常、7 名（35.0%）
- C-反応性蛋白増加、6 名（30.0%）
- 頭痛、5 名（25.0%）
- 浮動性めまい、2 名（10.0%）
- 悪寒、2 名（10.0%）

頭痛以外に 2 名以上の被験者で報告された TEAE（すなわち、白血球百分率数異常、C-反応性蛋白増加、浮動性めまい、及び悪寒）は、エフガルチギモド 25 mg/kg 又は 50 mg/kg 群のみで報告された。また、頭痛を除くこれらの TEAE はプラセボ群では発現しなかった。

白血球百分率数異常［エフガルチギモド 25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 3 名（75.0%）及び 4 名（100%）］及び C-反応性蛋白増加［エフガルチギモド 25 mg/kg 及び

50 mg/kg 群でそれぞれ 2 名（50.0%）及び 4 名（100%）］はいずれも、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。C-反応性蛋白増加を発現したすべての被験者で、白血球百分率数異常が報告された。エフガルチギモド 25 mg/kg 群で認められた C-反応性蛋白増加は中等度で、エフガルチギモド 50 mg/kg 群では軽度であった。白血球百分率数異常はすべて軽度であった。白血球百分率数異常及び C-反応性蛋白増加は一過性で、それぞれエフガルチギモド投与開始から 2 時間以内及び 1 日以内に報告され、発現から 3 日及び 5 日以内に消失した。白血球百分率数異常は、免疫学的検査の異常値として発現した CD3、CD4、CD8、CD19、及び CD56 リンパ球減少と関連していた。第 I 相試験の C-反応性蛋白（CRP）及びリンパ球の臨床検査値異常を Section 2.7.4.3.1 に示す。

浮動性めまい及び悪寒［エフガルチギモド 50 mg/kg 群でそれぞれ 2 名（50.0%）］及び頭痛［エフガルチギモド 25 mg/kg 群の 1 名（25.0%）及び 50 mg/kg 群の 3 名（75.0%）］は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。エフガルチギモド 50 mg/kg 群 1 名（25%）で報告された悪寒は中等度で、頭痛及び浮動性めまいはすべて軽度であった。

エフガルチギモド群の 2 名以上の被験者で報告された TEAE のうち、頭痛のみがプラセボ群の 1 名（10.0%）でも報告された。この TEAE は軽度で、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

また、パート 1（SAD）では、第 III 相試験で AESI と定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE はなかった（Section 2.7.4.2.1.4.4）。

パート 1（SAD）では、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 2 名以上の被験者で報告された TEAE はなかった。

パート 2（MAD）の 4 日に 1 回投与で 2 名以上の被験者で報告された TEAE は以下のとおりであった：

- 下痢、2 名（33.3%）
- 鼻咽頭炎、2 名（33.3%）

下痢、及び第 III 相試験で AESI と定義した鼻咽頭炎はすべて軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。下痢及び鼻咽頭炎はプラセボ群では報告されなかった。

パート 2（MAD）の 7 日に 1 回投与では、エフガルチギモド 10 mg/kg 群（66.7%）又は 25 mg/kg 群（コホート 8、83.3%及びコホート 10、66.7%）で TEAE を報告した被験者の割合は、プラセボ群（50.0%）よりも高かった。エフガルチギモド群（用量を問わない）で 2 名以上の被験者で報告された TEAE は以下のとおりであった：

- 頭痛、5 名（27.8%）
- 冷感、3 名（16.7%）
- 鼻咽頭炎（第 III 相試験で、治験依頼者により AESI と定義された）、3 名（16.7%）
- 悪寒、2 名（11.1%）
- 疲労、2 名（11.1%）

2 名以上の被験者で報告された TEAE のうち、冷感、悪寒、及び疲労はエフガルチギモド 25 mg/kg 群のみで報告された。

2 名以上の被験者で報告された TEAE のうち、エフガルチギモド 25 mg/kg 群の 1 名（16.7%）で認められた中等度の頭痛を除き、重症度はすべて軽度であった。

冷感、悪寒、及び疲労のすべての事象及び、エフガルチギモド 25 mg/kg 群 3 名（50.0%）で認められた頭痛は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

頭痛はプラセボ群の 2 名（33.3%）でも報告されたが、いずれも軽度で、うち 1 名（16.7%）は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。パート 2（MAD）の 7 日に 1 回投与のプラセボ群でこの事象以外に発現割合の高い TEAE は報告されなかった。

また、パート 2（MAD）の 7 日に 1 回投与で、第 III 相試験で治験依頼者により AESI と定義された SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE（Section 2.7.4.2.1.4.4）である結膜炎が 1 名（16.7%）で報告された。重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

パート 2（MAD）の 7 日に 1 回投与のエフガルチギモド 10 mg/kg 群で 2 名以上の被験者で報告された TEAE はなかった。

ARGX-113-1702 試験では、治療群 A（エフガルチギモド 10 mg/kg の単回投与）及び治療群 D（エフガルチギモド 10 mg/kg、7 日に 1 回、4 回投与）で、それぞれ 50.0%の被験者で TEAE が報告されたが、発現件数は治療群 D（9 件）の方が治療群 A（7 件）より多かった。

治療群 A 又は D で 2 名以上の被験者で報告された TEAE は口腔ヘルペスのみであり、口腔ヘルペスは第 III 相試験で治験依頼者により AESI と定義された SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE であった（Section 2.7.4.2.1.4.4）。口腔ヘルペスは治療群 A の 2 名（25.0%）で報告され、重症度はいずれも軽度で、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

なお、ARGX-113-1702 試験で、第 III 相試験で治験依頼者により AESI と定義された SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE（Section 2.7.4.2.1.4.4）である上咽頭炎が、治療群 D の 1 名（12.5%）で報告された。重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

<u>第 I 相試験の TEAE データの考察</u>

ARGX-113-1501 試験のパート 1（SAD）では、高用量群（エフガルチギモド 25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群）での TEAE の発現割合（75.0%以上）は、低用量群（エフガルチギモド 0.2、2.0、及び 10 mg/kg 群）での発現割合（50.0%以下）よりも高かった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE は、高用量群（エフガルチギモド 25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群）のみで報告された。パート 1 で 2 名以上の被験者で報告された TEAE（すなわち、白血球百分率数異常、C-反応性蛋白増加、頭痛、浮動性めまい、及び悪寒）は頭痛を除き、エフガルチギモド 25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群のみで報告された。頭痛は、エフガルチギモド 2.0 mg/kg 群 1 名及びプラセボ群 1 名でも報告された。なお、白血球百分率数異常及び C-反応性蛋白増加は、エフガルチギモド 50 mg/kg 群のすべての被験者［それぞれ 4 名（100%）］、及びエフガルチギモド 25 mg/kg 群のそれぞれ 3 名（75.0%）及び 2 名（50.0%）で報告された。

ARGX-113-1501 試験のパート 2（MAD）では、各コホートで 2 名以上の被験者で報告された TEAE（4 日に 1 回投与の下痢及び鼻咽頭炎、並びに 7 日に 1 回投与の頭痛、冷感、鼻咽頭炎、悪寒、及び疲労）は、7 日に 1 回投与のプラセボ群で報告された頭痛を除き、エフガルチギモド群のみで報告された。7 日に 1 回投与の頭痛の発現割合は、エフガルチギモド 10 mg/kg 群又はプラセボ群よりも、エフガルチギモド 25 mg/kg 群で高かった。冷感、悪寒、及び疲労は、エフガルチギモド 25 mg/kg 群のみで報告された。

ARGX-113-1702 試験では、治療群 A 及び D の全体的な TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験の全体的な TEAE プロファイルは同様であった。

エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、2 時間かけて投与したとき（ARGX-113-1501 試験のコホート 9）及び 1 時間かけて投与したとき（ARGX-113-1702 試験の治療群 D）の全体的な TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかったことから、投与時間を 2 時間から 1 時間に短縮することによる、安全性又は忍容性への影響はないと考えられた。

第 I 相試験の TEAE の頭痛、C-反応性蛋白増加、及び白血球百分率数異常に関する考察

第 I 相試験（ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験）全体を通して、エフガルチギモド群で発現割合の高かった TEAE は、頭痛、C-反応性蛋白増加、及び白血球百分率数異常であった。これらの TEAE の発現割合は、高用量群（25 mg/kg の単回又は反復投与、若しくは 50 mg/kg の単回投与）が低用量群（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）よりも高かった。頭痛は ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験の両方で報告されたが、C-反応性蛋白増加及び白血球百分率数異常は ARGX-113-1501 試験のみで報告された。

頭痛は、エフガルチギモド群の 60 名中 13 名（21.7%）で報告された。エフガルチギモドの単回投与で頭痛は 6 名に報告され、2.0 mg/kg、10 mg/kg、又は 25 mg/kg 群で各 1 名、50 mg/kg 群では 3 名であった。エフガルチギモドの反復投与では頭痛は 7 名に報告され、10 mg/kg 4 日に 1 回投与で 1 名、10 mg/kg 7 日に 1 回投与で 2 名、及び 25 mg/kg 7 日に 1 回投与で 4 名であった。エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与の 1 名で認められた頭痛は中等度であり、それ以外はすべて軽度であった。概して、頭痛は直近のエフガルチギモド投与から 30 時間以内に発現しており、一過性で、発現から 30 時間以内に消失した。

C-反応性蛋白増加及び白血球百分率数異常は、それぞれ 7 名（11.7%）の被験者で報告された。これらの事象は、エフガルチギモド 25 mg/kg の単回又は反復投与、若しくはエフガルチギモド 50 mg/kg の単回投与のみで報告された。C-反応性蛋白増加は、エフガルチギモドの単回投与で 6 名及び反復投与で 1 名報告された。内訳は、単回投与では 25 mg/kg 群で 2 名、50 mg/kg 群で 4 名、反復投与では 25 mg/kg 7 日に 1 回投与の 1 名であった。C-反応性蛋白増加の重症度は、エフガルチギモド 25 mg/kg の単回投与では中等度であったが、それ以外は軽度であった。概して、C-反応性蛋白増加は直近のエフガルチギモド投与から 1 日以内に発現しており、一過性で、発現から 5 日以内に消失した。白血球百分率数異常は 7 名のエフガルチギモドの単回投与で報告され、内訳は 25 mg/kg 群で 3 名、50 mg/kg 群で 4 名であった。白血球百分率数異常の重症度はすべて軽度であった。白血球百分率数異常はすべて、直近のエフガルチギモドから 2 時間以内に発現し、一過性で、発現から 3 日以内に消失した。エフガルチギモドの単回投与 6 名では、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し（すなわち、±3 日以内に発現した）、そのうち 4 名では、頭痛と並行してこれらの事象を発現した。第 I 相試験で報告された CRP 及びリンパ球の臨床検査値異常を Section 2.7.4.3.1 に示す。

エフガルチギモド 25 mg/kg の単回又は反復投与、又はエフガルチギモド 50 mg/kg の単回投与を受けた被験者では、頭痛、C-反応性蛋白増加、及び白血球百分率数異常が発現する可能性が高かった。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。これらのいずれの TEAE も治験薬の休薬又は中止には至らなかった。これらの事象のうち、エフガルチギモド 10 mg/kg の単回又は反復投与の両方で報告されたのは頭痛のみであった。

第 I 相試験でエフガルチギモド 10 mg/kg 投与を受けた被験者で認められた TEAE の全体的評価

全体として、第 I 相試験の健康成人被験者では、10 mg/kg までのエフガルチギモドの忍容性は良好であった。ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験では、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に、死亡、重篤な TEAE、治験薬の休薬又は中止に至った TEAE、又は高度の TEAE は認められなかった。これらの被験者で認められた TEAE の大部分は軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。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。ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験で、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の被験者に認められた TEAE はすべて試験終了までに消失していた。

表 2.7.4-17　2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1501 試験のパート 1－単回漸増投与、SAF）

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 1 – Single-Ascending Dose Cohorts						
	Single Dose						
		Efgartigimod					
	PBO N=10	0.2 mg/kg N=4	2.0 mg/kg N=4	10 mg/kg N=4	25 mg/kg N=4	50 mg/kg N=4	Total N=20
全 TEAE	5 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)	12 (60.0)
臨床検査	0	0	0	0	3 (75.0)	4 (100)	7 (35.0)
白血球百分率数異常 [a]	0	0	0	0	3 (75.0)	4 (100)	7 (35.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	2 (50.0)	4 (100)	6 (30.0)
神経系障害	1 (10.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (75.0)	5 (25.0)
頭痛	1 (10.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (75.0)	5 (25.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (50.0)	4 (20.0)
悪寒	0	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (10.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (10.0)
投薬過誤	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (10.0)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.2.2, Table 24
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects with data; n=number of subjects with this observation; PBO=placebo; SAD=single-ascending dose; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: In each SAD cohort in Part 1, 6 subjects were randomized in a 4:2 ratio to either efgartigimod or matched placebo.
Note: Event terms were coded using MedDRA version 18.1.
[a] The reported events of abnormal differential white blood cell count were associated with immunological laboratory abnormalities of decreased CD8, CD3, CD56, CD4, and CD19 lymphocyte levels (see Section 2.7.4.3.1).

表 2.7.4-18　2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1501 試験のパート 2－反復漸増投与、SAF）

器官別大分類 基本語, n （%）	Part 2 – Multiple-Ascending Dose Cohorts						
	Q4D Regimen		Q7D Regimen				
		Efgartigimod		Efgartigimod			
	PBO N=2	10 mg/kg N=6	PBO N=6	10 mg/kg N=6	25[a] mg/kg N=6	25 mg/kg N=6	Total N=18
全 TEAE	2 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (72.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (50.0)	2 (33.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (44.4)
冷感	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (16.7)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
悪寒	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
疲労	1 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
神経系障害	1 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	6 (33.3)
頭痛	1 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (27.8)
傾眠	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (22.2)
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
背部痛	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
胃腸障害	0	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
下痢	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 14.3.1, Table 14.3.1.2
IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects with data; n=number of subjects with this observation; PBO=placebo; Q4D=every 4 days; Q7D=every 7 days; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse events
Note: In each multiple-ascending dose cohort in Part 2, 8 subjects were randomized in 3:1 ratio to efgartigimod or matched placebo.
Note: Event terms were coded using MedDRA version 18.1.

[a] Subjects in cohort 8 (efgartigimod IV 25 mg/kg or matched placebo q7d) were randomized to placebo or efgartigimod in 2:4 ratio. Dosing in the original cohort 8 was discontinued due to a treatment-emergent SAE of hyperventilation that occurred in a subject in this cohort after receiving a single dose of IMP. Further details of the treatment-emergent SAE are provided in Section 2.7.4.2.1.3.1 and 表 2.7.4-39. The event was determined to be unrelated to IMP and a new cohort (cohort 10) was initiated based on a protocol amendment. Subjects in cohort 8 received either 1 dose (a single subject receiving placebo and 3 subjects receiving efgartigimod) or 2 doses (a single subject receiving placebo and 3 subjects receiving efgartigimod) of IMP.

表 2.7.4-19　治療群 A 及び D の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1702 試験、SAF）

器官別大分類 基本語	Treatment A: Efgartigimod IV 10 mg/kg, Single 2-Hour Infusion (N=8)		Treatment D: Efgartigimod IV 10 mg/kg q7d, Four 1-Hour Infusions (N=8)	
	n （%）	E	n （%）	E
1 件以上の TEAE	4 （50.0）	7	4 （50.0）	9
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 （12.5）	1
感染症および寄生虫症	2 （25.0）	2	1 （12.5）	1
上咽頭炎	0	0	1 （12.5）	1
口腔ヘルペス	2 （25.0）	2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 （12.5）	1	0	0
挫傷	1 （12.5）	1	0	0
神経系障害	1 （12.5）	1	2 （25.0）	2
頭痛	1 （12.5）	1	1 （12.5）	1
失神寸前の状態	0	0	1 （12.5）	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 （12.5）	2	2 （25.0）	5
口腔咽頭痛	1 （12.5）	1	1 （12.5）	2
鼻漏	1 （12.5）	1	1 （12.5）	1
皮膚および皮下組織障害	1 （12.5）	1	0	0
皮膚乾燥	1 （12.5）	1	0	0

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 14.3.1.2, Table 14-19
E=number of events; IV=intravenous; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n(%)=number (percentage) of subjects reporting events; N=number of subjects with data; q7d=every 7 days; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages were based on all patients in the safety population for each treatment group. Subjects were counted once per category per treatment.
Note: Event terms were coded using MedDRA version 20.1.

2.7.4.2.1.1.2.　全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

2.7.4.2.1.1.2.1.　ARGX-113-1602 試験

全体で 2 名以上の被験者で報告された TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-20 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Table 14.3.1.4 に示した。

エフガルチギモド群のみで報告された SOC「臨床検査」の PT（3 名で 18 件の TEAE が報告された）を除き、全体的には、エフガルチギモド群及びプラセボ群の PT の分布は同様であった。SOC「臨床検査」の PT は、リンパ球数減少、単球数減少、及び好中球数増加［それぞれ 2 名（16.7%）、それぞれ 4 件］、B リンパ球数減少［2 名（16.7%）、3 件］、T リンパ球数減少［1 名（8.3%）、2 件］、及び血中甲状腺刺激ホルモン増加［1 名（8.3%）、1 件］

であった。これらの SOC「臨床検査」の PT は、いずれも CTCAE Grade 1 と判断された。そのうち、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE は、単球数減少が 2 名（16.7%）、B リンパ球数減少、リンパ球数減少、及び好中球数増加が各 1 名（8.3%）であった。しかしながら、このうち 2 名では、治験薬の初回投与前にも SOC「臨床検査」の有害事象が報告されており、内訳は 1 名が単球数減少、1 名が B リンパ球数減少及び T リンパ球数減少であった。これらの事象は、2 名の被験者で治験薬の初回投与前に認められた事象であることから、安全性上の懸念はないと考えられる。これらの事象はプラセボ群では報告されなかった。なお、白血球百分率数異常は ARGX-113-1501 試験のパート 1（SAD）で報告されており、詳細を Section 2.7.4.3.1 に示した。

その他、エフガルチギモド群で 2 名以上の被験者で報告された TEAE は、頭痛が 4 名（33.3%）に 9 件、及び筋肉痛が 2 名（16.7%）に 2 件で、これらの事象はすべて CTCAE Grade 1 であった。そのうち、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE は、頭痛が 3 名（25.0%）及び筋肉痛が 1 名（8.3%）であった。プラセボ群で、3 名（25.0%）の被験者で 5 件の頭痛が報告された。このうち、1 名の頭痛は CTCAE Grade 2 で、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。その他のプラセボ群で報告された頭痛はいずれも CTCAE Grade 1 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。筋肉痛はプラセボ群では報告されなかった。

なお、SOC「神経系障害」の TEAE は、エフガルチギモド群でプラセボ群より 2 名多く報告された。エフガルチギモド群では、1 名で頭痛及び錯感覚、1 名でヘルペス後神経痛が報告された。しかしながら、臨床的に意味のある差は確認されなかった。

gMG 患者を対象とした第 II 相試験での全体的な TEAE の結論：

全体的に、エフガルチギモド 10 mg/kg の忍容性は良好であった。エフガルチギモド群とプラセボ群で、TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-20　全体で 2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1602 試験、SAF）

器官別大分類 基本語	Efgartigimod （N=12） n （%） E	Placebo （N=12） n （%） E	Total （N=24） n （%） E
1 件以上の TEAE が報告された被験者数	10 （83.3） 54	10 （83.3） 38	20 （83.3） 92
胃腸障害	5 （41.7） 6	4 （33.3） 8	9 （37.5） 14
上腹部痛	1 （8.3） 1	1 （8.3） 1	2 （8.3） 2
下痢	1 （8.3） 1	1 （8.3） 3	2 （8.3） 4
悪心	1 （8.3） 1	1 （8.3） 1	2 （8.3） 2
歯痛	0	2 （16.7） 2	2 （8.3） 2
神経系障害	5 （41.7） 11	3 （25.0） 6	8 （33.3） 17
頭痛	4 （33.3） 9	3 （25.0） 5	7 （29.2） 14
感染症および寄生虫症	4 （33.3） 4	3 （25.0） 4	7 （29.2） 8
歯膿瘍	0	2 （16.7） 3	2 （8.3） 3
筋骨格系および結合組織障害	3 （25.0） 4	2 （16.7） 2	5 （20.8） 6
関節痛	0	2 （16.7） 2	2 （8.3） 2
筋肉痛	2 （16.7） 2	0	2 （8.3） 2

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=12) n （%） E	Placebo (N=12) n （%） E	Total (N=24) n （%） E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 （16.7） 3	3 （25.0） 5	5 （20.8） 8
鼻漏	1 （8.3） 2	1 （8.3） 1	2 （8.3） 3
臨床検査	3 （25.0） 18	0	3 （12.5） 18
B リンパ球数減少	2 （16.7） 3	0	2 （8.3） 3
リンパ球数減少	2 （16.7） 4	0	2 （8.3） 4
単球数減少	2 （16.7） 4	0	2 （8.3） 4
好中球数増加	2 （16.7） 4	0	2 （8.3） 4
皮膚および皮下組織障害	1 （8.3） 1	2 （16.7） 3	3 （12.5） 4
そう痒症	1 （8.3） 1	2 （16.7） 2	3 （12.5） 3

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.2.3.1, Table 15
E=event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by system organ class and PT using MedDRA version 19.1.
Note: Patients experiencing multiple events within the same system organ class or PT were counted only once in those categories.

2.7.4.2.1.1.2.2.　ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で、2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1704 試験のいずれかの治療群で 2 名以上、若しくは ARGX-113-1705 試験のエフガルチギモドーエフガルチギモドコホート又はプラセボーエフガルチギモドコホートで 2 名以上）を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-21 に示した。また、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を、それぞれ Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.3.1.7.2 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Table 14.3.1.6 に示した。

ARGX-113-1704 試験では、発現割合が高かった SOC（いずれかの治療群で 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「胃腸障害」、及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。発現割合が高かった PT（いずれかの治療群で 10%以上）は、頭痛、上咽頭炎、上気道感染、悪心、及び下痢であった（表 2.7.4-21）。

ARGX-113-1705 試験では、発現割合が高かった SOC（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート又はプラセボーエフガルチギモドコホートで 20%以上）は、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であった。発現割合が高かった PT（いずれかのコホートで 10%以上）は、頭痛、上咽頭炎及び下痢であった（表 2.7.4-21）。

表 2.7.4-21　2 名以上の被験者で報告された TEAE（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704				Study ARGX-113-1705					
	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)		Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
血液およびリンパ系障害	2 (2.4)	3	3 (3.6)	3	5 (6.8)	5	2 (3.0)	2	7 (5.0)	7
貧血	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	3 (4.1)	3	0	0	3 (2.2)	3
心臓障害	2 (2.4)	2	4 (4.8)	5	3 (4.1)	7	3 (4.5)	5	6 (4.3)	12
心房細動	0	0	2 (2.4)	2	0	0	0	0	0	0
眼障害	7 (8.3)	11	4 (4.8)	7	0	0	1 (1.5)	4	1 (0.7)	4
眼瞼痙攣	2 (2.4)	3	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	2 (2.4)	2	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
胃腸障害	19 (22.6)	23	20 (24.1)	40	12 (16.4)	24	13 (19.7)	26	25 (18.0)	50
腹痛	1 (1.2)	1	3 (3.6)	4	1 (1.4)	2	0	0	1 (0.7)	2
上腹部痛	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)	1	2 (3.0)	3	3 (2.2)	4
下痢	6 (7.1)	6	9 (10.8)	14	2 (2.7)	2	7 (10.6)	9	9 (6.5)	11
悪心	7 (8.3)	7	9 (10.8)	15	4 (5.5)	7	2 (3.0)	2	6 (4.3)	9
嘔吐	2 (2.4)	3	2 (2.4)	2	3 (4.1)	3	3 (4.5)	6	6 (4.3)	9
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.5)	14	13 (15.7)	18	6 (8.2)	10	10 (15.2)	14	16 (11.5)	24
無力症	1 (1.2)	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)	1	3 (4.5)	4	4 (2.9)	5
悪寒	1 (1.2)	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704				Study ARGX-113-1705					
	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)		Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
疲労	3 (3.6)	6	2 (2.4)	2	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)	1	2 (2.4)	3	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.4)	2	0	0	0	0	0	0
疼痛	2 (2.4)	2	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.5)	2	2 (1.4)	3
発熱	1 (1.2)	1	2 (2.4)	2	2 (2.7)	2	2 (3.0)	2	4 (2.9)	4
免疫系障害	2 (2.4)	2	0	0	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
季節性アレルギー	2 (2.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	39 (46.4)	56	31 (37.3)	42	28 (38.4)	49	28 (42.4)	40	56 (40.3)	89
気管支炎	5 (6.0)	6	2 (2.4)	2	3 (4.1)	4	0	0	3 (2.2)	4
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
膀胱炎	0	0	2 (2.4)	3	1 (1.4)	1	2 (3.0)	2	3 (2.2)	3
耳感染	2 (2.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	3 (4.1)	3	1 (1.5)	1	4 (2.9)	4
インフルエンザ	3 (3.6)	3	3 (3.6)	3	1 (1.4)	1	1 (1.5)	1	2 (1.4)	2
上咽頭炎	10 (11.9)	12	15 (18.1)	17	5 (6.8)	7	8 (12.1)	10	13 (9.4)	17
口腔ヘルペス	1 (1.2)	1	0	0	3 (4.1)	3	0	0	3 (2.2)	3
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
肺炎	1 (1.2)	1	0	0	0	0	2 (3.0)	2	2 (1.4)	2

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704				Study ARGX-113-1705					
	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)		Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
気道感染	0	0	1 (1.2)	1	1 (1.4)	1	2 (3.0)	2	3 (2.2)	3
副鼻腔炎	2 (2.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	9 (10.7)	11	4 (4.8)	5	2 (2.7)	2	3 (4.5)	4	5 (3.6)	6
尿路感染	8 (9.5)	9	4 (4.8)	4	4 (5.5)	7	3 (4.5)	3	7 (5.0)	10
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
傷害、中毒および処置合併症	10 (11.9)	17	12 (14.5)	17	7 (9.6)	9	6 (9.1)	7	13 (9.4)	16
挫傷	3 (3.6)	3	2 (2.4)	2	1 (1.4)	1	1 (1.5)	1	2 (1.4)	2
転倒	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
処置による頭痛	4 (4.8)	4	1 (1.2)	1	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.7)	1
皮膚擦過傷	2 (2.4)	2	0	0	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
臨床検査	2 (2.4)	3	4 (4.8)	5	4 (5.5)	6	7 (10.6)	31	11 (7.9)	37
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	3	2 (1.4)	3
筋骨格系および結合組織障害	17 (20.2)	20	18 (21.7)	23	10 (13.7)	14	10 (15.2)	14	20 (14.4)	28
関節痛	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1	3 (4.1)	3	3 (4.5)	3	6 (4.3)	6
背部痛	4 (4.8)	4	4 (4.8)	4	3 (4.1)	3	1 (1.5)	1	4 (2.9)	4
筋痙縮	1 (1.2)	1	2 (2.4)	2	1 (1.4)	1	0	0	1 (0.7)	1
筋肉痛	5 (6.0)	6	1 (1.2)	3	2 (2.7)	3	1 (1.5)	2	3 (2.2)	5

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704				Study ARGX-113-1705					
	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)		Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
頚部痛	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
四肢痛	1 (1.2)	1	3 (3.6)	3	1 (1.4)	1	3 (4.5)	4	4 (2.9)	5
神経系障害	29 (34.5)	62	32 (38.6)	56	20 (27.4)	46	21 (31.8)	63	41 (29.5)	109
浮動性めまい	3 (3.6)	5	5 (6.0)	5	4 (5.5)	5	1 (1.5)	1	5 (3.6)	6
頭痛	24 (28.6)	40	23 (27.7)	39	11 (15.1)	26	18 (27.3)	35	29 (20.9)	61
感覚鈍麻	2 (2.4)	2	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.5)	1	2 (1.4)	2
片頭痛	2 (2.4)	3	0	0	3 (4.1)	4	1 (1.5)	1	4 (2.9)	5
重症筋無力症	3 (3.6)	3	3 (3.6)	3	3 (4.1)	3	1 (1.5)	1	4 (2.9)	4
錯感覚	2 (2.4)	2	4 (4.8)	4	0	0	1 (1.5)	1	1 (0.7)	1
振戦	0	0	2 (2.4)	2	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.3)	8	13 (15.7)	15	6 (8.2)	12	7 (10.6)	8	13 (9.4)	20
咳嗽	3 (3.6)	3	5 (6.0)	5	2 (2.7)	2	1 (1.5)	1	3 (2.2)	3
呼吸困難	1 (1.2)	1	2 (2.4)	2	2 (2.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
口腔咽頭痛	3 (3.6)	3	7 (8.4)	7	1 (1.4)	1	4 (6.1)	4	5 (3.6)	5
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2	2 (1.4)	2
皮膚および皮下組織障害	9 (10.7)	9	8 (9.6)	11	7 (9.6)	9	7 (10.6)	11	14 (10.1)	20
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1	1 (1.5)	1	2 (1.4)	2
そう痒症	2 (2.4)	2	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704				Study ARGX-113-1705					
	Efgartigimod (N=84)		Placebo (N=83)		Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
発疹	2 (2.4)	2	2 (2.4)	2	3 (4.1)	3	2 (3.0)	5	5 (3.6)	8
血管障害	7 (8.3)	9	6 (7.2)	6	5 (6.8)	6	3 (4.5)	4	8 (5.8)	10
高血圧	3 (3.6)	4	6 (7.2)	6	2 (2.7)	3	2 (3.0)	3	4 (2.9)	6

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.3, Table 14.3.1.2.2; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3, Table 14.3.1.2
COVID-19=coronavirus disease 2019; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
Note: The most common TEAEs were defined as those reported in ≥2 patients in either treatment group in study ARGX-113-1704 and ≥2 patients in either the efgartigimod-efgartigimod cohort or the placebo-efgartigimod cohort in study ARGX-113-1705.
Note: Efgartigimod-efgartigimod refers to the cohort of patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving it in extension study ARGX-113-1705. Placebo-efgartigimod refers to the cohort of patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving efgartigimod in extension study ARGX-113-1705.

2.7.4.2.1.1.3.　安全性統合データセット

第 III 相臨床試験で AESI として定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は Section 2.7.4.2.1.4.4 に要約した。

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

エフガルチギモド群でプラセボ群より 2 名以上多く発現した PT を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-22 に示す。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.5 に示した。

発現割合が高かった（いずれかの治療群で 20%以上）SOC は以下のとおりであった：

- 「感染症および寄生虫症」：エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 32 名（33.3%）及び 24 名（25.3%）（以下同順）
- 「神経系障害」：29 名（30.2%）及び 26 名（27.4%）
- 「胃腸障害」：22 名（22.9%）及び 22 名（23.2%）

エフガルチギモド群でプラセボ群より 2 名以上多く発現した PT のうち、発現割合が高かった（いずれかの治療群で 4%以上）PT は以下のとおりであった：

- 頭痛：22 名（22.9%）及び 19 名（20.0%）
- 尿路感染：8 名（8.3%）及び 2 名（2.1%）
- 上気道感染：7 名（7.3%）及び 1 名（1.1%）
- 筋肉痛：5 名（5.2%）及び 1 名（1.1%）
- 気管支炎：4 名（4.2%）及び 1 名（1.1%）
- 挫傷：4 名（4.2%）及び 2 名（2.1%）
- 処置による頭痛：4 名（4.2%）及び 1 名（1.1%）

第 I 相の ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験のエフガルチギモド群で発現割合の高かった TEAE は、頭痛、C-反応性蛋白増加、及び白血球百分率数異常であった。これらの TEAE の発現割合は、エフガルチギモド 25 mg/kg の単回又は反復投与、若しくはエフガルチギモド 50 mg/kg の単回投与を受けた被験者の方が、エフガルチギモド 10 mg/kg の単回又は反復投与を受けた被験者よりも高かった（Section 2.7.4.2.1.1.1.1）。PB1 での頭痛の発現割合は、エフガルチギモド群で 22 名（22.9%）及びプラセボ群で 19 名（20.0%）と同様であった（表 2.7.4-22）。このうち、エフガルチギモド群で 12 名（12.5%）及びプラセボ群で 9 名（9.5%）に認められた頭痛は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.5）。CTCAE Grade 3 以上、重篤、又は治験薬の休薬又は中止に至った頭痛はなかった（Table 14.3.1.1.4、14.3.1.1.3、14.3.1.1.8、及び 14.3.1.1.7）。

処置による頭痛は、エフガルチギモド群で 4 名（4.2%）と、プラセボ群での 1 名（1.1%）より高い割合で報告された（表 2.7.4-22）。処置による頭痛はいずれも重篤ではなく、治験薬の休薬又は中止に至った事象もなかった（Table 14.3.1.1.3、14.3.1.1.7、及び 14.3.1.1.8）。エフガルチギモド群の 1 名に、CTCAE Grade 3 以上の処置による頭痛が認められた。処置による頭痛は、エフガルチギモド群 4 名（4.2%）及びプラセボ群 1 名（1.1%）のいずれも、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（Table 14.3.1.1.5）。

C-反応性蛋白増加は、PB1 のエフガルチギモド群では報告されなかった（Table 14.3.1.1.2.1）。

リンパ球数減少はエフガルチギモド群のみ 3 名（3.1%）で報告された（表 2.7.4-22）。リンパ球数減少には、CTCAE Grade 3 以上、重篤、又は治験薬の休薬又は中止に至った TEAE はなかった（Table 14.3.1.1.4、14.3.1.1.3、14.3.1.1.7、及び 14.3.1.1.8）。リンパ球数減少は、2 名（2.1%）が、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（Table 14.3.1.1.5）。

安全性データを年齢群、性別、人種、及び地域で解析した結果、性別で解析した際の頭痛の PT を除き、TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3.1.1.2.2、Table 14.1.1.2.3、Table 14.3.1.1.2.4、及び Table 14.3.1.1.2.5）。それぞれ Section 2.7.4.5.1.1、Section 2.7.4.5.1.2、Section 2.7.4.5.1.3、及び Section 2.7.4.5.2.1 に示した。頭痛の PT は、エフガルチギモド群及びプラセボ群の両方で女性被験者（それぞれ 27.1%及び 22.2%）のほうが、男性被験者（それぞれ 11.5%及び 15.6%）よりも高い割合で報告された（Section 2.7.4.5.1.2）。部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

全体的に、PB1 のエフガルチギモド群で最も高い発現割合で報告された PT は、ARGX-113-1704 試験でも同様の割合で報告された。

表 2.7.4-22　エフガルチギモド群でプラセボ群より 2 名以上多くの被験者で発現した TEAE（Pooling Block 1、SAF）

器官別大分類 [a] 基本語	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)	
	n （%）	m	n （%）	m
≥1 TEAE	70 （72.9）	236	74 （77.9）	229
感染症および寄生虫症	32 （33.3）	38	24 （25.3）	29
尿路感染	8 （8.3）	8	2 （2.1）	2
上気道感染	7 （7.3）	7	1 （1.1）	1
気管支炎	4 （4.2）	5	1 （1.1）	1
神経系障害	29 （30.2）	58	26 （27.4）	43
頭痛	22 （22.9）	39	19 （20.0）	30
片頭痛	2 （2.1）	2	0	0
胃腸障害	22 （22.9）	26	22 （23.2）	37
口の感覚鈍麻	2 （2.1）	2	0	0
嘔吐	2 （2.1）	3	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14 （14.6）	19	16 （16.8）	19
筋肉痛	5 （5.2）	6	1 （1.1）	1
四肢痛	3 （3.1）	3	1 （1.1）	1
筋力低下	2 （2.1）	2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	11 （11.5）	16	13 （13.7）	20
挫傷	4 （4.2）	4	2 （2.1）	2
処置による頭痛	4 （4.2）	4	1 （1.1）	1
皮膚擦過傷	2 （2.1）	2	0	0

器官別大分類 [a] 基本語	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)	
	n （%）	m	n （%）	m
一般・全身障害および投与部位の状態	8 （8.3）	16	15 （15.8）	21
疼痛	2 （2.1）	2	0	0
臨床検査	5 （5.2）	21	2 （2.1）	2
リンパ球数減少	3 （3.1）	5	0	0
Ｂリンパ球数減少	2 （2.1）	3	0	0
単球数減少	2 （2.1）	4	0	0
好中球数増加	2 （2.1）	4	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.2.1
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0

[a] Each SOC presented in the table includes the number of patients for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

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

全エフガルチギモド群で全サイクル中に 3 名以上で発現した TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4-23 に示した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.5 に示した。

発現割合の高かった（20%以上）SOC は以下のとおりであった：

- 「感染症および寄生虫症」：82 名（50.6%）
- 「神経系障害」：64 名（39.5%）
- 「胃腸障害」：43 名（26.5%）
- 「筋骨格系および結合組織障害」：36 名（22.2%）

発現割合の高かった（4%以上）PT は以下のとおりであった：

- 頭痛：52 名（32.1%）
- 上咽頭炎：22 名（13.6%）
- 下痢：16 名（9.9%）
- 尿路感染：13 名（8.0%）
- 悪心：13 名（8.0%）
- 上気道感染：12 名（7.4%）
- 筋肉痛：10 名（6.2%）
- 口腔咽頭痛：9 名（5.6%）
- 気管支炎：7 名（4.3%）
- 咳嗽：7 名（4.3%）

- 浮動性めまい：8 名（4.9%）
- 背部痛：8 名（4.9%）
- 嘔吐：8 名（4.9%）
- 関節痛：7 名（4.3%）
- 重症筋無力症：7 名（4.3%）
- 四肢痛：7 名（4.3%）

Section 2.7.4.2.1.1.3.1 で示したとおり、第 I 相の ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験のエフガルチギモド群で多く報告された TEAE は、頭痛、C-反応性蛋白増加、及び白血球百分率数異常であった。

PB2 では、全エフガルチギモド群の 52 名（32.1%）で頭痛が報告された（表 2.7.4-23）。全エフガルチギモド群で 6 サイクル以上投与を受けた被験者コホートでの頭痛の発現割合は、サイクル数が増えても増加せず、Cycle 1 で 17.2%、Cycle 2 で 7.8%、Cycle 3 で 10.9%、Cycle 4 で 9.4%、Cycle 5 で 4.7%、及び Cycle 6 で 1.6%であった（表 2.7.4-26）。

処置による頭痛は全エフガルチギモド群の 5 名（3.1%）で報告された（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.2.1）。処置による頭痛で、重篤、治験薬の休薬又は中止に至った TEAE はなかった（Table 14.3.1.2.3.1、14.3.1.2.7、及び 14.3.1.2.8.1）が、1 名の被験者で CTCAE Grade 3 以上であった（Table 14.3.1.2.4.1）。全エフガルチギモド群の 5 名（3.1%）で報告された処置による頭痛は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（Table 14.3.1.2.5）。

C-反応性蛋白増加は、PB2 の被験者では報告されなかった（Table 14.3.1.2.2.1）。

リンパ球数減少は、全エフガルチギモド群で全サイクル中に 5 名（3.1%）で報告された（表 2.7.4-23）。リンパ球数減少で、重篤、CTCAE Grade 3 以上、又は治験薬の休薬又は中止に至った事象はなかった（Table 14.3.1.2.3.1、14.3.1.2.7、14.3.1.2.8.1）。全エフガルチギモド群の 4 名（2.5%）で報告されたリンパ球数減少は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（Table 14.3.1.2.5）。

全エフガルチギモド群で全サイクル中に 3 名以上で報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛［23 名（14.2%）］、悪心［7 名（4.3%）］、処置による頭痛［5 名（3.1%）］、嘔吐、リンパ球数減少［各 4 名（2.5%）］、疲労、帯状疱疹、好中球数増加、浮動性めまい及び発疹［各 3 名（1.9%）］であった。

全エフガルチギモド群の Cycle 1 から Cycle 7 で、3 名以上で報告された PT を表 2.7.4-24、0～21 ヵ月の 3 ヵ月ごとで 3 名以上に報告された PT を表 2.7.4-25 に示した。また、全エフガルチギモド群で 6 サイクル以上投与を受けた被験者コホートで、各サイクルで 3 名以上に報告された PT を表 2.7.4-26 に示した。6 サイクル以上投与を受けた被験者コホートで発現した PT から、各 TEAE の発現割合はサイクル数が増えても減少する傾向が確認された。この要約では同一の被験者がそれぞれのサイクルで報告されるため、観察された傾向から、大部分の被験者で Cycle 2 以降に新規の TEAE を発現しなかったことが示唆される。

抗 AChR 抗体陽性被験者及び全被験者で、大きな差は見られなかった（Table 14.3.1.2.2.1）.

TEAE データを年齢群、人種、地域、性別、及び eGFR カテゴリー別部分集団で検討した結果、性別で解析した際の頭痛を除き、臨床的に意味のある差は確認されなかった（Table 14.3.1.2.2.3、14.3.1.2.2.4、14.3.1.2.2.5、14.3.1.2.2.6、14.3.1.2.2.7）。それぞれ Section 2.7.4.5.1.1、Section 2.7.4.5.1.3、Section 2.7.4.5.2.1、Section 2.7.4.5.1.2、及び

Section 2.7.4.5.1.6.2 に示した。全エフガルチギモド群では、頭痛の PT は、女性被験者［41 名（35.0%）］の方が男性被験者［11 名（24.4%）］より高い割合で報告された（Section 2.7.4.5.1.2）。部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

全体的に、PB1 で高い割合で報告された TEAE は、PB2 の観察期間が長いことを考慮しても、PB2 の全エフガルチギモド群で同様の割合で報告されたことから、エフガルチギモドを長期に繰り返し投与したときの新たな安全性上の問題は確認されなかった。

表 2.7.4-23　3 名以上の被験者で発現した TEAE（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 [a] **基本語**	**Total Efgartigimod (N=162)**	
	n (%)	**m**
≥1 TEAE	130 (80.2)	775
血液およびリンパ系障害	8 (4.9)	11
貧血	3 (1.9)	4
耳および迷路障害	6 (3.7)	8
回転性めまい	3 (1.9)	4
胃腸障害	43 (26.5)	79
下痢	16 (9.9)	18
悪心	13 (8.0)	17
嘔吐	8 (4.9)	12
上腹部痛	5 (3.1)	6
腹痛	3 (1.9)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (16.0)	43
無力症	6 (3.7)	7
発熱	5 (3.1)	5
疲労	4 (2.5)	7
疼痛	4 (2.5)	5
悪寒	3 (1.9)	3
インフルエンザ様疾患	3 (1.9)	3
感染症および寄生虫症	82 (50.6)	150
上咽頭炎	22 (13.6)	30
尿路感染	13 (8.0)	19
上気道感染	12 (7.4)	17
気管支炎	7 (4.3)	10
帯状疱疹	5 (3.1)	5
インフルエンザ	5 (3.1)	5

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod (N=162)	
	n (%)	m
口腔ヘルペス	4 (2.5)	4
咽頭炎	4 (2.5)	4
胃腸炎	3 (1.9)	4
膀胱炎	3 (1.9)	3
肺炎	3 (1.9)	3
気道感染	3 (1.9)	3
傷害、中毒および処置合併症	22 (13.6)	36
挫傷	5 (3.1)	6
処置による頭痛	5 (3.1)	5
転倒	3 (1.9)	3
皮膚擦過傷	3 (1.9)	3
臨床検査	16 (9.9)	58
リンパ球数減少	5 (3.1)	9
好中球数増加	4 (2.5)	6
筋骨格系および結合組織障害	36 (22.2)	54
筋肉痛	10 (6.2)	13
背部痛	8 (4.9)	8
関節痛	7 (4.3)	8
四肢痛	7 (4.3)	8
筋力低下	3 (1.9)	3
頚部痛	3 (1.9)	3
神経系障害	64 (39.5)	184
頭痛	52 (32.1)	110
浮動性めまい	8 (4.9)	12
重症筋無力症	7 (4.3)	7
片頭痛	6 (3.7)	9
錯感覚	5 (3.1)	5
感覚鈍麻	4 (2.5)	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (13.6)	32
口腔咽頭痛	9 (5.6)	9
咳嗽	7 (4.3)	7
呼吸困難	3 (1.9)	3

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod (N=162)	
	n (%)	m
皮膚および皮下組織障害	22 (13.6)	31
発疹	6 (3.7)	10
そう痒症	3 (1.9)	3
血管障害	14 (8.6)	21
高血圧	6 (3.7)	11

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.2.1
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] Each SOC presented in the table includes the number of patients for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

表 2.7.4-24　3 名以上の被験者で発現した Cycle 別の TEAE（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	Cycle 1 (N=162)		Cycle 2 (N=136)		Cycle 3 (N=122)		Cycle 4 (N=99)		Cycle 5 (N=81)		Cycle 6 (N=64)		Cycle 7 (N=43)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 TEAE	105 (64.8)	328	65 (47.8)	147	47 (38.5)	126	39 (39.4)	74	22 (27.2)	45	19 (29.7)	29	9 (20.9)	12
胃腸障害	26 (16.0)	31	8 (5.9)	14	11 (9.0)	16	7 (7.1)	10	4 (4.9)	5	1 (1.6)	2	0	0
下痢	8 (4.9)	8	5 (3.7)	6	1 (0.8)	1	1 (1.0)	1	2 (2.5)	2	0	0	0	0
悪心	7 (4.3)	7	3 (2.2)	3	5 (4.1)	5	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
嘔吐	3 (1.9)	4	2 (1.5)	3	1 (0.8)	2	3 (3.0)	3	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.4)	20	7 (5.1)	8	4 (3.3)	4	6 (6.1)	9	2 (2.5)	2	0	0	0	0
疲労	3 (1.9)	6	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	47 (29.0)	56	30 (22.1)	37	22 (18.0)	26	14 (14.1)	15	3 (3.7)	3	7 (10.9)	8	3 (7.0)	3
気管支炎	4 (2.5)	5	2 (1.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.7)	2
インフルエンザ	3 (1.9)	3	1 (0.7)	1	0	0	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	12 (7.4)	12	9 (6.6)	9	4 (3.3)	5	4 (4.0)	4	0	0	0	0	0	0
上気道感染	10 (6.2)	10	4 (2.9)	5	1 (0.8)	1	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
尿路感染	9 (5.6)	10	1 (0.7)	1	5 (4.1)	5	2 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (8.6)	20	3 (2.2)	7	3 (2.5)	3	3 (3.0)	3	2 (2.5)	2	1 (1.6)	1	0	0
挫傷	5 (3.1)	5	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	Cycle 1 (N=162)		Cycle 2 (N=136)		Cycle 3 (N=122)		Cycle 4 (N=99)		Cycle 5 (N=81)		Cycle 6 (N=64)		Cycle 7 (N=43)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
転倒	3 (1.9)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による頭痛	4 (2.5)	4	0	0	0	0	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	3 (1.9)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	9 (5.6)	31	2 (1.5)	3	3 (2.5)	6	1 (1.0)	1	3 (3.7)	6	2 (3.1)	4	1 (2.3)	3
リンパ球数減少	4 (2.5)	6	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	2	0	0	0	0
好中球数増加	3 (1.9)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (11.7)	26	7 (5.1)	8	3 (2.5)	3	7 (7.1)	9	2 (2.5)	2	3 (4.7)	3	0	0
関節痛	3 (1.9)	3	1 (0.7)	1	0	0	2 (2.0)	2	0	0	2 (3.1)	2	0	0
背部痛	2 (1.2)	2	3 (2.2)	3	0	0	1 (1.0)	1	1 (1.2)	1	1 (1.6)	1	0	0
筋肉痛	6 (3.7)	8	1 (0.7)	1	1 (0.8)	1	2 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (2.5)	5	0	0	1 (0.8)	1	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
神経系障害	42 (25.9)	83	20 (14.7)	30	18 (14.8)	32	13 (13.1)	18	8 (9.9)	12	4 (6.3)	5	3 (7.0)	3
浮動性めまい	4 (2.5)	7	1 (0.7)	1	1 (0.8)	1	0	0	2 (2.5)	3	0	0	0	0
頭痛	33 (20.4)	56	13 (9.6)	17	10 (8.2)	17	10 (10.1)	14	3 (3.7)	3	1 (1.6)	1	2 (4.7)	2
錯感覚	3 (1.9)	3	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (7.4)	13	5 (3.7)	7	4 (3.3)	9	0	0	1 (1.2)	2	0	0	1 (2.3)	1

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	Cycle 1 (N=162)		Cycle 2 (N=136)		Cycle 3 (N=122)		Cycle 4 (N=99)		Cycle 5 (N=81)		Cycle 6 (N=64)		Cycle 7 (N=43)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
咳嗽	4 (2.5)	4	2 (1.5)	2	1 (0.8)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	4 (2.5)	4	3 (2.2)	3	2 (1.6)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.9)	8	7 (5.1)	7	8 (6.6)	8	2 (2.0)	2	2 (2.5)	2	3 (4.7)	3	0	0
そう痒症	3 (1.9)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	3 (1.9)	3	3 (2.2)	3	1 (0.8)	1	0	0	1 (1.2)	1	1 (1.6)	1	0	0
血管障害	7 (4.3)	11	4 (2.9)	5	2 (1.6)	2	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
高血圧	4 (2.5)	7	2 (1.5)	3	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.2.1
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] Each SOC presented in the table includes the number of patients for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

表 2.7.4-25　3 名以上の被験者で発現した発現時期別の TEAE（3 ヵ月ごと）（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	0 to 3 Months (N=162)		>3 to 6 Months (N=148)		>6 to 9 Months (N=139)		>9 to 12 Months (N=100)		>12 to 15 Months (N=76)		>15 to 18 Months (N=25)		>18 to 21 Months (N=14)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 TEAE	106 (65.4)	341	73 (49.3)	177	58 (41.7)	137	37 (37.0)	81	15 (19.7)	23	6 (24.0)	11	4 (28.6)	5

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	0 to 3 Months (N=162)		>3 to 6 Months (N=148)		>6 to 9 Months (N=139)		>9 to 12 Months (N=100)		>12 to 15 Months (N=76)		>15 to 18 Months (N=25)		>18 to 21 Months (N=14)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
胃腸障害	28 (17.3)	34	12 (8.1)	20	10 (7.2)	15	6 (6.0)	8	1 (1.3)	1	1 (4.0)	1	0	0
上腹部痛	3 (1.9)	3	0	0	2 (1.4)	2	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	9 (5.6)	9	6 (4.1)	7	2 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	7 (4.3)	7	6 (4.1)	6	2 (1.4)	2	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
嘔吐	3 (1.9)	5	4 (2.7)	5	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (9.3)	23	11 (7.4)	11	3 (2.2)	5	3 (3.0)	4	0	0	0	0	0	0
無力症	2 (1.2)	2	3 (2.0)	3	2 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	3 (1.9)	6	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	3 (1.9)	4	0	0	0	0	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0
発熱	2 (1.2)	2	3 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	47 (29.0)	57	37 (25.0)	43	17 (12.2)	20	15 (15.0)	17	7 (9.2)	8	3 (12.0)	4	1 (7.1)	1
気管支炎	5 (3.1)	6	1 (0.7)	1	0	0	1 (1.0)	1	1 (1.3)	1	1 (4.0)	1	0	0
上咽頭炎	12 (7.4)	13	9 (6.1)	9	6 (4.3)	6	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
上気道感染	9 (5.6)	9	5 (3.4)	6	1 (0.7)	1	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	8 (4.9)	8	3 (2.0)	3	2 (1.4)	2	3 (3.0)	3	1 (1.3)	1	1 (4.0)	2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (8.0)	18	6 (4.1)	9	5 (3.6)	6	2 (2.0)	2	1 (1.3)	1	0	0	0	0

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	0 to 3 Months (N=162)		>3 to 6 Months (N=148)		>6 to 9 Months (N=139)		>9 to 12 Months (N=100)		>12 to 15 Months (N=76)		>15 to 18 Months (N=25)		>18 to 21 Months (N=14)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
挫傷	4 (2.5)	4	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による頭痛	4 (2.5)	4	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	3 (1.9)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	9 (5.6)	31	4 (2.7)	8	4 (2.9)	8	2 (2.0)	7	1 (1.3)	2	0	0	2 (14.3)	2
リンパ球数減少	4 (2.5)	6	0	0	1 (0.7)	2	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0
好中球数増加	3 (1.9)	5	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (12.3)	25	9 (6.1)	10	7 (5.0)	10	4 (4.0)	4	1 (1.3)	2	2 (8.0)	2	1 (7.1)	1
関節痛	3 (1.9)	3	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
背部痛	2 (1.2)	2	3 (2.0)	3	1 (0.7)	1	1 (1.0)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0
筋肉痛	7 (4.3)	8	2 (1.4)	2	2 (1.4)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (2.5)	4	1 (0.7)	1	0	0	1 (1.0)	1	1 (1.3)	1	1 (4.0)	1	0	0
神経系障害	44 (27.2)	89	25 (16.9)	39	22 (15.8)	38	9 (9.0)	14	3 (3.9)	3	1 (4.0)	1	0	0
浮動性めまい	4 (2.5)	7	2 (1.4)	2	0	0	2 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0
頭痛	35 (21.6)	58	17 (11.5)	23	14 (10.1)	23	4 (4.0)	4	2 (2.6)	2	0	0	0	0
片頭痛	3 (1.9)	4	3 (2.0)	3	0	0	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (8.6)	16	5 (3.4)	6	3 (2.2)	7	1 (1.0)	2	1 (1.3)	1	0	0	0	0

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod													
	0 to 3 Months (N=162)		>3 to 6 Months (N=148)		>6 to 9 Months (N=139)		>9 to 12 Months (N=100)		>12 to 15 Months (N=76)		>15 to 18 Months (N=25)		>18 to 21 Months (N=14)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
咳嗽	4 (2.5)	4	2 (1.4)	2	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	7 (4.3)	7	2 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.9)	9	10 (6.8)	10	5 (3.6)	6	4 (4.0)	4	1 (1.3)	1	1 (4.0)	1	0	0
そう痒症	3 (1.9)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	3 (1.9)	4	3 (2.0)	3	0	0	2 (2.0)	2	0	0	1 (4.0)	1	0	0
血管障害	7 (4.3)	9	2 (1.4)	2	5 (3.6)	5	3 (3.0)	4	1 (1.3)	1	0	0	0	0
高血圧	4 (2.5)	5	1 (0.7)	1	2 (1.4)	2	2 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.2.2
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set in each 3-month interval; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] Each SOC presented in the table includes the number of patients for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

表 2.7.4-26　6 サイクル以上投与された被験者コホートにおいて、3 名以上で発現した TEAE（サイクル別）（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod (N=64)											
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 TEAE	47 (73.4)	114	31 (48.4)	61	25 (39.1)	66	26 (40.6)	48	18 (28.1)	37	19 (29.7)	29

器官別大分類 [a] 基本語	Total Efgartigimod (N=64)											
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
胃腸障害	10 (15.6)	11	3 (4.7)	3	7 (10.9)	10	4 (6.3)	5	4 (6.3)	5	1 (1.6)	2
下痢	3 (4.7)	3	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	2 (3.1)	2	0	0
悪心	3 (4.7)	3	1 (1.6)	1	3 (4.7)	3	0	0	2 (3.1)	2	0	0
感染症および寄生虫症	19 (29.7)	22	17 (26.6)	20	11 (17.2)	13	10 (15.6)	10	2 (3.1)	2	7 (10.9)	8
上咽頭炎	3 (4.7)	3	7 (10.9)	7	3 (4.7)	4	4 (6.3)	4	0	0	0	
上気道感染	8 (12.5)	8	2 (3.1)	2	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
尿路感染	5 (7.8)	5	1 (1.6)	1	2 (3.1)	2	1 (1.6)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (9.4)	9	1 (1.6)	1	2 (3.1)	2	2 (3.1)	2	2 (3.1)	2	1 (1.6)	1
処置による頭痛	4 (6.3)	4	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0
神経系障害	15 (23.4)	27	7 (10.9)	10	11 (17.2)	17	7 (10.9)	9	6 (9.4)	9	4 (6.3)	5
頭痛	11 (17.2)	17	5 (7.8)	5	7 (10.9)	12	6 (9.4)	8	3 (4.7)	3	1 (1.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.3)	4	3 (4.7)	5	1 (1.6)	2	0	0	1 (1.6)	2	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.6)	1	3 (4.7)	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.2.1

m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the cohort of patients with at least 6 cycles; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] Each SOC presented in the table includes the number of patients for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

2.7.4.2.1.1.3.3.　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

エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 3 名以上で発現した TEAE の SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4-27 に示した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.3.5 に示した。

発現割合の高かった（20%以上）SOC は以下のとおりであった：

- 「感染症および寄生虫症」：86 名（48.0%）
- 「神経系障害」：64 名（35.8%）
- 「胃腸障害」：46 名（25.7%）
- 「筋骨格系および結合組織障害」：39 名（21.8%）

発現割合の高かった（4%以上）PT は以下のとおりであった：

- 頭痛：52 名（29.1%）
- 上咽頭炎：22 名（12.3%）
- 下痢：16 名（8.9%）
- 悪心：14 名（7.8%）
- 尿路感染：13 名（7.3%）
- 上気道感染：12 名（6.7%）
- 嘔吐：10 名（5.6%）
- 筋肉痛：10 名（5.6%）
- 背部痛：9 名（5.0%）
- 口腔咽頭痛：9 名（5.0%）
- 気管支炎：8 名（4.5%）
- 浮動性めまい：8 名（4.5%）
- 高血圧：8 名（4.5%）

すべての用量のエフガルチギモド群の TEAE プロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった。

全体的に、PB3 の TEAE プロファイルは PB2 と一致していた。特に発現割合の高かった TEAE については臨床的に意味のある差は見られなかった。

表 2.7.4-27　エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 3 名以上の被験者で発現した TEAE（Pooling Block 3、SAF）

器官別大分類 [a] 基本語	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m
≥1 TEAE	144 (80.4)	828
血液およびリンパ系障害	12 (6.7)	17

器官別大分類 [a] 基本語	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m
貧血	4 (2.2)	6
耳および迷路障害	7 (3.9)	9
回転性めまい	3 (1.7)	4
胃腸障害	46 (25.7)	84
腹痛	3 (1.7)	4
上腹部痛	5 (2.8)	6
下痢	16 (8.9)	18
悪心	14 (7.8)	18
嘔吐	10 (5.6)	14
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (15.1)	44
無力症	7 (3.9)	8
悪寒	3 (1.7)	3
疲労	4 (2.2)	7
インフルエンザ様疾患	3 (1.7)	3
疼痛	4 (2.2)	5
発熱	5 (2.8)	5
感染症および寄生虫症	86 (48.0)	157
気管支炎	8 (4.5)	11
膀胱炎	4 (2.2)	5
胃腸炎	3 (1.7)	4
帯状疱疹	5 (2.8)	5
インフルエンザ	5 (2.8)	5
上咽頭炎	22 (12.3)	30
口腔ヘルペス	4 (2.2)	4
咽頭炎	5 (2.8)	5
肺炎	4 (2.2)	5
気道感染	3 (1.7)	3
上気道感染	12 (6.7)	17
尿路感染	13 (7.3)	19
傷害、中毒および処置合併症	24 (13.4)	38
挫傷	6 (3.4)	7
転倒	3 (1.7)	3

器官別大分類 [a] 基本語	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m
処置による頭痛	5 (2.8)	5
皮膚擦過傷	3 (1.7)	3
臨床検査	18 (10.1)	65
リンパ球数減少	5 (2.8)	9
好中球数増加	4 (2.2)	6
筋骨格系および結合組織障害	39 (21.8)	58
関節痛	7 (3.9)	8
背部痛	9 (5.0)	9
筋力低下	3 (1.7)	3
筋肉痛	10 (5.6)	13
頚部痛	3 (1.7)	3
四肢痛	7 (3.9)	8
神経系障害	64 (35.8)	184
浮動性めまい	8 (4.5)	12
頭痛	52 (29.1)	110
感覚鈍麻	4 (2.2)	4
片頭痛	6 (3.4)	9
重症筋無力症	7 (3.9)	7
錯感覚	5 (2.8)	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (12.8)	33
咳嗽	7 (3.9)	7
呼吸困難	3 (1.7)	3
口腔咽頭痛	9 (5.0)	9
皮膚および皮下組織障害	28 (15.6)	42
そう痒症	4 (2.2)	6
発疹	7 (3.9)	11
血管障害	18 (10.1)	27
血腫	3 (1.7)	5
高血圧	8 (4.5)	13

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.3.2
IV=intravenous; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] Each SOC presented in the table includes the number of patients for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

2.7.4.2.1.2. 死亡

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で、死亡は 4 名報告された。いずれの事象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。4 名の死亡については、概略を下記に記載し、叙述は各試験の CSR に記載した。叙述の一覧を表 2.7.4-39 に示した。

- ARGX-113-1705 試験（プラセボーエフガルチギモドコホート）の 5[redacted] 歳男性が、最終投与日の23日後*に急性心筋梗塞（PT）により死亡した。被験者のエフガルチギモドの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。
- ARGX-113-1705 試験（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）の 7[redacted] 歳男性が、最終投与日の78日後*に重症筋無力症クリーゼ（PT）により死亡した。エフガルチギモドの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。
- ARGX-113-1705 試験（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）の 7[redacted] 歳女性が 最終投与日の3日後* に死亡した（PT：死亡）。エフガルチギモドの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。
- ARGX-113-1705 試験（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）の 6[redacted] 歳女性が、最終投与日の59日後*に肺の悪性新生物（PT）により死亡した。エフガルチギモドの最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

死亡の一覧を表 2.7.4-51 及び表 2.7.4-52 に示した。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な TEAE

重篤な TEAE の叙述は各試験の CSR に記載した。叙述の一覧を表 2.7.4-39 に示した。

ARGX-113-1501 試験の重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-53 に示した。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-54 及び表 2.7.4-55 に示した。

ARGX-113-1603 試験の重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-56 に示した。

2.7.4.2.1.3.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.3.1.1. ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

第 I 相の ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験では、重篤な TEAE が 1 件報告された。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 7 日に 1 回投与）の被験者に過換気が発現した。この事象は高度であり、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（表 2.7.4-39）。

2.7.4.2.1.3.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

2.7.4.2.1.3.2.1. ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1602 試験では、重篤な TEAE は報告されなかった（表 2.7.4-10）。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で報告された重篤な TEAE の要約を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-28 に示した。

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%）が重篤な TEAE を発現した。いずれの治療群でも、3 名以上の被験者で報告された

重篤な TEAE はなかった。エフガルチギモド群で報告された重篤な TEAE の血小板増加症のみ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

ARGX-113-1705 試験では、全エフガルチギモドコホートのうち 17 名（12.2%）の被験者で重篤な TEAE が認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 11 名（15.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 6 名（9.1%）であった。

全エフガルチギモドコホートで発現割合が高かった（4 名以上で認められた）重篤な TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」が 6 名（4.3%）、「神経系障害」が 5 名（3.6%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 4 名（2.9%）であった。

SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 5 名（6.8%）認められ、プラセボーエフガルチギモドコホートの 1 名（1.5%）よりも発現割合が高かった（3 名以上多かった）。

PT 別では、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 が 2 名（1.4%）、重症筋無力症クリーゼが 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。

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される重篤な TEAE は 4 名（2.9%）で認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 2 名（2.7%）［肺の悪性新生物（ステージ IV）及び外陰部扁平上皮癌（ステージ 1）、各 1 名）］、プラセボーエフガルチギモドコホートで 2 名（3.0%）［膵癌（ステージ IV）及び前立腺癌（ステージ 1）、各 1 名）］であった。

治験責任医師により、エフガルチギモド投与との因果関係が否定できない重篤な TEAE はなかった。

これらの事象の詳細な叙述は各試験の CSR に記載した。表 2.7.4-39 にリンクを提示した。

表 2.7.4-28　重篤な TEAE（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n (%)	Total Efgartigimod (N=139) n (%)
Patients with ≥1 SAE	4 (4.8)	7 (8.4)	11 (15.1)	6 (9.1)	17 (12.2)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
貧血	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
血小板増加症	1 (1.2)	0	0	0	0
心臓障害	0	2 (2.4)	0	1 (1.5)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
心房細動	0	1 (1.2)	0	0	0
心筋虚血	0	1 (1.2)	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
網膜剥離	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
胃腸障害	0	0	2 (2.7)	0	2 (1.4)
下痢	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
過敏性腸症候群	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
死亡	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
治療用製品無効	0	1 (1.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1.2)	5 (6.8)	1 (1.5)	6 (4.3)

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n (%)	Total Efgartigimod (N=139) n (%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (2.7)	0	2 (1.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
赤痢	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺炎	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
大腸菌性肺炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
上気道感染	0	1 (1.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (2.4)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
処置による疼痛	0	1 (1.2)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2)	0	0	0
脊椎靭帯骨化症	0	1 (1.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	0	2 (2.7)	2 (3.0)	4 (2.9)
肺の悪性新生物	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
膵癌	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
前立腺癌	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
直腸腺癌	1 (1.2)	0	0	0	0
外陰部扁平上皮癌	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (4.1)	2 (3.0)	5 (3.6)

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n (%)	Total Efgartigimod (N=139) n (%)
重症筋無力症	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.7)	1 (1.5)	3 (2.2)
重症筋無力症クリーゼ	0	1 (1.2)	1 (1.4)	1 (1.5)	2 (1.4)
昏迷	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
精神障害	1 (1.2)	0	0	0	0
うつ病	1 (1.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
膀胱頚部閉塞	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
血管障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ショック	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.3.1, Table 14.3.1.4.2; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3.1, Table 14.3.1.3
COVID-19=coronavirus disease 2019; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
Note: Efgartigimod-efgartigimod refers to the cohort of patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving it in extension study ARGX-113-1705. Placebo-efgartigimod refers to the cohort of patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving efgartigimod in extension study ARGX-113-1705.

2.7.4.2.1.3.3.　安全性統合データセット

安全性統合データセット内で被験者が重複していることから、PB1、PB2、及び PB3 で報告されたすべての重篤な TEAE を以下に記載する。

PB1、PB2、及び PB3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した重篤な TEAE の要約を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-29 に示した。PB2 の全被験者での重篤な TEAE の要約を、各サイクル、SOC、及び PT 別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.3.1 に示した。

PB1 では、重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、エフガルチギモド群［2 名（2.1%）］がプラセボ群［5 名（5.3%）］よりも低かった。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 21 名（13.0%）に発現し、その内訳はエフガルチギモド群 15 名（15.6%）、プラセボーエフガルチギモド群 6 名（9.1%）であった。PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群では、重篤な TEAE が 24 名（13.4%）で認められた（表 2.7.4-29 及び Table 14.3.1.2.3.1）。

PB1 では、いずれの治療群でも 3 名以上に認められた重篤な TEAE はなかった。PB2 の全エフガルチギモド群又は PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群で 3 名以上の被験者で報告された重篤な TEAE は重症筋無力症のみであり、それぞれ 4 名（2.5%）及び 4 名（2.2%）に発現した（表 2.7.4-29）。

PB2 の全エフガルチギモド群で、全サイクル中に 3 名以上に発現した重篤な TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」が各 6 名（3.7%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が 5 名（3.1%）であった。SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE は、エフガルチギモド群で 5 名（5.2%）、プラセボーエフガルチギモド群で 1 名（1.5%）の被験者で認められた（Table 14.3.1.2.3.1）。SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE に関する詳細については、Section 2.7.4.2.1.4.4 に示した。

治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された重篤な TEAE を、PB1 では Table 14.3.1.1.6、PB2 では Table 14.3.1.2.6、及び PB3 では Table 14.3.1.3.6 に示した。血小板増加症のみが、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された重篤な TEAE であった。

重篤な TEAE のうち、死亡に至る事象は 4 名で報告された。これらの死亡に至る TEAE は、治験責任医師により治験薬との関連ありとは判断されなかった（Section 2.7.4.2.1.2）。これらの事象の叙述へのリンクを表 2.7.4-39 に示した。

PB2 では、サイクル数が増えても全エフガルチギモド群での重篤な TEAE の発現割合は同様であった（Table 14.3.1.2.3.1）。

全体的に、PB1 及び ARGX-113-1704 試験の重篤な TEAE の発現割合に顕著な違いは認められなかった。

PB3 では、すべての用量のエフガルチギモド群での重篤な TEAE プロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった。

全体的に、PB1、PB2、及び PB3 で重篤な TEAE のプロファイルは一致していた。PB2 及び PB3 の長期観察期間でも、死亡に至る TEAE が報告された被験者は 4 名であった。

表 2.7.4-29　Pooling Block 1、Pooling Block 2、及び Pooling Block 3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した重篤な TEAE（SAF）

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Serious TEAE	2 (2.1)	2	5 (5.3)	7	21 (13.0)	30	24 (13.4)	33
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1	0	0	2 (1.2)	2	3 (1.7)	3
貧血	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1
血小板増加症	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
心臓障害	0	0	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
心房細動	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
網膜剥離	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
胃腸障害	0	0	0	0	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2
下痢	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
死亡	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
治療用製品無効	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	6 (3.7)	6	7 (3.9)	7
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
赤痢	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
大腸菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (2.1)	2	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
処置による疼痛	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
脊椎靱帯骨化症	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	5 (3.1)	5	5 (2.8)	5
肺の悪性新生物	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
膵癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
前立腺癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
直腸腺癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
外陰部扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
神経系障害	1 (1.0)	1	2 (2.1)	2	6 (3.7)	7	6 (3.4)	7
重症筋無力症	1 (1.0)	1	2 (2.1)	2	4 (2.5)	4	4 (2.2)	4
重症筋無力症クリーゼ	0	0	0	0	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2
昏迷	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
精神障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
うつ病	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
膀胱頚部閉塞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1
子宮ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
血管障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
ショック	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.3, 14.3.1.2.3.1, and 14.3.1.3.3
COVID-19=coronavirus disease 2019; IV=intravenous; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

2.7.4.2.1.4. その他の重要な TEAE

2.7.4.2.1.4.1. CTCAE Grade 3 以上の TEAE

2.7.4.2.1.4.1.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験の ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

健康成人被験者を対象とした第 I 相試験全体で、1 件の高度の TEAE が報告された。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 7 日に 1 回投与）の被験者に重篤な TEAE の過換気が発現した。この事象は重篤で、治験薬の投与中止に至り、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された（重篤な TEAE の詳細は Section 2.7.4.2.1.3.1 及び表 2.7.4-39）。

2.7.4.2.1.4.1.2. 全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

ARGX-113-1602 試験では、CTCAE Grade 3 以上の TEAE は報告されていない（表 2.7.4-10）。

ARGX-113-1704 試験では、CTCAE Grade 3 以上の TEAE がエフガルチギモド群 9 名（10.7%）及びプラセボ群 8 名（9.6%）で報告された。いずれかの群で 2 名以上に報告された CTCAE Grade 3 以上の TEAE は重症筋無力症のみであり、エフガルチギモド群 1 名（1.2%）及びプラセボ群 2 名（2.4%）で報告された。

ARGX-113-1705 試験では、全エフガルチギモドコホートの 23 名（16.5%）で CTCAE Grade 3 以上の TEAE が報告され、うち 14 名（19.2%）はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホート、9 名（13.6%）はプラセボーエフガルチギモドコホートであった。いずれかのコホートで 2 名以上に報告された CTCAE Grade 3 以上の TEAE は、COVID-19［エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 2 名（2.7%）］、頭痛［エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 1 名（1.4%）、プラセボーエフガルチギモドコホート 2 名（3.0%）］、重症筋無力症［エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 2 名（2.7%）、プラセボーエフガルチギモドコホート 1 名（1.5%）］であった。

2.7.4.2.1.4.1.3. 安全性統合データセット

安全性統合データセット内で被験者が重複していることから、PB1、PB2、及び PB3 で報告されたすべての CTCAE Grade 3 以上の TEAE を以下に記載する。

PB1 で発現した CTCAE Grade 3 以上の TEAE の要約を SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.4 に示した。同様に、PB2 の全エフガルチギモド群で全サイクル中及び各サイクルで発現した CTCAE Grade 3 以上の TEAE を Table 14.3.1.2.4.1、PB3 で発現した CTCAE Grade 3 以上の TEAE を Table 14.3.1.3.4 に示した。また、PB2 の発現時期別（3 ヵ月ごと）の CTCAE Grade 3 以上の TEAE を SOC 及び PT 別に Table 14.3.1.2.4.2 に示した。

CTCAE Grade 3 以上の TEAE は、PB1 ではエフガルチギモド群及びプラセボ群の各 6 名（6.3%）で発現した。PB2 では全エフガルチギモド群で全サイクル中に 29 名（17.9%）で発現し、その内訳はエフガルチギモド群 20 名（20.8%）及びプラセボーエフガルチギモド群 9 名（13.6%）であった。PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群では 31 名（17.3%）で報告された（Tables 14.3.1.1.4、14.3.1.2.4.1 及び 14.3.1.3.4）。

PB1 のいずれの治療群も 3 名以上に報告された CTCAE Grade 3 以上の TEAE はなかった。PB2 の全エフガルチギモド群で 3 名以上に認められた CTCAE Grade 3 以上の TEAE は、頭痛 3 名（1.9%）重症筋無力症 4 名（2.5%）であった。PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群で 3 名以上に認められた CTCAE Grade 3 以上の TEAE は、頭痛 3 名（1.7%）、重症筋無力症 4 名（2.2%）であった（Table 14.3.1.1.4、14.3.1.2.4.1、14.3.1.3.4）。

PB2 の全エフガルチギモド群では、サイクル数が増えても、CTCAE Grade 3 以上の TEAE の発現割合の顕著な増加は見られなかった（Table 14.3.1.2.4.1）。

概して、PB3 では、すべての用量のエフガルチギモド群で認められた CTCAE Grade 3 以上の TEAE のプロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった（Table 14.3.1.3.4）。

全体的に、PB1 及び ARGX-113-1704 試験での CTCAE Grade 3 以上の TEAE の発現割合に顕著な違いは認められなかった。

PB1、PB2、及び PB3 で CTCAE Grade 3 以上の TEAE のプロファイルは一致していた。

2.7.4.2.1.4.2.　治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE についての叙述の一覧を表 2.7.4-39 に示した。

2.7.4.2.1.4.2.1.　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験

第 I 相の ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件報告された。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 7 日に 1 回投与）の被験者で過換気が発現し、この事象は重篤、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（本事象の詳細は Section 2.7.4.2.1.3.1 及び表 2.7.4-39 に示した）。この重篤な TEAE のため、コホート 8（エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）も中止された。

2.7.4.2.1.4.2.2.　全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1602 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった（表 2.7.4-10）。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の治験薬の投与中止に至った TEAE の要約を表 2.7.4-30 に示した。

ARGX-113-1704 試験では、いずれの治療群もそれぞれ 3 名（3.6%）が投与中止に至った TEAE を発現した。いずれの治療群でも、2 名以上の被験者で報告された投与中止に至った 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%）で投与中止に至った TEAE が発現した。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。いずれかのコホートで 2 名以上に報告された、投与中止に至った TEAE は重症筋無力症であった。

6 名で報告されたエフガルチギモドの投与中止に至った TEAE である、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は重篤であった。

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。

表 2.7.4-30　治験薬の投与中止に至った TEAE（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n (%)	Total Efgartigimod (N=139) n (%)
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	3 (3.6)	3 (3.6)	6 (8.2)	1 (1.5)	7 (5.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	0	0	0	0
血小板増加症	1 (1.2)	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.2)	0	1 (1.5)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
心房細動	0	1 (1.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
死亡	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
筋肉痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
脊椎靭帯骨化症	0	1 (1.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)

器官別大分類 基本語	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n (%)	Total Efgartigimod (N=139) n (%)
直腸腺癌	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (4.1)	0	3 (2.2)
平衡障害	1 (1.2)	0	0	0	0
顔面不全麻痺	1 (1.2)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
重症筋無力症	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.7)	0	2 (1.4)
下肢静止不能症候群	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0	0	0	0
発疹	1 (1.2)	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.3, Table 14.3.1.10.2 and Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3, Table 14.3.1.9
COVID-19=coronavirus disease 2019; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
Note: Efgartigimod-efgartigimod refers to the cohort of patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving it in extension study ARGX-113-1705. Placebo-efgartigimod refers to the cohort of patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving efgartigimod in extension study ARGX-113-1705.

2.7.4.2.1.4.2.3.　安全性統合データセット

安全性統合データセット内で被験者が重複していることから、PB1、PB2、及び PB3 で報告された治験薬の投与中止に至ったすべての TEAE を以下に記載する。

PB1、PB2、及び PB3 で発現した、治験薬の投与中止に至った TEAE の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-31 に示した。PB2 のエフガルチギモド中止に至った TEAE の要約を、各サイクル、SOC、及び PT 別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.8.1 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、PB1 ではエフガルチギモド群 2 名（2.1%）、プラセボ群 3 名（3.2%）であった。PB2 では全サイクル中で全エフガルチギモド群 10 名（6.2%）に認められ、内訳はエフガルチギモド群 9 名（9.4%）、プラセボーエフガルチギモド群 1 名（1.5%）であった。PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群では 11 名（6.1%）であった（表 2.7.4-31 及び Table 14.3.1.2.8.1）。

PB1 のいずれの治療群でも 3 名以上で報告された治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。PB2 の全エフガルチギモド群、及び PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群では、3 名以上で発現したエフガルチギモドの投与中止に至った TEAE は、重症筋無力症［PB2 で 3 名（1.9%）、PB3 で 3 名（1.7%）］のみであった（表 2.7.4-31）。

PB2 の全エフガルチギモド群で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（Table 14.3.1.2.8.1）。

全体的に、PB3 のすべての用量のエフガルチギモド群でエフガルチギモド中止に至った TEAE のプロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった（Table 14.3.1.3.8）。

全体的に、PB1 及び ARGX-113-1704 試験での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合に顕著な違いは認められなかった。

PB1、PB2、及び PB3 で、治験薬の投与中止に至った TEAE のプロファイルは一致していた。

表 2.7.4-31　Pooling Block 1、Pooling Block 2、及び Pooling Block 3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した、治験薬の投与中止に至った TEAE（SAF）

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 TEAE for which IMP was discontinued	2 (2.1)	6	3 (3.2)	3	10 (6.2)	16	11 (6.1)	17
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1
血小板増加症	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
心臓障害	0	0	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
心房細動	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
死亡	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
脊椎靱帯骨化症	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2
肺の悪性新生物	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
直腸腺癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
神経系障害	1 (1.0)	4	1 (1.1)	1	4 (2.5)	7	4 (2.2)	7
平衡障害	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
顔面不全麻痺	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
重症筋無力症	1 (1.0)	1	1 (1.1)	1	3 (1.9)	3	3 (1.7)	3
下肢静止不能症候群	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
発疹	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.8, 14.3.1.2.8.1, and 14.3.1.3.8
COVID-19=coronavirus disease 2019; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

2.7.4.2.1.4.3.　治験薬の休薬に至った TEAE

2.7.4.2.1.4.3.1.　全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1602 試験では、治験薬の休薬に至った TEAE は報告されなかった。

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド群の 2 名（2.4%）、プラセボ群の 3 名（3.6%）で、治験薬の休薬に至った TEAE が認められた。

ARGX-113-1705 試験で治験薬の休薬に至った TEAE の一覧を Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 16, Listing 16.2.7.5 に示した。

2.7.4.2.1.4.3.2.　安全性統合データセット

安全性統合データセット内で被験者が重複していることから、PB1、PB2、及び PB3 で報告されたすべての治験薬の休薬に至った TEAE を以下に記載する。

PB1 で発現した治験薬の休薬に至った TEAE の要約を SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.7 に示した。同様に、PB2 の全エフガルチギモド群で治験薬の休薬に至った TEAE の要約を全サイクル及びサイクル別に Table 14.3.1.2.7 に示し、PB3 については Table 14.3.1.3.7 に示した。

治験薬の休薬に至った TEAE は、PB1 ではエフガルチギモド群の 2 名（2.1%）及びプラセボ群の 3 名（3.2%）で報告された。PB2 では全エフガルチギモド群の 14 名（8.6%）で報告され、内訳はエフガルチギモド群 8 名（8.3%）、プラセボーエフガルチギモド群 6 名（9.1%）であった。PB3 ではエフガルチギモド 10 mg/kg 群 14 名（7.8%）で報告された（Tables 14.3.1.1.7、14.3.1.2.7、14.3.1.3.7）。

3 名以上に報告された治験薬の休薬に至った TEAE は、PB1 のいずれの治療群でも、PB2 の全エフガルチギモド群及び PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群でも認められなかった（Tables 14.3.1.1.7、14.3.1.2.7、及び 14.3.1.3.7）。

PB2 の全エフガルチギモド群で、サイクル数が増えても、エフガルチギモドの休薬に至った TEAE の発現割合に顕著な増加は見られなかった（Table 14.3.1.2.7）。

PB3 のすべての用量のエフガルチギモド群で、エフガルチギモドの休薬に至った TEAE のプロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった（Table 14.3.1.3.7）。

全体的に、PB1 及び ARGX-113-1704 試験で、治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合に顕著な違いは認められなかった。

PB1、PB2、及び PB3 で治験薬の休薬に至った TEAE のプロファイルは一致していた。

2.7.4.2.1.4.4.　特に注目すべき TEAE（AESI）

エフガルチギモドは免疫グロブリン G（IgG）濃度を一過性に低下させる作用機序を有することから、第 III 相試験では、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE を AESI と定義した。感染症の解析のため、MedDRA SOC が「感染症および寄生虫症」の全 PT を検索した。

AESI の解析は統合データセットについて記述した。ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で報告された AESI については、各試験の CSR に記述した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.3.1.3.3 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.3.1.3.2）。

CTCAE Grade 3 以上の AESI について、叙述を作成した（Section 2.7.4.2.2 及び表 2.7.4-39）。各被験者の叙述には、2020 年 4 月 6 日のカットオフ日までに得られたデータに基

づき、検査来院日ごとの総 IgG のベースラインからの変化率の一覧を示しており、AESI の発現日に最も近い来院日も特定可能である。

2.7.4.2.1.4.4.1.　安全性統合データセット

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

AESI を表 2.7.4-32 に SOC 及び PT 別に要約した。

AESI は、エフガルチギモド群の 32 名（33.3%）及びプラセボ群の 24 名（25.3%）で報告された。

発現割合が高かった（いずれかの群で 4%以上）AESI の PT は以下のとおりであった：

- 尿路感染、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 8 名（8.3%）及び 2 名（2.1%）（以下同順）
- 上咽頭炎、7 名（7.3%）及び 12 名（12.6%）
- 上気道感染、7 名（7.3%）及び 1 名（1.1%）
- 気管支炎、4 名（4.2%）及び 1 名（1.1%）

上咽頭炎を除き、発現割合が高かった AESI の発現割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも高かった。

AESI はいずれも重篤又は CTCAE Grade 3 以上ではなく、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.3、14.3.1.1.4、及び 14.3.1.1.8）。治験薬の休薬に至った AESI は、エフガルチギモド群の 1 名で報告された尿路感染のみであった（Table 14.3.1.1.7）。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された AESI は、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 3.1%及び 1.1%で報告されており、エフガルチギモド群又はプラセボ群のいずれも 2 名以上の被験者で報告された PT はなかった（Table 14.3.1.1.5）。

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（表 2.7.4-32）。帯状疱疹及び口腔ヘルペスはそれぞれエフガルチギモド群の 1 名で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった（表 2.7.4-32）

高度の免疫抑制時に発現が予想される種類の AESI の発現は見られなかった（表 2.7.4-32）。

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド群の 1 名で肺炎が TEAE として報告されたが、重篤ではなく、治験責任医師により治験薬との関連ありとは判断されなかった（表 2.7.4-29 及び Table 14.3.1.1.5）。被験者は治験薬の投与を変更することなく回復した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 16.2, Listing 16.2.7.1）。

ARGX-113-1704 試験での AESI の発現割合は、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 46.4%及び 37.3%であり（表 2.7.4-11）、PB1 での発現割合（それぞれ 33.3%及び 25.3%）（表 2.7.4-32）よりも高かった。これは Cycle 1 のみを含む PB1 よりも観察期間が長い ARGX-113-1704 試験で発現割合が高くなったと考えられた。PB1 及び ARGX-113-1704 試験で、AESI と考えられる PT の発現割合に顕著な差は見られなかった。

表 2.7.4-32　AESI（Pooling Block 1、SAF）

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)	
	n （%）	m	n （%）	m
≥1 AESI[a]	32 （33.3）	38	24 （25.3）	29
感染症および寄生虫症	32 （33.3）	38	24 （25.3）	29
尿路感染	8 （8.3）	8	2 （2.1）	2
上咽頭炎	7 （7.3）	7	12 （12.6）	12
上気道感染	7 （7.3）	7	1 （1.1）	1
気管支炎	4 （4.2）	5	1 （1.1）	1
インフルエンザ	2 （2.1）	2	1 （1.1）	1
耳感染	1 （1.0）	1	0	0
歯肉炎	1 （1.0）	1	0	0
帯状疱疹	1 （1.0）	1	0	0
爪床感染	1 （1.0）	1	0	0
口腔ヘルペス	1 （1.0）	1	0	0
咽頭炎	1 （1.0）	1	0	0
肺炎	1 （1.0）	1	0	0
副鼻腔炎	1 （1.0）	1	0	0
ウイルス性気管炎	1 （1.0）	1	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 （1.1）	1
膀胱炎	0	0	1 （1.1）	1
消化管感染	0	0	1 （1.1）	1
口腔カンジダ症	0	0	1 （1.1）	2
急性中耳炎	0	0	1 （1.1）	1
気道感染	0	0	1 （1.1）	1
鼻炎	0	0	1 （1.1）	1
歯膿瘍	0	0	2 （2.1）	3
ウイルス性上気道感染	0	0	1 （1.1）	1

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.9
AESI=adverse event of special interest; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SOC=system organ class
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

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

全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された、AESI の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-33 に示した。AESI の初回発現までの期間を Table 14.3.1.2.10 に示す。

全体として、全エフガルチギモド群で 82 名（50.6%）に AESI が発現し、その内訳はエフガルチギモド群 54 名（56.3%）、プラセボーエフガルチギモド群 28 名（42.4%）であった（Table 14.3.1.2.9.1）。発現割合が高かった（4%以上）AESI の PT は以下のとおりであった：

- 上咽頭炎、22 名（13.6%）
- 尿路感染、13 名（8.0%）
- 上気道感染、12 名（7.4%）
- 気管支炎、7 名（4.3%）

全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI は、8 名（4.9%）に 10 件認められた CTCAE Grade 3 の事象を除き、すべて CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった（Table 14.3.1.2.9.6 及び 14.3.1.2.4.1）。CTCAE Grade 3 の AESI は、COVID-19 及びインフルエンザがそれぞれ 2 名（1.2%）、COVID-19 肺炎、赤痢、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、肺炎及び大腸菌性肺炎がそれぞれ 1 名（0.6%）に報告された（Table 14.3.1.2.9.6）。

重篤な AESI は全サイクル中に全エフガルチギモド群の 6 名（3.7%）で認められ、その内訳はエフガルチギモド群 5 名（5.2%）、プラセボーエフガルチギモド群 1 名（1.5%）であった（Table 14.3.1.2.3.1）。重篤な AESI は、COVID-19 が 2 名（1.2%）、COVID-19 肺炎、赤痢、肺炎、大腸菌性肺炎が各 1 名（0.6%）であった。重篤な AESI はいずれ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（Table 14.3.1.2.6）。

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（Table 14.3.1.2.9.5）。発現期間は尿路感染が 6～133 日、上気道感染が 5～20 日であった（Table 14.3.1.2.11）。尿路感染又は上気道感染のいずれの事象も、エフガルチギモドの投与中止に至らなかった（Table 14.3.1.2.8.1）。全エフガルチギモド群では、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（Table 14.3.1.2.7）。

全エフガルチギモド群で全サイクル中に、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 AESI は 11 名（6.8%）で報告され、2 名以上で報告された事象は帯状疱疹［3 名（1.9%）］、上咽頭炎及びインフルエンザ［各 2 名（1.2%）］であった（Table 14.3.1.2.5）。

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で、PB2 の全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI の転帰（worst outcome）は以下のとおりであった：

- 回復／消失、73 名（45.1%）
- 回復中／軽快中、3 名（1.9%）
- 未回復／消失せず、2 名（1.2%）
- 回復／消失したが後遺症あり、1 名（0.6%）

死亡に至る AESI はなかった。帯状疱疹、インフルエンザ、及び上咽頭炎［各 1 名（0.6%）］の転帰は軽快であり、細菌尿及び大腸菌性肺炎［各 1 名（0.6%）］は未回復であった（Table 14.3.1.2.9.5）。AESI の転帰は、欠測であった 3 名（1.9%）を除きいずれも報告されている。この 3 名で認められた事象は無症候性細菌尿、体部白癬、COVID-19、膀胱炎、

ヘリコバクター感染、COVID-19 の疑い、癪風、及び尿路感染［各 1 名（0.6%）］であった。

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（表 2.7.4-33）。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（Table 14.3.1.2.6）。重篤な肺炎関連の TEAE としては、肺炎、大腸菌性肺炎及び COVID-19 肺炎が各 1 名（0.6%）に認められた（Section 2.7.4.2.2）（Table 14.3.1.2.3.1）。ただし、重症筋無力症クリーゼの重篤な TEAE が併発したために死亡した大腸菌性肺炎の 1 名（Section 2.7.4.2.2）を除き、すべての被験者はこれらの TEAE から回復した（Table 14.3.1.2.9.5）。なお、これらの肺炎関連の TEAE は 5 名に認められ、重篤な肺炎関連の TEAE は 3 名に認められた（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 16.2, Listing 16.2.7.1 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 16.2, Listing 16.2.7.1）。

重篤な肺炎関連の TEAE は 3 名（1.9%）の被験者で報告されたが、これは、一般的な MG 患者で報告されている発現割合を上回るものではない。コホート研究の報告によると、一般的な MG 患者では、肺炎を含む重篤な感染症はよく知られており、MG 患者の 33.4%で発現し、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 倍の発現頻度であることが報告されている（Kassardjian, 2020）。

エフガルチギモドを投与された被験者で、日和見感染は報告されなかった。全エフガルチギモド群で全サイクル中に帯状疱疹が 5 名（3.1%）、口腔ヘルペスが 4 名（2.5%）、口腔カンジダ症及びカンジダ感染が各 1 名（0.6%）に発現した（表 2.7.4-33）。

PB1 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報告されなかった（表 2.7.4-33）。

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 IgG 濃度のうち最も低い値）との関連を評価するため、解析を実施した。全エフガルチギモド群で認められた AESI を、最低 IgG 濃度のカテゴリー（各被験者の全サイクル中の最低 IgG 濃度分布の四分位数）、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-34 に示した。本解析では、各被験者の最低 IgG 濃度カテゴリーを決めるための 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（入手可能なすべての AESI を対象とする）に基づく。各最低 IgG 濃度カテゴリーで 3 名以上に報告された AESI を以下に示す：

- 25 パーセンタイル以下
  - 膀胱炎、3 名（7.3%）
  - 上気道感染、5 名（12.2%）
  - 上咽頭炎、6 名（14.6%）
  - 尿路感染、3 名（7.3%）
- 25 パーセンタイル超、50 パーセンタイル以下
  - 気管支炎、3 名（7.7%）
  - 上気道感染、尿路感染、及びインフルエンザ、それぞれ 4 名（10.3%）
- 50 パーセンタイル超、75 パーセンタイル以下
  - 上気道感染及び気道感染、それぞれ 3 名（7.7%）

- 上咽頭炎、7 名（17.9%）

• 75 パーセンタイル超
  - 上咽頭炎、7 名（17.9%）
  - 尿路感染、4 名（10.3%）

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 濃度が中央値以下である「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 カテゴリーで、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（表 2.7.4-34）。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。

全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI を、併用された gMG 治療、SOC、及び PT 別に表 2.7.4-35 に示した。gMG 治療の免疫抑制剤の併用（例、ステロイド又は NSID、又はステロイド＋NSID）は、感染症リスクに影響を与えていないと考えられる。

データカットオフ日（2020 年 10 月 8 日）時点で得られた TEAE 及び AESI を検討した結果、エフガルチギモド投与により感染症の頻度をわずかに増加させている可能性があるが、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はなかった。サイクル別の AESI の発現割合を検討した結果、エフガルチギモドのサイクルを重ねるごとに AESI のリスクが低下する傾向が示唆された（Table 14.3.1.2.9.1）。

表 2.7.4-33　全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod (N=162)	
	n (%)	m
≥1 AESI[a]	82 (50.6)	150
感染症および寄生虫症	82 (50.6)	150
上咽頭炎	22 (13.6)	30
尿路感染	13 (8.0)	19
上気道感染	12 (7.4)	17
気管支炎	7 (4.3)	10
帯状疱疹	5 (3.1)	5
インフルエンザ	5 (3.1)	5
口腔ヘルペス	4 (2.5)	4
咽頭炎	4 (2.5)	4
胃腸炎	3 (1.9)	4
膀胱炎	3 (1.9)	3
肺炎	3 (1.9)	3
気道感染	3 (1.9)	3

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod (N=162)	
	n (%)	m
無症候性細菌尿	2 (1.2)	2
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.2)	2
耳感染	2 (1.2)	2
歯肉炎	2 (1.2)	2
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.2)	2
副鼻腔炎	2 (1.2)	2
癜風	2 (1.2)	2
ウイルス感染	2 (1.2)	2
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)	2
皮膚感染	1 (0.6)	2
細菌尿	1 (0.6)	1
体部白癬	1 (0.6)	1
カンジダ感染	1 (0.6)	1
結膜炎	1 (0.6)	1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6)	1
赤痢	1 (0.6)	1
真菌感染	1 (0.6)	1
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1
ヘリコバクター感染	1 (0.6)	1
麦粒腫	1 (0.6)	1
乳腺炎	1 (0.6)	1
爪床感染	1 (0.6)	1
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1
中咽頭カンジダ症	1 (0.6)	1
大腸菌性肺炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1
鼻炎	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.6)	1
扁桃炎	1 (0.6)	1
ウイルス性咽頭炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気管炎	1 (0.6)	1

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod (N=162)	
	n (%)	m
外陰腟真菌感染	1 (0.6)	1

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.9.1
AESI=adverse event of special interest; COVID-19=coronavirus disease 2019; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SOC=system organ class
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

表 2.7.4-34　全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI（最低 IgG 濃度カテゴリー別）（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod[a]									
	Nadir ≤P25 (N=41)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=39)		Nadir >P75 (N=39)		Missing (N=4)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[b]	22 (53.7)	40	23 (59.0)	45	19 (48.7)	33	18 (46.2)	32	0	0
感染症および寄生虫症	22 (53.7)	40	23 (59.0)	45	19 (48.7)	33	18 (46.2)	32	0	0
無症候性細菌尿	1 (2.4)	1	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
体部白癬	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (4.9)	2	3 (7.7)	4	0	0	2 (5.1)	4	0	0
カンジダ感染	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	2 (5.1)	2	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	3 (7.3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
赤痢	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0
耳感染	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0
胃腸炎	1 (2.4)	1	0	0	0	0	2 (5.1)	3	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	2 (5.1)	2	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod[a]									
	Nadir ≤P25 (N=41)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=39)		Nadir >P75 (N=39)		Missing (N=4)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
帯状疱疹	2 (4.9)	2	2 (5.1)	2	0	0	1 (2.6)	1	0	0
麦粒腫	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	4 (10.3)	4	0	0	1 (2.6)	1	0	0
乳腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0
爪床感染	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	6 (14.6)	9	2 (5.1)	2	7 (17.9)	8	7 (17.9)	11	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.4)	1	1 (2.6)	1	2 (5.1)	2	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (4.9)	2	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.6)	1	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (5.1)	2	0	0	0	0	0	0
肺炎	2 (4.9)	2	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0
大腸菌性肺炎	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	3 (7.7)	3	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ロタウイルス感染	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	1 (2.6)	2	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod[a]									
	Nadir ≤P25 (N=41)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=39)		Nadir >P75 (N=39)		Missing (N=4)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
癜風	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0
上気道感染	5 (12.2)	7	4 (10.3)	5	3 (7.7)	5	0	0	0	0
尿路感染	3 (7.3)	3	4 (10.3)	10	2 (5.1)	2	4 (10.3)	4	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管炎	0	0	0	0	1 (2.6)	1	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0
外陰腟真菌感染	1 (2.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.9.3
AESI=adverse event of special interest; COVID-19=coronavirus disease 2019; IgG= immunoglobulin G; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per nadir IgG category; P25=25th percentile (2.01 g/L); P50=50th percentile (2.52 g/L); P75=75th percentile (3.25 g/L); PT=preferred term; SOC=system organ class
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
Note: Pharmacodynamic data are based on the 06 April data cutoff date and AESI data are based on the 08 October data cutoff date.

[a] Data are missing for 4 patients.

[b] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

表 2.7.4-35　全エフガルチギモド群で全サイクル中に報告された AESI（併用された gMG 治療別）（Pooling Block 2、SAF）

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod							
	No ST/NSID (N=25)		ST (N=37)		NSID (N=14)		ST+NSID (N=86)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[a]	13 (52.0)	19	16 (43.2)	27	8 (57.1)	18	45 (52.3)	86
感染症および寄生虫症	13 (52.0)	19	16 (43.2)	27	8 (57.1)	18	45 (52.3)	86
無症候性細菌尿	0	0	1 (2.7)	1	0	0	1 (1.2)	1
細菌尿	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
気管支炎	1 (4.0)	1	2 (5.4)	3	0	0	4 (4.7)	6
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	2
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
膀胱炎	0	0	1 (2.7)	1	0	0	2 (2.3)	2
赤痢	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
耳感染	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (1.2)	1
真菌感染	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (7.1)	2	2 (2.3)	2
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (1.2)	1
ヘリコバクター感染	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod							
	No ST/NSID (N=25)		ST (N=37)		NSID (N=14)		ST+NSID (N=86)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (7.1)	1	4 (4.7)	4
麦粒腫	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (4.0)	1	1 (2.7)	1	0	0	3 (3.5)	3
乳腺炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1	0	0
爪床感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
上咽頭炎	5 (20.0)	6	3 (8.1)	4	2 (14.3)	4	12 (14.0)	16
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (7.1)	1	3 (3.5)	3
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0
咽頭炎	2 (8.0)	2	1 (2.7)	1	0	0	1 (1.2)	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	2
肺炎	0	0	1 (2.7)	1	0	0	2 (2.3)	2
大腸菌性肺炎	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	3 (3.5)	3
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
ロタウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (14.3)	2	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	2

器官別大分類 基本語	Total Efgartigimod							
	No ST/NSID (N=25)		ST (N=37)		NSID (N=14)		ST+NSID (N=86)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	2
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
上気道感染	3 (12.0)	4	2 (5.4)	2	1 (7.1)	2	6 (7.0)	9
尿路感染	2 (8.0)	3	3 (8.1)	5	1 (7.1)	3	7 (8.1)	8
ウイルス感染	0	0	1 (2.7)	1	0	0	1 (1.2)	1
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (2.7)	1	0	0	0	0
ウイルス性気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	2
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.9.2
AESI=adverse event of special interest; COVID-19=coronavirus disease 2019; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per standard of care category; PT=preferred term; SOC=system organ class; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; ST=steroids
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

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

AESI の要約を表 2.7.4-36 に示した。

エフガルチギモド 10 mg/kg 群で、AESI は 86 名（48.0%）で報告された。

発現割合の高かった（4%以上）AESI の PT は以下のとおりであった：

- 上咽頭炎、22 名（12.3%）
- 尿路感染、13 名（7.3%）
- 上気道感染、12 名（6.7%）
- 気管支炎、8 名（4.5%）

すべての用量のエフガルチギモド群での AESI のプロファイルは、エフガルチギモド 10 mg/kg 群と同様であった（Table 14.3.1.3.9）。

全体的に、PB3 の AESI のプロファイルは PB2 と一致していた。特に、発現割合の高かった AESI については違いが認められなかった。

表 2.7.4-36　エフガルチギモド 10 mg/kg 群で報告された AESI（Pooling Block 3、SAF）

器官別大分類 基本語	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m
≥1 AESI[a]	86 (48.0)	157
感染症および寄生虫症	86 (48.0)	157
上咽頭炎	22 (12.3)	30
尿路感染	13 (7.3)	19
上気道感染	12 (6.7)	17
気管支炎	8 (4.5)	11
帯状疱疹	5 (2.8)	5
インフルエンザ	5 (2.8)	5
咽頭炎	5 (2.8)	5
膀胱炎	4 (2.2)	5
肺炎	4 (2.2)	5
口腔ヘルペス	4 (2.2)	4
胃腸炎	3 (1.7)	4
気道感染	3 (1.7)	3
無症候性細菌尿	2 (1.1)	2
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.1)	2
耳感染	2 (1.1)	2
歯肉炎	2 (1.1)	2
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.1)	2

器官別大分類 基本語	Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m
副鼻腔炎	2 (1.1)	2
癜風	2 (1.1)	2
ウイルス感染	2 (1.1)	2
ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	2
皮膚感染	1 (0.6)	2
細菌尿	1 (0.6)	1
体部白癬	1 (0.6)	1
カンジダ感染	1 (0.6)	1
結膜炎	1 (0.6)	1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6)	1
赤痢	1 (0.6)	1
真菌感染	1 (0.6)	1
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1
ヘリコバクター感染	1 (0.6)	1
麦粒腫	1 (0.6)	1
乳腺炎	1 (0.6)	1
爪床感染	1 (0.6)	1
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1
中咽頭カンジダ症	1 (0.6)	1
大腸菌性肺炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1
鼻炎	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1
軟部組織感染	1 (0.6)	1
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.6)	1
扁桃炎	1 (0.6)	1
ウイルス性咽頭炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気管炎	1 (0.6)	1
外陰腟真菌感染	1 (0.6)	1

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.3.9
AESI=adverse event of special interest; COVID-19=coronavirus disease 2019; IV=intravenous; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別 TEAE の解析

2.7.4.2.1.5.1. Infusion-related reaction（IRR）

すべてのタンパク製剤には、免疫反応を誘発する可能性があり、発疹、蕁麻疹、血管浮腫、血清病、及びアナフィラキシー様反応又はアナフィラキシー反応などの過敏症又はアレルギー反応を発現することがある。

他の静脈内注射剤と同様、エフガルチギモド投与中、又は投与後 48 時間以内に IRR が発現する可能性がある。IRR は、MedDRA 標準検索式（SMQ）（広域検索）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、又は投与開始時間が不明の場合は 2 日以内に発現した事象と定義した。

統合データセットについての IRR の解析結果を記載した。ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の IRR の解析については、各試験の CSR に記載した（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Sections 12.3.1.3.4 及び 12.3.3.4、並びに Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.3.1.3.3）。

2.7.4.2.1.5.1.1. 安全性統合データセット

安全性統合データセット内で被験者が重複していることから、PB1、PB2、及び PB3 で報告されたすべての IRR を以下に記載する。

PB1、PB2、及び PB3 で発現した IRR の要約を表 2.7.4-37 に示した。PB2 での IRR の要約を各サイクル、SOC、及び PT 別に Table 14.3.1.2.12.1 に示した。

PB1、PB2、及び PB3 のいずれも、PT として薬物過敏症及びアナフィラキシー反応は報告されなかった（表 2.7.4-37）。なお、いずれの臨床試験の治験実施計画書でも、IRR を予防するための前投薬は必須としなかった。

IRR は、PB1 ではエフガルチギモド群 3 名（3.1%）及びプラセボ群 7 名（7.4%）で認められた。PB2 では全サイクル中に全エフガルチギモド群 14 名（8.6%）で認められ、内訳はエフガルチギモド群 9 名（9.4%）、プラセボーエフガルチギモド群 5 名（7.6%）であった。PB3 のエフガルチギモド 10 mg/kg 群では 16 名（8.9%）に認められた（表 2.7.4-37 及び Table 14.3.1. 3.10）

PB1、PB2、及び PB3 のいずれも重篤な IRR は認められなかった（Table 14.3.1.1.11、Table 14.3.1.2.13 及び Table 14.3.1.3.11）。PB2 の全エフガルチギモド群では、プラセボーエフガルチギモド群の 1 名（0.6%）に認められた CTCAE Grade 4 の急性呼吸不全を除き、CTCAE Grade 3 以上の IRR はなかった（Table 14.3.1.2.12.3）。なお、この急性呼吸不全は重症筋無力症クリーゼ及び肺炎とほぼ同時期に、これらの事象の一部として発現したことから、エフガルチギモドの静脈内投与との特異的な関連性はない可能性が高いと思われる。この被験者の叙述は表 2.7.4-39 にリンクを提示した。

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフの時点で、PB2 で異物感及び斑状丘疹状皮疹［各 1 名（0.6%）］が転帰不明であったことを除き、いずれの IRR も回復した（Table 14.3.1.2.12.2）。

PB1、PB2、及び PB3 に含まれる各試験では、全体的に IRR の発現割合は低かった。ARGX-113-1704 試験では、プラセボ群（9.6%）でエフガルチギモド群（3.6%）よりも多く IRR が報告され（表 2.7.4-11）、PB1 の結果と一致していた。各 PB での観察期間の違いを考慮すると、PB1、PB2、又は PB3 で報告された IRR の発現割合に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.4-37　Pooling Block 1、Pooling Block 2、及び Pooling Block 3（エフガルチギモド 10 mg/kg 群のみ）で発現した IRR（SAF）

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 IRR[a]	3 (3.1)	3	7 (7.4)	7	14 (8.6)	16	16 (8.9)	20
眼障害	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
眼瞼腫脹	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1	2 (2.1)	2	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2
注入部位血管外漏出	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
注入部位疼痛	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
注射部位疼痛	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
異物感	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.1)	2	4 (2.5)	4	4 (2.2)	4
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
咳嗽	0	0	1 (1.1)	1	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2
呼吸困難	0	0	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1	3 (3.2)	3	7 (4.3)	9	9 (5.0)	13
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
紅斑	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0
そう痒症	1 (1.0)	1	1 (1.1)	1	1 (0.6)	1	2 (1.1)	3

器官別大分類 基本語	Pooling Block 1				Pooling Block 2 All Cycles Cumulatively		Pooling Block 3	
	Efgartigimod (N=96)		Placebo (N=95)		Total Efgartigimod (N=162)		Efgartigimod IV 10 mg/kg (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
発疹	0	0	0	0	3 (1.9)	4	4 (2.2)	5
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.1)	1	2 (1.2)	2	2 (1.1)	2

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.1.10, 14.3.1.2.12.1, and 14.3.1.3.10
IRR=infusion-related reaction; IV=intravenous; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PT=preferred term; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=system organ class
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

[a] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

2.7.4.2.1.5.2.　副作用

副作用の評価は二重盲検、プラセボ対照試験である ARGX-113-1704 試験で行った。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発現割合が高かった［プラセボ群よりエフガルチギモド群での発現が 3 名（3.6%）以上多い］PT と定義した。

副作用の基準に合致した PT を表 2.7.4-38 に示す。

処置による頭痛及び筋肉痛それぞれ 1 件は高度（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 試験及び PB1、PB2、及び PB3 の TEAE を検討した結果、ARGX-113-1704 試験で確認された副作用から新たに認められた又は発現割合が臨床的に意味のある増加を示したものはなかった。

表 2.7.4-38　副作用（ARGX-113-1704 試験、SAF）

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

2.7.4.2.2.　叙述

重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、並びに CTCAE Grade 3 以上の AESI 及び IRR について、叙述を各試験の CSR に記載した。これらの叙述の一覧を表 2.7.4-39 に示した。

表 2.7.4-39　重篤な TEAE、投与中止に至った事象、並びに CTCAE Grade 3 以上の AESI 及び IRR の叙述（臨床試験別）

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment Assignment	Link to Narrative
ARGX-113-1501	214	SAE AE led to IMP discontinuation	過換気	efgartigimod	CSR Section 12.3.2
ARGX-113-1603	362-002	SAE TEAE leading to d/c	血小板減少症	efgartigimod	CSR Section 14.3.10
ARGX-113-1603	380-001	SAE	肺炎	efgartigimod	CSR Section 14.3.10
ARGX-113-1603	393-001	SAE	子宮ポリープ	efgartigimod	CSR Section 14.3.10
ARGX-113-1702	021	SAE[a]	結腸直腸癌	efgartigimod	CSR Section 14.3.3
ARGX-113-1704	POL0001050	SAE	うつ病	efgartigimod	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	POL0005086	SAE, AE led to IMP discontinuation	直腸腺癌	efgartigimod	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	SRB0001196	SAE, AE led to IMP discontinuation	血小板増加症	efgartigimod	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	USA0020076	SAE, AE led to IMP discontinuation	重症筋無力症, 平衡障害, 発疹, 下肢静止不能症候群, 顔面不全麻痺	efgartigimod	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	USA0009111	AESI of grade ≥3 severity	インフルエンザ	efgartigimod	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	USA0021102	AESI of grade ≥3 severity	咽頭炎	efgartigimod	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	CZE0003077	SAE	心筋虚血	placebo	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	CZE0004109	SAE, AE led to IMP discontinuation	重症筋無力症	placebo	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	FRA0014174	SAE	重症筋無力症	placebo	CSR Section 14.3.6
		SAE	治療用製品無効		

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment Assignment	Link to Narrative
ARGX-113-1704	GEO0002110	SAE	上気道感染	placebo	CSR Section 14.3.6
		SAE	重症筋無力症クリーゼ		
		AESI of grade ≥3 severity	上気道感染		
ARGX-113-1704	JPN0005133	SAE	脊椎圧迫骨折	placebo	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1704	JPN0009230	SAE, AE led to IMP discontinuation	脊椎靭帯骨化症	placebo	CSR Section 14.3.6
		SAE	処置による疼痛		
ARGX-113-1704	USA0010043	SAE, AE led to IMP discontinuation	心房細動	placebo	CSR Section 14.3.6
ARGX-113-1705	CZE0005079	SAE, AE that led to IMP discontinuation	脊椎圧迫骨折	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	DNK0001062	SAE	網膜剥離	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	GEO0001120	SAE, AESI of grade ≥3 severity, IRR	重症筋無力症クリーゼ, 肺炎, 急性呼吸不全	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	GEO0002100	Death, SAE, AESI of grade ≥3 severity	重症筋無力症クリーゼ,誤嚥性肺炎, 大腸菌性肺炎, ショック, 昏迷	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	POL0001019	SAE	前立腺癌, 膀胱頚部閉塞	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	RUS0002175	SAE, AESI of grade ≥3 severity	赤痢, 過敏性腸症候群	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	USA0008001	SAE	膵癌	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	USA0009013	AESI of grade ≥3 severity	レンサ球菌性咽頭炎, インフルエンザ	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment Assignment	Link to Narrative
ARGX-113-1705	USA0009037	SAE	貧血	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	USA0012029	Death, SAE, AE that led to IMP discontinuation	死亡, 下痢	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	CZE0003077	Death, AE that led to IMP discontinuation	急性心筋梗塞	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	CZE0005060	SAE, AESI of grade ≥3 severity	ＣＯＶＩＤ－１９	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	ITA0003033	SAE	外陰部扁平上皮癌	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	ITA0008222	AE that led to IMP discontinuation	筋肉痛, 頭痛	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	SRB0001129	SAE, AESI of grade ≥3 severity	ＣＯＶＩＤ－１９	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	SRB0001200	SAE, AE that led to IMP discontinuation	重症筋無力症	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	SRB0001213	SAE	肺塞栓症[d]	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	USA0001049	SAE	重症筋無力症	placebo-efgartigimod[c]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	USA0006085	Death, SAE, AE that led to IMP discontinuation	肺の悪性新生物	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6
ARGX-113-1705	USA0009111	SAE, AE that led to IMP discontinuation, AESI of grade ≥3 severity	重症筋無力症, ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	efgartigimod-efgartigimod[b]	CSR-IA 2 Section 14.3.6

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.3.2; Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 14.3.3; Module 5.3.5.4, ARGX-113-1603 CSR, Section 14.3.10; Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.3.6; and Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3.6
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; COVID-19=coronavirus disease 2019; CSR=clinical study report; d/c=discontinued; IMP=investigational medicinal product; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

[a] The SAE was reported 12 days after the subject's end of study visit and was considered non treatment-emergent.

[b] In study ARGX-113-1705, the efgartigimod-efgartigimod cohort refers to patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and received efgartigimod in study ARGX-113-1705.

[c] In study ARGX-113-1705, the placebo-efgartigimod cohort refers to patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and received efgartigimod in study ARGX-113-1705.

[d] An SAE of pulmonary embolism was reported for patient ID SRB0001213, who had received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and was enrolled, yet had not yet received a dose of efgartigimod in study ARGX-113-1705.

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.　健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.3.1.1.　ARGX-113-1501 試験

ARGX-113-1501 試験の臨床検査値の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.4 に示す。

全体として、パート 1（SAD）及びパート 2（MAD）では、一過性の CRP 増加及び白血球百分率数異常を除き、エフガルチギモド群及びプラセボ群の臨床検査値に、臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの事象は、主に 25 及び 50 mg/kg の高用量の単回投与で同時に観察されることが多く、10 mg/kg の反復投与では観察されなかった。

パート 1（SAD）

高用量群（エフガルチギモド 25 及び 50 mg/kg）では、投与後 8 時間以内に CD3、CD4、CD8、CD19、及び CD56 リンパ球数（中央値）の減少が認められた。概して、最大の減少は、25 mg/kg 群の投与 4 時間後及び 50 mg/kg 群の投与 8 時間後に観察され、投与 24 時間後にベースライン値に回復した。プラセボ群では、減少は認められなかったか、又はごくわずかであった。

コホート 4 及び 5 でエフガルチギモドの 25 mg/kg 及び 50 mg/kg を投与された健康被験者で、CRP（中央値）の増加が認められた。25 mg/kg 群では投与 24 時間後及び 48 時間後に増加が認められ、最大の CRP 絶対値の中央値（すなわち、中央値が最大であった 1 時点の中央値）は、投与 24 時間後の 14.10 mg/L であった（正常範囲：≦9.9 mg/L）。投与 72 時間後では、ベースラインからの変化量の中央値は減少した。エフガルチギモド 50 mg/kg 群では、CRP 中央値の増加が投与 96 時間後まで観察された。この用量群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値は、投与 24 時間後で 34.20 mg/L であった。投与 144 時間後では、ベースラインからの変化量の中央値は減少した。プラセボ群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値は 6.25 mg/L であった。

エフガルチギモド（0.2～50 mg/kg）の単回投与により、血清中の IgA、IgD、IgE、又は IgM 濃度の臨床的に意味のある減少は認められなかった。

パート 2（MAD）

CRP の中央値の増加は、エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与（コホート 10）のみで認められた。初回投与を除く各投与で、投与 24 時間後に増加が認められ、この用量群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値（すなわち、中央値が最大であった 1 時点の中央値）は、Day 16、すなわち 3 回目の投与 24 時間後の 14.10 mg/L（正常範囲：≦9.9 mg/L）であった。プラセボ群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値は 4.9 mg/L であった。

パート 1（SAD）とは対照的に、パート 2（MAD）では CD3、CD4、CD8、CD19 及び CD56 リンパ球数の顕著な変化は観察されなかった。しかしながら、パート 2（MAD）では、投与後のリンパ球数の初回測定は初回投与 24 時間後であった［パート 1（SAD）の 25 及び 50 mg/kg 群では、CD3、CD4、CD8、CD19 及び CD56 リンパ球数の中央値の減少は概して投与後 8 時間以内に観察され、投与 24 時間後にはベースライン値に回復していた］。

エフガルチギモドの反復投与（10 mg/kg 7 日に 1 回、10 mg/kg 4 日に 1 回、又は 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）により、血清中の IgA、IgD、IgE、又は IgM 濃度の臨床的に意味のある減少は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.　ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1702 試験の臨床検査値の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 12.4 に示す。

治療群 A 及び治療群 D では、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、及びリンパ球タイピングについて、孤発的な正常範囲を逸脱する外れ値が認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。なお、治療群 A ではリンパ球数を測定していなかった。治療群 A 及び D では、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.2.　全身型重症筋無力症患者を対象とした試験

2.7.4.3.2.1.　ARGX-113-1602 試験

ARGX-113-1602 試験の臨床検査値の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.4 に示す。

血液学的検査

投与後の血液学的検査値の中央値は正常範囲内であった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で、血液学的検査で孤発的な異常値が認められたが、CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の異常はなかった。CD3～CD19+リンパ球数に顕著な変化は認められなかった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で臨床的に意味のある差は見られなかった。

Section 2.7.4.2.1.1.2 に記載したとおり、エフガルチギモド群の被験者 3 名で、TEAE として報告された血液学的検査値異常が認められた。

血液生化学検査

投与後の血液生化学検査の中央値は正常範囲内であった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で、血液生化学検査値に孤発的な異常値が認められたが、治験責任医師により臨床的に重要と判断された異常値はなく、CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の異常はなかった。ARGX-113-1501 試験とは対照的に、ARGX-113-1602 試験で CRP の増加は認められなかった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

免疫学的検査

臨床的に意味のある IgA、IgD、IgE、又は IgM 値の減少は報告されなかった。

ARGX-113-1602 試験の臨床検査値の総合的な結論

血液学的検査及び血液生化学検査では、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、孤発的な異常値が認められたが、投与後の検査結果の中央値はいずれも正常範囲内であった。異常値はいずれも臨床的に重要とは判断されておらず、また、エフガルチギモド群及びプラセボ群で差は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.　ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の臨床検査値の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.4 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.4 にそれぞれ示す。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の全サイクル中に発現した、CTCAE Grade 3 以上の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の概要を表 2.7.4-40 に示した。

ARGX-113-1704 試験では、エフガルチギモド投与による血清アルブミン値の低下は認められなかった。血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の発現割合について、エフガルチギ

モド群及びプラセボ群の間に差は認められなかった。多く報告された CTCAE Grade 3 以上の検査値異常はリンパ球数減少であり、エフガルチギモド群で 8 名（9.5%）、プラセボ群で 8 名（9.6%）に認められた。

ARGX-113-1705 試験では、エフガルチギモド投与による血清アルブミン値の低下は認められなかった。血液生化学検査又は血液学的検査に臨床的に意味のあるベースラインからの平均値の変化はなく、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の間で、平均値の変化に顕著な差は認められなかった。血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の発現割合は低く、解析した臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースライン以降（全サイクル中）に報告された血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の大半は、CTCAE Grade 2 以下であり、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、臨床検査値異常が報告された被験者数は同様であった。多く報告された CTCAE Grade 3 以上の異常値はリンパ球数減少であり、12 名（8.7%）の被験者で認められた。臨床検査異常値の最悪値は、CTCAE Grade 4 のリンパ球数減少 1 名（0.7%）を除き、すべて CTCAE Grade 3 であった。

表 2.7.4-40　全サイクル中に報告された CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）

	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n / N (%)	Placebo (N=83) n / N (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n / N (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n / N (%)	Total Efgartigimod (N=139) n / N (%)
Chemistry					
Alanine aminotransferase increased	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	0 / 66	0 /138
Grade 3	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	0 / 66	0 /138
Cholesterol high	0 / 83	3 / 82 (3.7)	0 / 67	2 / 65 (3.1)	2 /132 (1.5)
Grade 3	0 / 83	3 / 82 (3.7)	0 / 67	2 / 65 (3.1)	2 /132 (1.5)
GGT increased	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	0 / 66	0 /138
Grade 3	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	0 / 66	0 /138
Hypernatremia	2 / 84 (2.4)	0 / 83	0 / 72	0 / 66	0 /138
Grade 3	1 / 84 (1.2)	0 / 83	0 / 72	0 / 66	0 /138
Grade 4	1 / 84 (1.2)	0 / 83	0 / 72	0 / 66	0 /138
Hypertriglyceridemia	2 / 83 (2.4)	1 / 82 (1.2)	0 / 67	4 / 65 (6.2)	4 /132 (3.0)
Grade 3	2 / 83 (2.4)	1 / 82 (1.2)	0 / 67	4 / 65 (6.2)	4 /132 (3.0)
Hematology					
Lymphocyte count decreased	8 / 84 (9.5)	8 / 83 (9.6)	5 / 72 (6.9)	7 / 66 (10.6)	12 /138 (8.7)
Grade 3	8 / 84 (9.5)	8 / 83 (9.6)	5 / 72 (6.9)	6 / 66 (9.1)	11 /138 (8.0)
Grade 4	0 / 84	0 / 83	0 / 72	1 / 66 (1.5)	1 /138 (0.7)
Neutrophil count decreased	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	2 / 66 (3.0)	2 /138 (1.4)

	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n / N (%)	**Placebo (N=83) n / N (%)**	**Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n / N (%)**	**Placebo-Efgartigimod (N=66) n / N (%)**	**Total Efgartigimod (N=139) n / N (%)**
Grade 3	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	2 / 66 (3.0)	2 /138 (1.4)
White blood cell decreased	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	1 / 66 (1.5)	1 /138 (0.7)
Grade 3	0 / 84	1 / 83 (1.2)	0 / 72	1 / 66 (1.5)	1 /138 (0.7)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.4.2.3, Table 48; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.4.2.3, Table 29; and Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3.2, Table 14.3.2.3

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT=gamma-glutamyl transferase; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data

Note: Worst-case analysis considering all postbaseline assessments (over all of the cycles), including unscheduled assessments.

Note: Efgartigimod-efgartigimod refers to the cohort of patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving it in extension study ARGX-113-1705. Placebo-efgartigimod refers to the cohort of patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving efgartigimod in extension study ARGX-113-1705.

2.7.4.3.3.　安全性統合データセット

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

いずれの治療群でも、血液生化学検査及び血液学的検査の平均値について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められず、治療群間で変化量の平均値に顕著な差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.2.1.1）。

血液生化学検査値又は血液学的検査値について、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった（Table 14.3.2.1.2）。

ベースライン以降（全サイクル中）に報告された血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の大半は、CTCAE Grade 2 以下であり、各治療群で臨床検査値異常が報告された被験者数は同様であった（Table 14.3.2.1.3）。

CTCAE Grade 3 以上の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の概要を表 2.7.4-41 に示した。CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常の発現割合は、治療群間で同様であった。

エフガルチギモド投与による血清アルブミン値の低下はなく、TEAE の低アルブミン血症は報告されなかった（Table 14.3.2.1.1 及び 14.3.2.1.3）。

PB1 及び ARGX-113-1704 試験で臨床検査値異常に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.4-41　CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（Pooling Block 1、SAF）

	Efgartigimod (N=96) n/N （%）	Placebo (N=95) n/N （%）
Chemistry		
Alanine aminotransferase increased	0/96	1/95 （1.1）
Grade 3	0/96	1/95 （1.1）
GGT increased	0/96	1/95 （1.1）
Grade 3	0/96	1/95 （1.1）
Hematology		
Lymphocyte count decreased	8/96 （8.3）	5/95 （5.3）
Grade 3	8/96 （8.3）	5/95 （5.3）
Neutrophil count decreased	0/96	1/95 （1.1）
Grade 3	0/96	1/95 （1.1）

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.2.1.3
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT= gamma-glutamyl transferase; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Worst-case analysis considering all postbaseline assessments (cycle 1), including unscheduled assessments.

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

血液生化学検査及び血液学的検査パラメータの平均値について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.2.2.1.1、全エフガルチギモド群の実測値及びベースラインからの変化量、サイクル

別）（Table 14.3.2.2.1.2、全エフガルチギモド群の実測値及びベースラインからの変化量、全期間）。

ベースライン以降（全サイクル中）に報告された血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の大半は、CTCAE Grade 2 以下であった（Table 14.3.2.2.3.1、全エフガルチギモド群、サイクル別）（Table 14.3.2.2.3.2、全エフガルチギモド群、全期間）。

全エフガルチギモド群の臨床検査値異常の CTCAE Grade のベースラインに対する投与後（最悪 CTCAE Grade）のクロス集計を、サイクル別に Table 14.3.2.2.2.1、全期間について Table 14.3.2.2.2.2 に示した。

CTCAE Grade 3 以上の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の概要を表 2.7.4-42 に示した。10%以上の被験者で報告された CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常は、CTCAE Grade 3 のリンパ球数減少のみであった。CTCAE Grade 4 の臨床検査値異常はリンパ球数減少及び高ナトリウム血症のみであった。

エフガルチギモド投与による血清アルブミン値の低下はなく、TEAE の低アルブミン血症は報告されなかった（Table 14.3.2.2.1.1、14.3.2.2.1.2、14.3.2.2.3.2）。

PB2 の全エフガルチギモド群及び PB1 のエフガルチギモド群で、臨床検査値異常に顕著な違いは認められなかった。エフガルチギモドの反復投与により、新たな安全性上の問題は確認されなかった。

表 2.7.4-42　全エフガルチギモド群で報告された CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=162) n / N (%)
Chemistry	
Cholesterol high	2 (1.4)
Grade 3	2 (1.4)
Hypertriglyceridemia	6 (4.1)
Grade 3	6 (4.1)
Hypernatremia	2 (1.2)
Grade 3	1 (0.6)
Grade 4	1 (0.6)
Hematology	
White blood cell decreased	1 (0.6)
Grade 3	1 (0.6)
Lymphocyte count decreased	18 (11.1)
Grade 3	16 (9.9)
Grade 4	2 (1.2)
Neutrophil count decreased	2 (1.2)
Grade 3	2 (1.2)

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.2.2.3.2

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Worst-case analysis considering all postbaseline assessments (all cycles), including unscheduled assessments.

2.7.4.4.　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

2.7.4.4.1.　バイタルサイン及び身体的所見

2.7.4.4.1.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.4.1.1.1.　ARGX-113-1501 試験

ARGX-113-1501 試験のバイタルサイン、身体的所見、及びその他の安全性に関連する項目の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.5 に示す。

パート 1（SAD）では、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 1 名で報告された異常な筋肉痛（TEAE の関節痛として報告された）を除き、バイタルサイン又は身体的所見の異常は、いずれも治験責任医師により臨床的に重要とは判断されなかった。

パート 2（MAD）では、治験責任医師により臨床的に重要と判断されたバイタルサインの異常は、エフガルチギモド 10 mg/kg 4 日に 1 回投与の 1 名及びエフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与の 1 名の合計 2 名に認められた体温上昇であり、関連する TEAE として発熱が報告された。エフガルチギモド 10 mg/kg 7 日に 1 回投与の 1 名で報告された後頚部のアデノパシー及び右後頚部のアデノパシー（TEAE のリンパ節症として報告された）以外に、治験責任医師により臨床的に重要と判断された身体的所見の異常はなかった。

ARGX-113-1501 試験のバイタルサイン及び身体的所見の総合的な結論

バイタルサイン及び身体的所見について、試験期間を通じて臨床的に重要な変化は認められず、エフガルチギモド群及びプラセボ群で違いは認められなかった。

2.7.4.4.1.1.2.　ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1702 試験のバイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関連する項目の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 12.5 に示す。

治療群 A 及び治療群 D では、バイタルサインについて孤発的な外れ値が認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。治療群 A 及び D の身体的所見は、治験責任医師により臨床的に重要な所見はないと判断された。治療群 A 及び D では、バイタルサイン及び身体的所見の異常について、臨床的に意味のある差はなかった。全体的に、バイタルサイン又は身体的所見の異常についての傾向は認められなかった。

2.7.4.4.1.2. 全身型重症筋無力症患者

2.7.4.4.1.2.1.　ARGX-113-1602 試験

ARGX-113-1602 試験のバイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関連する項目の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.5 に示す。

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常は報告されなかった。バイタルサインについて、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

<u>心電図検査による心拍数</u>

エフガルチギモド群又はプラセボ群で徐脈（すなわち、心拍数 50 bpm 未満又はベースラインからの 25%以上の減少）又は頻脈（すなわち、心拍数が 100 bpm 超、又はベースラインからの 25%以上の増加）は報告されなかった。

心拍数について、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

体温

試験期間中、被験者の体温が 35°C 以下（すなわち、低体温）又は 38°C 以上（すなわち、発熱）となった被験者は認められなかった。

血圧

エフガルチギモド群及びプラセボ群で、収縮期血圧及び拡張期血圧の中央値に臨床的に重要な差は認められなかった。スクリーニング時に収縮期血圧が 120 mmHg 未満で、試験期間中に 160 mmHg 以上に上昇した被験者はいなかった。総じて、収縮期血圧及び拡張期血圧について、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

身体的所見

全体で、エフガルチギモド群で 5 名、プラセボ群で 2 名の被験者に、身体的所見の異常の新規発現又はベースラインからの悪化が認められた。これらの被験者のうち、エフガルチギモド群の 3 名に、関連する TEAE が報告されていた。総じて、身体的所見の異常に関して、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

ARGX-113-1602 試験のバイタルサイン及び身体的所見の総合的な結論

エフガルチギモド群及びプラセボ群で、バイタルサインの孤発的な外れ値及び身体的所見の異常が認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的に重要とは判断されなかった。

全体的に、バイタルサイン又は身体的所見の異常についての傾向は認められなかった。エフガルチギモド群及びプラセボ群では、バイタルサイン及び身体的所見の異常について、臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.4.4.1.2.2.　ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験のバイタルサイン、身体的所見、その他の安全性に関連する項目の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.5 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.5 に示す。

ARGX-113-1704 試験では、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）の顕著なベースラインからの変化はなく、また、エフガルチギモド群及びプラセボ群で差は認められなかった。エフガルチギモド群及びプラセボ群で、臨床的に意味のある身体的所見の異常が認められた被験者数に不均衡は見られなかった。

ARGX-113-1705 試験では、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、及び体温）の顕著なベースラインからの変化はなく、また、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差は認められなかった。

2.7.4.4.1.3. 安全性統合データセット

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

バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）について、顕著なベースラインからの変化はなく、また治療群間で差は認められなかった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.3.1.1 及び Table 14.3.3.1.2）。

PB1 及び ARGX-113-1704 試験でバイタルサインに顕著な違いは認められなかった。

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

バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）について、顕著なベースラインからの変化はなかった［Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.3.2.1.1 及び Table 14.3.3.2.2.1（全被験者でサイクル別）；Table 14.3.3.2.1.2 及び Table 14.3.3.2.2.2（全被験者で全期間）］。

PB1、ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群、及び PB2 でバイタルサインに顕著な違いは認められなかった。

2.7.4.4.1.4. 心電図検査

2.7.4.4.1.4.1. 健康成人被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.4.1.4.1.1. ARGX-113-1501 試験

ARGX-113-1501 試験の心電図検査（ECG）の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.5 に示す。

パート 1（SAD）

個々の被験者の変動

治験責任医師により臨床的に重要と判断された ECG 異常の報告はなく、TEAE として報告された事象もなかった。

QTc 解析

エフガルチギモド 50 mg/kg 群で、1 名に、ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 間隔延長が報告された。

パート 2（MAD）

個々の被験者の変動

治験責任医師により臨床的に重要と判断された ECG 異常の報告はなく、TEAE として報告された事象もなかった。

QTc 解析

4 日に 1 回投与

エフガルチギモド 10 mg/kg 群のうち 3 名（50.0%）に、ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 間隔延長が報告された。これらの被験者では、関連する既往歴又は TEAE は報告されておらず、治験薬の休薬もなかった。プラセボ群では、ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 間隔延長は見られなかった。

7 日に 1 回投与（コホート 9 及び 10）

エフガルチギモド 10 mg/kg 群 1 名（16.7%）に、正常値上限（450 ms）超 480 ms 以下の QTcF 間隔、及びベースラインから 60 ms 超の QTcF 間隔延長が報告された。QTcF 間隔延長

は、治験責任医師により、臨床的に重要ではないと判断された。関連する既往歴又は TEAE の報告はなく、エフガルチギモド 10 mg/kg 投与の休薬はされなかった。なお、エフガルチギモド 25 mg/kg 群及びプラセボ群では、これらの異常は報告されなかった。

7 日に 1 回投与（コホート 8）

コホート 8 の被験者では、治験責任医師により臨床的に重要と考えられた ECG 異常はなかった。

ARGX-113-1501 試験の心電図検査の総合的な結論

パート 1（SAD）及び 2（MAD）では、報告された ECG 異常は、治験責任医師により臨床的に重要と判断されず、ECG 関連 TEAE は報告されなかった。パート 2（MAD）の 4 日に 1 回投与では、エフガルチギモド 10 mg/kg 群に、ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 間隔延長が報告されたが、これらの被験者で心臓関連 TEAE は報告されなかった。

2.7.4.4.1.4.1.2.　ARGX-113-1702 試験

ARGX-113-1702 試験の ECG の概要を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 12.5.2 に示す。

ARGX-113-1702 試験の心電図検査の総合的な結論

ARGX-113-1702 試験で、すべての治療群で孤発的な ECG 異常が報告されたが、いずれも治験責任医師により臨床的に重要とは判断されなかった。

いずれの治療群でも、ECG パラメータと治験薬の用量（回数）又は投与からの経過時間との関連性を示すパターンは示されなかった。治療群 A 及び D の間で、ECG パラメータの臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4.1.4.2.　全身型重症筋無力症患者

2.7.4.4.1.4.2.1.　ARGX-113-1602 試験

ARGX-113-1602 試験の ECG の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.5.1 に示す。

治験責任医師により臨床的に重要と判断された ECG 異常の報告はなく、TEAE として報告された事象もなかった。

QTcF 解析

試験期間中、480 ms 超の QTcF 間隔延長は報告されなかった。エフガルチギモド群の被験者 1 名（8.3%）で、ベースラインから 60 ms 超の QTcF 間隔延長が報告された。本被験者に関連する既往歴及び TEAE の報告はなく、エフガルチギモド 10 mg/kg の休薬もなかった。プラセボ群では、ベースラインから 60 ms 超の QTcF 増加は認められなかった。

ARGX-113-1602 試験の心電図検査の総合的な結論

エフガルチギモド群及びプラセボ群で孤発的な ECG 異常は報告されたが、いずれも治験責任医師により臨床的に重要とは判断されず、心臓関連の TEAE は報告されなかった。

ECG パラメータと治験薬の用量（回数）又は投与からの経過時間との関連性を示すパターンは示されなかった。エフガルチギモド群とプラセボ群の間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.4.1.4.2.2.　ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の ECG の概要を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.5.3 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.5.2 にそれぞれ示す。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の、ECG 異常（全サイクル中の最悪値）の概要を表 2.7.4-43 に示した。

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。エフガルチギモド群では、投与後に 500 ms 超の QTcF 間隔又はベースラインから 60 ms 超の QTcF 間隔延長は報告されなかった。エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 1 名で、投与後に 480 ms 超 500 ms 以下の QTcF 間隔が報告された。本被験者のスクリーニング時の QTcF 間隔は 447 ms であったが、Day 86（Cycle 2、Visit 3）に 481 ms に延長した（ベースラインから 34 ms の延長）。関連する既往歴又は TEAE の報告はなく、治験薬の休薬もなかった。

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。480 ms 超の QTcF 間隔、及びベースラインから 60 ms 超の QTcF 間隔延長がそれぞれ 1 名（0.7%）の被験者で報告された。4 名（2.9%）の被験者で、心拍数増加（100 bpm 超）が報告された。

表 2.7.4-43　心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験、SAF）

	Study ARGX-113-1704		Study ARGX-113-1705		
	Efgartigimod (N=84) n / N (%)	Placebo (N=83) n / N (%)	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73) n / N (%)	Placebo-Efgartigimod (N=66) n / N (%)	Total Efgartigimod (N=139) n / N (%)
Heart rate (bpm)					
High (>100)	3 / 84 (3.6)	6 / 83 (7.2)	3 / 72 (4.2)	1 / 66 (1.5)	4 /138 (2.9)
PR interval (ms)					
Low (<120)	6 / 83 (7.2)	12 / 83 (14.5)	4 / 72 (5.6)	8 / 66 (12.1)	12 /138 (8.7)
High (>220)	3 / 83 (3.6)	3 / 83 (3.6)	2 / 72 (2.8)	2 / 66 (3.0)	4 /138 (2.9)
QRS interval (ms)					
High (>120)	6 / 84 (7.1)	6 / 83 (7.2)	3 / 72 (4.2)	4 / 66 (6.1)	7 /138 (5.1)
QTcF interval (ms)					
>450 - 480	6 / 84 (7.1)	8 / 83 (9.6)	5 / 72 (6.9)	8 / 66 (12.1)	13 /138 (9.4)
>480 - 500	1 / 84 (1.2)	0 / 83	0 / 72	1 / 66 (1.5)	1 /138 (0.7)
Change from baseline of >30 - 60	13 / 84 (15.5)	14 / 83 (16.9)	10 / 70 (14.3)	19 / 66 (28.8)	29 /136 (21.3)
Change from baseline of >60	0 / 84	1 / 83 (1.2)	1 / 70 (1.4)	0 / 66	1 /136 (0.7)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.5.3, Table 49; Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.5.2, Table 30; Module 5.3.2.5, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3.
bpm=beats per minute; ms=milliseconds; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Most severe abnormalities considering all postbaseline assessments (over all of the cycles), including unscheduled assessments.
Note: Efgartigimod-efgartigimod refers to the cohort of patients who received efgartigimod in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving it in extension study ARGX-113-1705. Placebo-efgartigimod refers to the cohort of patients who received placebo in the antecedent study ARGX-113-1704 and are receiving efgartigimod in extension study ARGX-113-1705.

2.7.4.4.1.4.3.　安全性統合データセット

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

ECG の測定結果及びベースラインからの変化量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.4.1.1、ECG 異常のクロス集計を Table 14.3.4.1.2 に示した。QTc 変化量の異常値を Table 14.3.4.1.3 に示した。

ECG 異常（Cycle 1 の最悪値）の概要を表 2.7.4-44 に示した。高度の ECG 異常が認められた被験者数は、治療群間で同様であった。エフガルチギモド群及びプラセボ群のそれぞれ 1 名で、ベースラインから 60 ms 超の QTcF 間隔延長が認められた。エフガルチギモド群の被験者は ARGX-113-1602 試験に登録されており、試験期間中、同被験者では心臓関連の TEAE は報告されなかった（Section 2.7.4.4.1.4.2.1）。

ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群の 1 名で 480 ms 超 500 ms 以下の QTcF 間隔が報告されたことを除き、PB1 及び ARGX-113-1704 試験で ECG 異常に顕著な違いは認められなかった（Section 2.7.4.4.1.4.2.2）。

表 2.7.4-44　心電図検査異常（Cycle 1 の最悪値）（Pooling Block 1、SAF）

	Efgartigimod (N=96) n/N （%）	Placebo (N=95) n/N （%）
HR （bpm）		
High （>100）	3/96 （3.1）	5/95 （5.3）
PR （ms）		
Low （<120）	6/95 （6.3）	9/95 （9.5）
High （>220）	3/95 （3.2）	4/95 （4.2）
QRS （ms）		
High （>120）	6/96 （6.3）	5/95 （5.3）
QTcF （ms）		
>450 - 480	8/96 （8.3）	7/95 （7.4）
Change from baseline of >30 - 60	9/96 （9.4）	12/95 （12.6）
Change from baseline of >60	1/96 （1.0）	1/95 （1.1）

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Tables 14.3.4.1.2 and 14.3.4.1.3
bpm=beats per minute; HR=heart rate; ms=milliseconds; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set
Note: Most severe abnormalities considering all postbaseline assessments (cycle 1), including unscheduled assessments.

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

ECG 異常（全サイクル中の最悪値）の概要を表 2.7.4-45 に示した。全エフガルチギモド群の ECG の測定結果及びベースラインからの変化量を Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.4.2.1.1（サイクル別）及び Table 14.3.4.2.1.2（全期間）に示した。全エフガルチギモド群の ECG 異常のクロス集計を Table 14.3.4.2.2.1（サイクル別）及び Table 14.3.4.2.2.2（全期間）に示した。全エフガルチギモド群の QTc 変化量の異常値を Table 14.3.4.2.3.1（サイクル別）及び Table 14.3.4.2.3.2（全期間）に示した。

PB2 では観察期間が長いことを考慮すると、PB2 と PB1 のエフガルチギモド群の間には ECG 異常に大きな差異はなかった。フォローアップ期間が長いほど、治験薬との因果関係に関わらないランダムな ECG 異常が増加し、ECG 異常の発現割合が高くなることが予想される。したがって、PB2 では、QTcF 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 よりも高く（それぞれ 21.6%及び 9.4%）、フォローアップ期間の平均値（SD）はそれぞれ 328.6（135.16）日及び 91.9（36.99）日であった（Section 2.7.4.1.2.3.2 及び 2.7.4.1.2.3.1）。QTcF のベースラインから 60 ms 超の延長が 2 名（1.2%）で認められた（1 名は PB1 にも含まれた）（Section 2.7.4.4.1.4.3.1）。

表 2.7.4-45　全エフガルチギモド群の心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=162) n / N (%)
HR (bpm)	
High	5 /162 (3.1)
PR (ms)	
Low	17 /161 (10.6)
High	5 /161 (3.1)
QRS (ms)	
High	11 /162 (6.8)
QTcF (ms)	
>450 - 480	19 /162 (11.7)
>480 - 500	2 /162 (1.2)
Change from baseline of >30 - 60	35 /162 (21.6)
Change from baseline of >60	2 /162 (1.2)

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Tables 14.3.4.2.2.2 and 14.3.4.2.3.2
HR=heart rate; bpm=beats per minute; ms=milliseconds; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment
Note: Most severe abnormalities considering all postbaseline assessments (all cycles), including unscheduled assessments.

2.7.4.4.1.5. 自殺傾向の評価

ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験、及び ARGX-113-1705 試験の自殺傾向評価の要約を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 12.5.4、Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.5.4、及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 12.5.3 にそれぞれ示す。

神経性疾患の適応取得を目指す治験薬の試験のための推奨に従い、ARGX-113-1602 試験、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で、自殺念慮及び自殺行動に関する前向き評価を実施した。自殺傾向の評価は、被験者に Patient Health Questionnaire item 9（PHQ-9）の以下の質問により実施した：「Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way?」。

PHQ-9 の回答の選択肢は、「not at all」、「several days」、「more than half the days」、又は「nearly every day」に限られていた。PHQ-9 の item 9 score とその後の自殺企図のリスクの有意な線形的な関連性が報告されている（Simon, 2013）ため、この具体的な質問を選択した。

ARGX-113-1602 試験では、すべての被験者が毎回の来院日に自殺念慮を「not bothered at all」と報告した。

ARGX-113-1704 試験では、4 名を除き、すべての被験者が全評価時に「not at all」と回答した。エフガルチギモド群の 1 名及びプラセボ群の 3 名の計 4 名が「several days」と回答した。

ARGX-113-1705 試験では、6 名を除き、すべての被験者が全評価時に「not at all」と回答した。エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートの 4 名は「several days」と回答し、そのうち 1 名は 1 時点で「more than half the days」と回答した。またプラセボーエフガルチギモドコホートの 2 名は「several days」と回答した。

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1.　内因性要因

PB1 については Section 2.7.4.1.1.4.1、PB2 については Section 2.7.4.1.1.4.2 で記述したとおり、PB1 及び PB2 の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性、及びすべての TEAE について、年齢群（18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、アジア系、ROW）別に評価した。PB2 は抗 AChR 抗体の発現状況（陽性、陰性）についても評価した。

年齢別の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を、PB1 についてはそれぞれ Table 14.1.2.1.1.2 及び Table 14.1.2.1.2.2、PB2 についてはそれぞれ Table 14.1.2.2.1.2 及び Table 14.1.2.2.2.2 に示した。

年齢別の有害事象の概要を、PB1 については Table 14.3.1.1.1.2、PB2 については Table 14.3.1.2.1.3 に示した。年齢別、SOC 別、PT 別の TEAE を、PB1 については Table 14.3.1.1.2.2、PB2 については Table 14.3.1.2.2.3 に示した。

性別ごとの人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を、PB1 についてはそれぞれ Table 14.1.2.1.1.5 及び Table 14.1.2.1.2.5、PB2 についてはそれぞれ Table 14.1.2.2.1.5 及び Table 14.1.2.2.2.5 に示した。

性別ごとの有害事象の概要を、PB1 については Table 14.3.1.1.1.5、PB2 については Table 14.3.1.2.1.6 に示した。性別ごと、SOC 別、PT 別の TEAE を、PB1 については Table 14.3.1.1.2.5、PB2 については Table 14.3.1.2.2.6 に示した。

人種別の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を、PB1 についてはそれぞれ Table 14.1.2.1.1.3 及び Table 14.1.2.1.2.3、PB2 についてはそれぞれ Table 14.1.2.2.1.3 及び Table 14.1.2.2.2.3 に示した。

人種別の有害事象の概要を、PB1 については Table 14.3.1.1.1.3、PB2 については Table 14.3.1.2.1.4 に示した。人種別、SOC 別、PT 別の TEAE を、PB1 については Table 14.3.1.1.2.3、PB2 については Table 14.3.1.2.2.4 に示した。

抗 AChR 抗体の発現状況別に、PB2 の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性をそれぞれ Table 14.1.2.2.1.1 及び Table 14.1.2.2.2.1 に示した。

抗 AChR 抗体の発現状況別に PB2 の有害事象の概要を Table 14.3.1.2.1.1 に示した。PB2 の TEAE を抗 AChR 抗体の発現状況別、SOC 別、PT 別に Table 14.3.1.2.2.1 に示した。

PB2 については、試験期間（すなわち、スクリーニングから試験終了時又はデータカットオフ日までのいずれか早い方）を、全被験者及びベースライン時の年齢、性別、人種、抗 AChR 抗体の有無、及び eGFR カテゴリーのサブグループ別に Table 14.1.1.2.6 に示す。試験期間を全被験者及びベースライン時の年齢、性別、人種、抗 AChR 抗体の有無、eGFR のサブグループ別に 6 ヵ月間隔で Table 14.1.1.2.9 に示す。フォローアップ期間を含めた治療期間を、ベースライン時の年齢、性別、人種、抗 AChR 抗体の有無、eGFR カテゴリーのサブグループ別に Table 14.4.19 に、また 6 ヵ月間隔で Table 14.4.21 に示した。

PB2 の累積投与回数を、全被験者及びベースライン時の eGFR カテゴリー別に、Table 14.1.3.2.2 に示した。Table 14.1.2.2.1.6 及び Table 14.1.2.2.2.6 にそれぞれ eGFR カテゴリー別に人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を示した。TEAE の概要を PB2 のベースライン時の eGFR カテゴリー別に Table 14.3.1.2.1.7 に示した。TEAE をベースライン時の eGFR カテゴリー別、SOC 別、PT 別に Table 14.3.1.2.2.7 に示した。ベースライン時の eGFR カテゴリー別、SOC 別、PT 別に、CTCAE Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、AESI、及び治験薬の投与中止に至った TEAE をそれぞれ Table 14.3.1.2.4.3、Table 14.3.1.2.3.2、Table 14.3.1.2.9.4、及び Table 14.3.1.2.8.2 に示した。

PB2 の eGFR 値の記述統計量及びベースラインからの変化量を Table 14.3.2.2.4.1 に示した。eGFR カテゴリーのベースラインに対する投与後（最悪カテゴリー）のクロス集計を Table 14.3.2.2.4.2 に示し、ベースライン時の eGFR カテゴリー別の臨床検査値のベースラインに対する投与後（最悪 CTCAE Grade）のクロス集計を Table 14.3.2.2.3.3 に示した。

部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.1.1. 年齢

PB1 の TEAE の概要並びに SOC 及び PT 別の TEAE を検討した結果、プラセボ群及びエフガルチギモド群ともに、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（Table 14.3.1.1.1.2 及び 14.3.1.1.2.2）。

PB2 の全サイクル及びサイクル別の TEAE の概要並びに SOC 及び PT 別の TEAE を検討した結果、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。特に、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE でも同様の結果であった（Table 14.3.1.2.1.3 及び 14.3.1.2.2.3）。65 歳以上の被験者 3 名で死亡が報告されたが、死因はいずれも、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（Section 2.7.4.2.1.2 及び Section 2.7.4.2.2）。

2.7.4.5.1.2. 性別

PB1 では、エフガルチギモド群及びプラセボ群ともに、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（Table 14.3.1.1.2.5）：

- 女性被験者：
  - エフガルチギモド群：19 名（27.1%）で 32 件の頭痛
  - プラセボ群：14 名（22.2%）で 20 件の頭痛
- 男性被験者：

- エフガルチギモド群：3 名（11.5%）で 7 件の頭痛
- プラセボ群：5 名（15.6%）で 10 件の頭痛

PB2 の全エフガルチギモド群でも同様に、頭痛の発現割合は女性［41 名（35.0%）］の方が男性［11 名（24.4%）］よりも高かった（Table 14.3.1.2.2.6）。

2.7.4.5.1.3.　人種

PB1 及び PB2 では被験者集団は主に白人であった（それぞれ Section 2.7.4.1.3.3.1 及び Section 2.7.4.1.3.3.2）ことから、結論は限定的である。しかしながら、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ていなかった［Table 14.3.1.1.2.3（PB1）及び Table 14.3.1.2.1.4（PB2）］。

2.7.4.5.1.4.　体重が 120 kg を超える被験者

ARGX-113-1704 試験に登録された 167 名のうち、5 名の被験者の体重は 120 kg を超えていた。これらの被験者はいずれもエフガルチギモド群であり、5 名すべてが ARGX-113-1705 試験に移行した。これらの被験者の用量は 10 mg/kg ではなく、最大許容用量の 1200 mg のエフガルチギモドを投与された。ARGX-113-1704 試験中にこれらの被験者で重篤な TEAE の発現はなく、安全性上の顕著な懸念は確認されなかった。ARGX-113-1705 試験では、TEAE が報告されなかった被験者は 5 名中 1 名であった。ARGX-113-1705 試験で COVID-19 が 1 名に認められた。この事象は当該被験者が ARGX-113-1705 試験で発現した唯一の TEAE であり、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で継続中であった。他の 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と一致していた。

2.7.4.5.1.5.　抗 AChR 抗体陽性又は陰性

PB2 では、抗 AChR 抗体陽性又は陰性被験者別の安全性データが得られた。抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者で、部分集団解析の安全性の結果は同様であった。PB2 全体で TEAE が報告された被験者は、抗 AChR 抗体陽性被験者 98 名（78.4%）、抗 AChR 抗体陰性被験者 32 名（86.5%）であった（Table 14.3.1.2.2.1）。両被験者集団の安全性プロファイルについて、臨床的に意味のある差を示す傾向やパターンは認められなかった。

2.7.4.5.1.6.　肝・腎機能障害

Section 2.7.4.1.1.4 で述べたように、ARGX-113-1705 試験での臨床薬理データは、2020 年 4 月 6 日のデータカットオフのデータに基づいている（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.5 及び 2.7.2.3.7.6）。

2.7.4.5.1.6.1.　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されておらず、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。

試験の選択基準及び除外基準では肝機能障害患者の参加は許容されていたが、実際には肝機能障害患者はエフガルチギモドの臨床試験に登録されなかった。したがって、肝機能障害患者を対象とした臨床データは得られていない。

エフガルチギモドの薬物動態（PK）及び PD に対する肝機能障害の影響については検討されていないが、肝機能障害患者に対して投与量の調節が必要な影響がある可能性は低いと考えられる（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.6）。

また、母集団 PK/PD 解析により、肝機能マーカーを共変量候補として評価した。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、アルカリホ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 2.7.2.3.7.6）。

2.7.4.5.1.6.2.　腎機能障害

エフガルチギモドの分子量は約 54000 であり、腎臓で濾過される分子の境界にある。健康被験者にエフガルチギモド 10 mg/kg を単回投与した後、尿中で回収されるのは投与量の 0.1%未満であった（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.7.5）。

腎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されていない。

PB2 に含まれる試験で、以下のカテゴリーの eGFR 値に基づくベースライン腎機能別に安全性データの解析を実施した：

- 腎機能正常：90 mL/min/1.73 m^2 以上
- 軽度腎機能障害：60 mL/min/1.73 m^2 以上、90 mL/min/1.73 m^2 未満
- 中等度腎機能障害：30 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満
- 高度腎機能障害：30 mL/min/1.73 m^2 未満

ARGX-113-1704 試験の全サイクル中、ベースライン時に腎機能正常及び軽度腎機能障害のある被験者で、eGFR 値カテゴリーの投与前からの投与後（最悪カテゴリー）へのシフトは、エフガルチギモド群及びプラセボ群で同様であった（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.4, Table 14.4.19）：

- 腎機能正常から軽度腎機能障害へのシフトは、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、それぞれ 25 名（29.8%）及び 17 名（20.5%）に認められた。
- 軽度腎機能障害から中等度腎機能障害へのシフトは、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、それぞれ 5 名（6.0%）及び 3 名（3.6%）に認められた。

プラセボ群の被験者 1 名（1.2%）は、中等度腎機能障害から高度腎機能障害にシフトしたが、エフガルチギモド群には同様のシフトはなかった。

PB2 では、ベースライン時に 103 名が腎機能正常、53 名が軽度腎機能障害に分類され（Table 14.1.2.2.2.6）、6 名が中等度腎機能障害に分類されたが、高度腎機能障害（eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）に分類された被験者はいなかった（Table 14.1.2.2.2.6）。

エフガルチギモドの曝露は、腎機能正常の被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害のある被験者で同様であった（Table 14.1.3.2.2）：

- 腎機能正常：103 名の被験者で 1879 回のエフガルチギモド投与
- 軽度腎機能障害：53 名の被験者で 878 回のエフガルチギモド投与
- 中等度腎機能障害：6 名の被験者で 104 回のエフガルチギモド投与

1 件以上の TEAE、1 件以上の AESI、及び 1 件以上の治験責任医師により関連ありと判断された TEAE の発現割合は、3 つの腎機能集団で同様であった（表 2.7.4-46）。それ以外の有害事象分類については、発現事象数が少なく、腎機能障害のカテゴリー別の集団間での適切な比較はできなかった（表 2.7.4-46）。

中等度又は高度の腎機能障害の影響については、中等度の被験者数が少なく、高度の被験者がいなかったことから、結論を下すことはできない。臨床安全性データから、スクリーニ

ング時に軽度の腎機能障害のあった被験者では、腎機能の悪化は見られなかった。総じて、軽度の腎機能障害はエフガルチギモドの総合的な忍容性プロファイルに影響しないと結論づけられる。

表 2.7.4-46　全エフガルチギモド群での全サイクル中の TEAE の概要（ベースラインの eGFR 別）（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod, All Cycles Cumulatively (N=162)					
	Normal Renal Function[a] (N=103)		Mild Renal Impairment[b] (N=53)		Moderate Renal Impairment[c] (N=6)	
Overall	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
≥1 TEAE	82 (79.6)	498	44 (83.0)	245	4 (66.7)	32
≥1 Serious TEAE	11 (10.7)	17	9 (17.0)	12	1 (16.7)	1
≥1 TEAE of CTCAE severity grade ≥3	15 (14.6)	37	12 (22.6)	18	2 (33.3)	4
≥1 Fatal TEAE	3 (2.9)	3	1 (1.9)	1	0	0
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	35 (34.0)	144	20 (37.7)	70	3 (50.0)	7
≥1 Serious treatment-related TEAE	0	0	1 (1.9)	1	0	0
≥1 TEAE leading to interruption of IMP	9 (8.7)	12	4 (7.5)	6	1 (16.7)	2
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	5 (4.9)	10	5 (9.4)	6	0	0
≥1 AESI[d]	52 (50.5)	94	27 (50.9)	50	3 (50.0)	6
≥1 IRR[e]	10 (9.7)	11	4 (7.5)	5	0	0

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.1.7
AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; eGFR=estimated glomerular filtration rate; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion-related reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment; PI=principal investigator; SMQ=standardized MedDRA queries; TEAE=treatment-emergent adverse event

[a] Normal renal function is defined as an eGFR value of ≥90 mL/min/1.73m^2.

[b] Mild renal impairment is defined as an eGFR value that is ≥60 mL/min/1.73m^2 to <90 mL/min/1.73m^2.

[c] Moderate renal impairment is defined as eGFR value that is ≥30 mL/min/1.73 m^2 to <60 mL/min/1.73m^2.

[d] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.

[e] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.

2.7.4.5.1.7. 免疫原性

2.7.4.1.1.4 項で述べたとおり、免疫原性データは 2020 年 4 月 6 日のデータカットオフに基づく。

ADA の測定方法の概要を Module 2.7.1, Section 2.7.1.1.2.3.1 に示した。

免疫原性結果の概要を Module 2.7.2, Section 2.7.2.4.1 に示した。

2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ時点のエフガルチギモドの免疫原性データは、ISI（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI）に記載した。

ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群では、17 名（20.5%）がエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性を示した。エフガルチギモド投与に伴う抗体価の上昇は認められなかった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI, Section 5.1.1.3.1）。エフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性が認められた部分集団では、薬物過敏症又はアナフィラキシーは発現していなかったが、2 名に重篤な TEAE が認められた。重篤な TEAE は直腸腺癌が 1 名及び血小板増加症が 1 名であった。直腸腺癌は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、血小板増加症は治験責任医師により治験薬との関連性は関連あるかもしれない（possibly）と判断された。2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ時点で、ADA の発現とこれらの重篤な TEAE の発現の関連性を示唆する機序は示されなかった（Module 5.3.5.3, ARGX-113-9003-ISI, Section 5.1.1.7.4）。

2.7.4.5.2. 外因性要因

PB1 及び PB2 で報告された全 TEAE を地域別（米国 vs 日本 vs ROW）に評価した。PB1 の TEAE の概要を地域別に Table 14.3.1.1.1.4、PB2 については Table 14.3.1.2.1.5 に示した。PB1 の TEAE を、地域、SOC、及び PT 別に Table 14.3.1.1.2.4 に示し、PB2 については Table 14.3.1.2.2.5 に示した。

部分集団解析の結果は、特定の部分集団の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.2.1. 地理的地域

地域別の TEAE の概要及び選択した SOC の要約を PB1 については表 2.7.4-47、PB2 については表 2.7.4-48 に示した。

PB1 では、エフガルチギモド群及びプラセボ群で、TEAE を 1 件以上、又は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE を 1 件以上報告した被験者の割合は、米国では ROW よりも高かった（表 2.7.4-47）。しかしながら、これらの事象の発現割合は、プラセボ群及びエフガルチギモド群で同様のため、地域間で臨床的に意味のある差は認められず、治験薬の効果が地域により差がないことが示唆された（表 2.7.4-47）。SOC 別の TEAE の検討により、「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」についても同様の傾向が見られたが、エフガルチギモド群で、SOC が「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の事象が報告された被験者の割合は、米国及び ROW で同様であった。妥当な評価をするには、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の被験者数は少なすぎるため、明確な差は認められなかった。

全体的に、PB1 及び PB2 の全エフガルチギモド群で、AE の概要及び地域別の TEAE プロファイルは同様であった（表 2.7.4-48）。エフガルチギモドを長期に繰り返し投与したとき、地域による新たな安全性上の問題は確認されなかった。

表 2.7.4-47　地域別の TEAE 及び選択した器官別大分類の要約（Pooling Block 1、SAF）

	Efgartigimod (N=96)						Placebo (N=95)					
	United States (N=27)		Japan (N=8)		Rest of World (N=61)		United States (N=17)		Japan (N=7)		Rest of World (N=71)	
	n （%）	m	n （%）	m	n （%）	m	n （%）	m	n （%）	m	n （%）	m
Number of patients with：												
≥1 TEAE	25（92.6）	94	6（75.0）	12	39 （63.9）	130	17 （100）	66	7（100）	22	50（70.4）	141
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	14（51.9）	26	0	0	17 （27.9）	52	9（52.9）	25	1（14.3）	2	12（16.9）	21
MedDRA SOC：												
胃腸障害	10（37.0）	11	1（12.5）	1	11 （18.0）	14	6（35.3）	9	1（14.3）	5	15（21.1）	23
一般・全身障害および投与部位の状態	3（11.1）	5	0	0	5 （ 8.2）	11	8（47.1）	9	0	0	7（9.9）	12
感染症および寄生虫症	8 （29.6）	9	3 （37.5）	4	21 （34.4）	25	3（17.6）	4	5（71.4）	7	16（22.5）	18
傷害、中毒および処置合併症	8 （29.6）	13	1 （12.5）	1	2 （3.3）	2	5（29.4）	8	2（28.6）	3	6（8.5）	9

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Tables 14.3.1.1.1.4 and 14.3.1.1.2.4
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; PI=principal investigator; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

表 2.7.4-48　全エフガルチギモド群の TEAE 及び選択した器官別大分類の要約（Pooling Block 2、SAF）

	Total Efgartigimod (N=162)					
	United States (N=38)		Japan (N=11)		Rest Of World (N=113)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Number of patients with:						
≥1 TEAE	37 (97.4)	255	10 (90.9)	45	83 (73.5)	475
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	24 (63.2)	67	3 (27.3)	7	31 (27.4)	147
MedDRA SOC:						
胃腸障害	16 (42.1)	30	4 (36.4)	7	23 (20.4)	42
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (31.6)	19	1 (9.1)	1	13 (11.5)	23
感染症および寄生虫症	22 (57.9)	40	8 (72.7)	14	52 (46.0)	96
傷害、中毒および処置合併症	13 (34.2)	26	1 (9.1)	1	8 (7.1)	9

Source: Module 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Tables 14.3.1.2.1.5 and 14.3.1.2.2.5
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; PI=principal investigator; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

2.7.4.5.3.　日本人患者での安全性

日本人 gMG 患者におけ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。なお本項では、ARGX-113-1705 試験については 2020 年 10 月 8 日をデータカットオフとしたデータを用いた。

日本人及び日本人以外（以降、外国人と記載）の部分集団解析の解析結果は Module 5.3.5.1（ARGX-113-1704, PMDA analysis）及び 5.3.5.2（ARGX-113-1705, PMDA analysis-IA 2）に示した。

2.7.4.5.3.1.　曝露状況

ARGX-113-1704 試験の日本人及び外国人被験者のサイクルごとの治験薬投与状況を表 2.7.4-49 に示す。また、ARGX-113-1705 試験の日本人被験者及び外国人被験者のサイクルごとの治験薬投与状況を表 2.7.4-57 に示す。

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 名が割り付けられた。このうち、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（それぞれ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）、エフガルチギモドの投与を受けた。

ARGX-113-1704 試験の日本人被験者は、15 名すべてが Cycle 1 で週 1 回 4 回の治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。このうち、エフガルチギモド群 6 名、プラセボ群 4 名が Cycle 2 を開始し、治験薬の投与を受けた。外国人被験者は合計 152 名が Cycle 1 で週 1 回 4 回の治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、安全性解析対象集団に含まれた。ARGX-113-1704 試験で Cycle 3 を開始した日本人被験者はいなかったが、外国人被験者では Cycle 3 を開始した被験者が認められた。

ARGX-113-1705 試験では、日本人被験者 10 名（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートは 7 名、プラセボーエフガルチギモドコホートは 3 名）が Cycle 1 で週 1 回 4 回の治験薬の投与を受け、データカットオフ日時点で試験を継続していた。外国人被験者は合計 129 名（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートは 66 名、プラセボーエフガルチギモドコホートは 63 名）が Cycle 1 で週 1 回 4 回の治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、そのうち 108 名はデータカットオフ日時点で試験を継続していた。投与継続中の被験者を含め、日本人被験者では最大 8 サイクル、外国人被験者では最大 9 サイクルの投与を受けた。

表 2.7.4-49　治験薬投与状況（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
Cycle 1, n (%)	8	76	7	76
4	8 (100)	74 (97.4)	7 (100)	71 (93.4)
3	0	1 (1.3)	0	3 (3.9)
2	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
1	0	0	0	1 (1.3)
Cycle 2, n (%)	6	57	4	53

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
4	6 (100)	55 (96.5)	4 (100)	52 (98.1)
3	0	2 (3.5)	0	0
2	0	0	0	1 (1.9)
Cycle 3, n (%)	0	7	0	3
4	0	5 (71.4)	0	3 (100)
2	0	1 (14.3)	0	0
1	0	1 (14.3)	0	0

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.1.2.11.3
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

2.7.4.5.3.2. 人口統計学的特性及びその他の特性

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の日本人及び外国人被験者の人口統計学的及びその他ベースラインの疾患特性は、Module 2.7.3, Section 2.7.3.3.3.5 に記載した。

2.7.4.5.3.3. TEAE

2.7.4.5.3.3.1. TEAE の概要

ARGX-113-1704 試験の日本人及び外国人被験者の TEAE の概要を表 2.7.4-50 に示す。また、ARGX-113-1705 試験の日本人及び外国人被験者の TEAE の概要を表 2.7.4-58 に示す。

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 8 名中 7 名、プラセボ群 7 名中 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 及び治験薬投与中止に至った TEAE は認められず、プラセボ群でのみ認められた。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-113-1705 試験では、データカットオフ日までに、日本人被験者のエフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 7 名中 5 名、プラセボーエフガルチギモドコホート 3 名中 2 名とほとんどの被験者に TEAE が認められた。日本人被験者に、死亡、重篤な TEAE、CTCAE Grade 3 以上の TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.4-50　TEAE の概要（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）

	Efgartigimod				Placebo			
	Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Overall	(N=8)		(N=76)		(N=7)		(N=76)	
≥1 TEAE	7 (87.5)	21	58 (76.3)	231	7 (100)	24	63 (82.9)	246
≥1 Serious TEAE	0		4 (5.3)	4	2 (28.6)	3	5 (6.6)	7
≥1 TEAE of CTCAE severity ≥grade 3	0		9 (11.8)	10	2 (28.6)	3	6 (7.9)	9

	Efgartigimod				Placebo			
	Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI [a]	4 (50.0)	7	35 (46.1)	49	5 (71.4)	8	26 (34.2)	34
≥1 IRR [b]	0		3 (3.9)	3	0		8 (10.5)	9
≥1 TEAE resulting in fatality	0		0		0		0	
≥1 Treatment-related TEAE [c]	1 (12.5)	3	25 (32.9)	61	1 (14.3)	2	21 (27.6)	52
≥1 Procedure-related TEAE	1 (12.5)	1	0		0		0	
≥1 Serious treatment-related TEAE	0		1 (1.3)	1	0		0	
≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	0		3 (3.9)	7	1 (14.3)	1	2 (2.6)	2

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.3.1.1.2
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; m=number of events; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; TEAE=treatment-emergent adverse event; IRR=infusion-related reaction; IMP=investigational medicinal product
Notes: Event terms were coded using MedDRA version 23.0.
Patients with multiple events were counted only once within the treatment group.
All events were counted in the “Number of events” category for patients with multiple events reported.
[a] An AESI was defined as any TEAE in the MedDRA SOC Infections and Infestations.
[b] IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an infusion, or within 2 days in case no start time was available.
[c] The causality of the event was determined by the investigator.

2.7.4.5.3.3.2.　よく見られる TEAE

ARGX-113-1704 試験の日本人及び外国人被験者で認められた TEAE を表 2.7.4-59 に示す。また、ARGX-113-1705 試験の日本人及び外国人被験者で認められた TEAE を表 2.7.4-60 に示す。ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の日本人及び外国人被験者で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.3.1.7.2 及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Table 14.3.1.6 に示す。

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発現割合の高かった TEAE は、上咽頭炎及び頭痛でいずれも 25.0%（2/8 名）であった。上咽頭炎はプラセボ群でも 57.1%（4/7）の被験者で見られた。上咽頭炎及び頭痛は外国人のエフガルチギモド群でもそれぞれ 10.5%（8/76 名）及び 28.9%（22/76 名）の被験者で見られた。

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認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、1 名に 3 件（頭痛、下痢及び腹痛が各 1 件）が報告された。また、治験手順との因果関係が否定できない TEAE として、日本人被験者のエフガルチギモド群の 1 名に筋肉痛が報告された（Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.3.1.8.2）。

ARGX-113-1705 試験で、データカットオフ日までに日本人被験者の 2 名以上に認められた TEAE は上咽頭炎（4/10 名、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、各 2 名）及び頭痛（2/10 名、エフガルチギモドーエフガルチギ

モドコホート 2 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。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛 2 名及び血管痛 1 名の計 3 名で、いずれもエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートであった。

2.7.4.5.3.3.3.　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（SOC「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE）は、上咽頭炎（2 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 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に顕著な差異は認められなかった（表 2.7.4-59）。

ARGX-113-1705 試験でデータカットオフ日までに日本人被験者で認められた AESI と定義した事象は、上咽頭炎が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のいずれのコホートでもそれぞれ 2 名に認められた。また、乳腺炎及びウイルス性胃腸炎が日本人被験者のエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートの各 1 名に認められた（表 2.7.4-60）。

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（表 2.7.4-50 及び表 2.7.4-58）。

2.7.4.5.3.4.　臨床検査値及び心電図検査

2.7.4.5.3.4.1.　臨床検査値

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の日本人及び外国人被験者で認められた CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常の概要をそれぞれ表 2.7.4-61 及び表 2.7.4-62 に示す。

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 CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常は、CTCAE Grade 3 のリンパ球数減少（1 名）のみであった。プラセボ群では CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。リンパ球数減少は、外国人被験者でも最も多く認められた CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常で、エフガルチギモド群では 9.2%（7/76 名）、プラセボ群では 10.5%（8/76 名）で認められた。

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、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートの CTCAE Grade 3 のリンパ球数減少（1 名）のみであった。CTCAE Grade 3 以上のリンパ球数減少は、外国人被験者でも最も多く認められ、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートでは 6.2%（4/65 名）、プラセボーエフガルチギモドコホートでは 11.1%（7/63 名）であった。

2.7.4.5.3.4.2.　心電図検査

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の日本人及び外国人被験者で認められた ECG 異常（全サイクル中の最悪値）の概要をそれぞれ表 2.7.4-63 及び表 2.7.4-64 に示す。

ARGX-113-1704 試験期間中、日本人被験者のエフガルチギモド群で QRS 間隔が 120 ms 超の被験者及び QTcF 間隔が 450 ms 超 480 ms 以下の被験者の割合は、ともに 25.0%（2/8 名）であり、外国人被験者のエフガルチギモド群での割合［ともに 5.3%（4/76 名）］よりも高かった。

また、日本人被験者のエフガルチギモド群の 1 名（JPN0003089）で、Cycle 1 の Week 20（エフガルチギモドの最終投与から約 4 ヵ月後）に、QTcB 間隔が 500 ms 超を示し、ベースラインから 60 ms を超える延長が認められた。なお、QTcF 間隔では、480 ms 超又はベースラインから 60 ms を超える延長は認められなかった。本被験者では、QT 延長を含む心臓関連の TEAE は報告されなかった。

ARGX-113-1704 試験では、その他の心電図検査パラメータで日本人及び外国人被験者で顕著な差異は認められなかった。概して、日本人被験者の数が限られていること、また日本人被験者で心臓関連の TEAE は報告されなかったことから、日本人及び外国人被験者間で、ECG パラメータ異常の発現割合に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

ARGX-113-1705 試験では、日本人被験者で QTcF 間隔又は QTcB 間隔が 480 ms 超又はベースラインから 60 ms を超える延長は認められなかった。また、ECG パラメータ異常の発現割合は日本人及び外国人被験者間に顕著な差異は見られなかった。

2.7.4.5.3.5. まとめ

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。

以上のことから、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。

2.7.4.5.4.　薬物相互作用

エフガルチギモドの薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。

Section 2.7.4.1.1.4 で述べたように、ARGX-113-1705 試験での臨床薬理データは 2020 年 4 月 6 日のデータベースカットオフ日に基づく。

エフガルチギモドは、その作用機序により胎児性 Fc 受容体（FcRn）に結合する化合物（すなわち、免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の消失に影響を与える可能性があるため（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.2）、本申請の裏づけとなるすべての臨床試験でこれらの化合物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。

NSID 又はステロイド投与は第 III 相試験中に使用が許可されており、試験対象集団でも広く使用されていたことから、ステロイドや NSID の併用による潜在的な相互作用を、これらの薬剤の併用の有無別で安全性プロファイルを比較することでも評価した。また、母集団 PK/PD による共変量の解析により、ステロイド剤や NSID の併用の影響を評価した。ステロイド及び／又は NSID の使用の有無は、母集団 PK 最終モデル及び母集団 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）。

データカットオフ日（2020 年 10 月 8 日）時点で、PT レベルで薬物相互作用に関連する TEAE は報告されていない。

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で、ステロイド、NSID、又はステロイド＋NSID による併用 gMG 治療、又はこれらの併用なしの別で、AESI を解析した結果、併用治療の有無による顕著な差は確認されなかった（表 2.7.4-35）。

2.7.4.5.4.1. ワクチン接種

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験では、試験への組み入れ前 4 週間以内の生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種を禁止したが、その他のワクチンについては治験薬投与の 48 時間前まで又は 48 時間後以降は接種を許可した。

PK 及び PD のデータから、エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回 4 回の最終投与後約 2 週間から IgG 濃度が上昇し始めることが示されている。その頃には、エフガルチギモド濃度は C_{max} の 2%未満に低下した。このことから、最終投与から 2 週間後にはエフガルチギモドは IgG の異化作用に影響せず、IgG の分解速度が正常に戻っていることが示された（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.2）。

以上を踏まえ、エフガルチギモド治療では、エフガルチギモド投与開始後 4 週間以内は、患者にワクチン接種を行ってはならない。また、エフガルチギモド治療中の患者には、生ワクチン及び弱毒生ワクチンの接種は推奨されない。ただし、その他のワクチンについては、治療サイクルの最終投与から 2 週間後以降、次の治療サイクルを開始する 4 週間前までは接種してもよいこととする。

2.7.4.5.5.　妊娠及び授乳時の使用

エフガルチギモドの生殖毒性に関する臨床試験は実施されていない。

ラット及びウサギを用いた、エフガルチギモドの急速静脈内投与による生殖発生毒性試験が実施されている。ラット及びウサギを用いて検討された生殖及び発生に関する評価項目について、確認された無毒性量は、いずれも検討した最高用量の 100 mg/kg/日であった。エフガルチギモドはラット及びウサギでは催奇形性作用を示さず、また、ラットでは、雌雄の受胎能又は生殖、発生能に影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5.6.　過量投与

初期のエフガルチギモド試験では、過量投与の定義を治験実施計画書で規定した用量を超える治験薬の投与とした。ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験を含む後期の試験では、過量投与の定義を治験実施計画書で規定した用量の 10%を超えるエフガルチギモド投与に変更した。これは、10%を超える用量を本剤の実質的な過量投与とみなすという指標ではなく、臨床試験の実施上のコンプライアンスの観点から設定した。

2020 年 10 月 8 日の時点で、治験実施計画書で規定した用量の 10%を超えるエフガルチギモドが 7 名に投与された。

- ARGX-113-1702 試験での健康被験者 1 名
- ARGX-113-1602 試験の gMG 患者 1 名、1 サイクルの 4 回の投与それぞれで 10%を超える用量が投与された
- ARGX-113-1704 試験での gMG 患者 3 名
- ARGX-113-1705 試験での gMG 患者 2 名

第 I 相の ARGX-113-1501 試験での健康被験者を対象とした高用量投与の忍容性プロファイルから、より高用量での過量投与による影響が予測できる可能性はあるが、それ以降の試験で高用量が選択されていないため、得られているデータは限られている。ARGX-113-1501 試験でよく見られた TEAE については Section 2.7.4.2.1.1.1.1 に示した。

エフガルチギモドの過量投与時には、観察を十分に行い、適切な対症療法を行うことが推奨される。

2.7.4.5.7.　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。今までに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。

2.7.4.5.8.　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な解析は実施していない。

2.7.4.5.9.　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に対するエフガルチギモドの影響を検討する試験は実施していない。

2.7.4.6.　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。

2.7.4.7.　付録

表 2.7.4-51　死亡した被験者の一覧

Treatment: Efgartigimod IV											Cutoff Date: 08 October 2020
Study / Source	**Center**	**Patient ID**	**Age (yrs)**	**Sex**	**Dose (mg/ kg)**	**Duration of Exposure (Number of Infusions)[a]**	**Diagnosis**	**Cause of Death (PT)**	**Other Medications**	**Other Medical Conditions**	**Location of Narrative Description**
ARGX-113-1705	Oregon Health & Science University	USA0012029	7[redacted]	F	10	Study ARGX-113-1704: 4 EFG Study ARGX-113-1705: 9 EFG	Myasthenia gravis	死亡	継続中の gMG 治療: prednisone, pyridostigmine bromide 本事象発現時の併用薬: carvedilol, losartan, inhaled salbutamol, cholecalciferol	合併症: 冠動脈疾患、虚血性心筋症、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、脊柱管狭窄症、坐骨神経痛、圧迫骨折、うつ病、骨減少症、手根管症候群、複視、難聴、低カリウム血症、胃食道逆流性疾患、閉経、cephalexin, codeine, hydrocodone 及び olmesartan に対する薬物感受性	Module 5.3.5.2/ARGX-113-1705 CSR-IA 2/Section 14.3.6

Treatment: Efgartigimod IV											Cutoff Date: 08 October 2020
Study / Source	**Center**	**Patient ID**	**Age (yrs)**	**Sex**	**Dose (mg/ kg)**	**Duration of Exposure (Number of Infusions)[a]**	**Diagnosis**	**Cause of Death (PT)**	**Other Medications**	**Other Medical Conditions**	**Location of Narrative Description**
ARGX-113-1705	Ltd Petre Sarajishvili Institute of Neurology	GEO00002100	7[redacted]	M	10	Study ARGX-113-1704: 8 EFG Study ARGX-113-1705: 4 EFG	Myasthenia gravis	重症筋無力症クリーゼ	継続中の gMG 治療: pyridostigmine bromide 本事象発現時の併用薬: ethyl-2-bromoisovalerate + mentha × piperita oil + phenobarbital, oxymetazoline	合併症: 鼻炎及び不安	Module 5.3.5.2/ ARGX-113-1705 CSR-IA 2/Section 14.3.6

Treatment: Efgartigimod IV											Cutoff Date: 08 October 2020
Study / Source	**Center**	**Patient ID**	**Age (yrs)**	**Sex**	**Dose (mg/ kg)**	**Duration of Exposure (Number of Infusions)[a]**	**Diagnosis**	**Cause of Death (PT)**	**Other Medications**	**Other Medical Conditions**	**Location of Narrative Description**
ARGX-113-1705	University of South Florida	USA00 06085	6[redacted]	F	10	Study ARGX-113-1704: 4 EFG Study ARGX-113-1705: 8 EFG	Myasthenia gravis	肺の悪性新生物	継続中の gMG 治療: pyrostigmine bromide, azathioprine 本事象発現時の併用薬: dicycloverine, exenatide, vilazodone hydrochloride, calcium + colecalciferol, ascorbic acid + betacarotene + cupric oxide + tocopheryl acetate + zinc oxide, esomeprazole magnesium	合併症: 高血圧、左脚ブロック、糖尿病、うつ病、不安、加齢黄斑変性、ヒストプラスマ症、血中コレステロール増加、睡眠時無呼吸症候群	Module 5.3.5.2/ ARGX-113-1705 CSR-IA 2/Section 14.3.6

Treatment: Efgartigimod IV											Cutoff Date: 08 October 2020
Study / Source	**Center**	**Patient ID**	**Age (yrs)**	**Sex**	**Dose (mg/ kg)**	**Duration of Exposure (Number of Infusions)[a]**	**Diagnosis**	**Cause of Death (PT)**	**Other Medications**	**Other Medical Conditions**	**Location of Narrative Description**
ARGX-113-1705	Faculty Hospital Ostrava	CZE00 03077	5[redacted]	M	10	Study ARGX-113-1704: 8 PBO Study ARGX-113-1705: 16 EFG	Myasthenia gravis	急性心筋梗塞	継続中の gMG 治療: azathioprine, prednisone, pyridostigmine bromide 本事象発現時の併用薬: omeprazole, pantoprazole sodium sesquihydrate, acetylsalicylic acid, bisoprolol fumarate, atorvastatin calcium, clopidogrel bisulfate	合併症: 貧血	Module 5.3.5.2/ ARGX-113-1705 CSR-IA 2/Section 14.3.6

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Section 14.3.6
CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; F=female; gMG=generalized myasthenia gravis; ID=identification number; PBO=placebo; PT=preferred term; IV=intravenous; M=male; yrs=years
[a] The number of infusions that the patient received in study ARGX-113-1704 (indicated as PBO or EFG) and study ARGX-113-1705 (EFG).
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0.

表 2.7.4-52　試験別の死亡した被験者の一覧（ARGX-113-1705 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
Efgartigimod-efgartigimod	GEO0002100	White	Male	7[redacted]	重症筋無力症クリーゼ	78	25	Not Related	Death	Dose Not Changed	Fatal
	USA0006085	White	Female	6[redacted]	肺の悪性新生物	203	40	Not Related	Death	Drug Withdrawn	Fatal
	USA0012029	White	Female	7[redacted]	死亡	132	1	Not Related	Death	Drug Withdrawn	Fatal
Placebo-efgartigimod	CZE0003077	White	Male	5[redacted]	急性心筋梗塞	243	1	Not Related	Death	Drug Withdrawn	Fatal

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.3
ID=identification number; PT=preferred term
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0.

表 2.7.4-53　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1501 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
Efgartigimod 25 mg/kg Q7D (cohort 8)	214	White	Male	4[redacted]	過換気	7	2	Unlikely Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Listing 16.2.2.1 and Listing 16.2.8.2
ID=identification number; PT=preferred term; Q7D=every 7 days
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 18.1.

表 2.7.4-54　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1704 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
Efgartigimod	POL0001050	White	Male	1[redacted]	うつ病	177	>7	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovering/Resolving
	POL0005086	White	Female	5[redacted]	直腸腺癌	98	>30	Not Related	Severe	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
	SRB0001196	White	Female	4[redacted]	血小板増加症	51	>126	Possibly Related	Severe	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
	USA0020076	White	Female	4[redacted]	重症筋無力症	7	55	Unlikely Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
Placebo	JPN0005133	Asian	Female	6[redacted]	脊椎圧迫骨折	99	>19	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
	JPN0009230	Asian	Male	4[redacted]	脊椎靱帯骨化症	79	91	Not Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
					処置による疼痛	127	43	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
	CZE0003077	White	Male	5[redacted]	心室性期外収縮	-14	>162	Not Applicable	Moderate	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
					心筋虚血	136	>13	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovering/Resolving
	CZE0004109	White	Male	3[redacted]	重症筋無力症	17	17	Not Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
	FRA0014174	Not Reported	Male	3[redacted]	重症筋無力症	69	>87	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
					治療用製品無効	155	6	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
	GEO00021 10	White	Female	2[redacted]	上気道感染	134	12	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
					重症筋無力症クリーゼ	134	29	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
	USA00100 43	White	Male	7[redacted]	心房細動	8	>19	Not Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovering/Resolving

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.2
ID=identification number; PT=preferred term
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0.

表 2.7.4-55　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1705 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
Efgartigimod-efgartigimod	CZE0005060	White	Male	6[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９			Not Related	Severe	Not applicable	
	CZE0005079	White	Female	5[redacted]	脊椎圧迫骨折	31	61	Unlikely Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved with Sequelae
	GEO0002100	White	Male	7[redacted]	誤嚥性肺炎	78	25	Not Related	Life threatening	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
					大腸菌性肺炎	78	25	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
					重症筋無力症クリーゼ	78	25	Not Related	Death	Dose Not Changed	Fatal
					ショック	80	23	Not Related	Life threatening	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
					昏迷	80	23	Not Related	Life threatening	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
	ITA0003033	White	Female	4[redacted]	外陰部扁平上皮癌			Unlikely Related	Severe	Dose Not Changed	
	RUS0002175	White	Female	3[redacted]	赤痢	15	12	Unlikely Related	Severe	Drug Interrupted	Recovered/Resolved
					過敏性腸症候群	55	2	Unlikely Related	Severe	Drug Interrupted	Recovered/Resolved
	SRB0001129	White	Male	4[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	99	16	Not Related	Severe	Drug Interrupted	Recovered/Resolved
	SRB0001200	White	Male	4[redacted]	重症筋無力症	120	16	Not Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
	USA0006085	White	Female	6[redacted]	肺の悪性新生物	203	40	Not Related	Death	Drug Withdrawn	Fatal
	USA0009037	White	Female	4[redacted]	貧血	12	81	Unlikely Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
	USA0009111	White	Female	2[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	190	19	Unlikely Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
					重症筋無力症	194	14	Not Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
	USA0012029	White	Female	7[redacted]	下痢	36	2	Unlikely Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
					死亡	132	1	Not Related	Death	Drug Withdrawn	Fatal
Placebo-efgartigimod	CZE0003077	White	Male	5[redacted]	急性心筋梗塞	243	1	Not Related	Death	Drug Withdrawn	Fatal
	DNK0001062	White	Female	7[redacted]	網膜剥離	155	2	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved with Sequelae
	GEO0001120	White	Female	5[redacted]	肺炎	60	19	Unlikely Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
					重症筋無力症クリーゼ	60	19	Unlikely Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
	POL0001019	White	Male	6[redacted]	前立腺癌	30	>372	Not Related	Severe	Dose Not Changed	
					膀胱頚部閉塞	285	4	Unlikely Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
	USA0001049	White	Female	5[redacted]	重症筋無力症	199	5	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/Resolved

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
	USA0008001	White	Female	6[redacted]	膵癌	319	>50	Not Related	Severe	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2, Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.2
ID=identification number; PT=preferred term
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0.

表 2.7.4-56　重篤な TEAE の一覧（ARGX-113-1603 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration	Causality	Severity	Action taken	Outcome
Efgartigimod 10 mg/kg	362-002	White	Male	5[redacted]	血小板減少症	15	4	Unlikely Related	Life threatening	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
	380-001	White	Male	4[redacted]	肺炎	168	24	Not Related	Moderate	Not applicable	Recovered/Resolved
	393-001	White	Female	3[redacted]	子宮ポリープ	270	8	Not Related	Moderate	Not applicable	Recovered/Resolved

Source: Module 5.3.5.4, ARGX-113-1603 CSR, Listing 16.2.4.1 and Listing 16.2.7.4
ID=identification number; PT=preferred term
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 19.1.

表 2.7.4-57　治験薬投与状況（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF）

	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=66)	Japanese (N=3)	Non-Japanese (N=63)	Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=129)
Cycle 1, n (%)	7	66	3	63	10	129
4	7 (100)	61 (92.4)	3 (100)	60 (95.2)	10 (100)	121 (93.8)
3	0	3 (4.5)	0	3 (4.8)	0	6 (4.7)
2	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
Cycle 2, n (%)	4	59	3	59	7	118
4	4 (100)	53 (89.8)	3 (100)	53 (89.8)	7 (100)	106 (89.8)
3	0	3 (5.1)	0	3 (5.1)	0	6 (5.1)
2	0	0	0	3 (5.1)	0	3 (2.5)
1	0	3 (5.1)	0	0	0	3 (2.5)
Cycle 3, n (%)	4	49	3	50	7	99
4	2 (50.0)	46 (93.9)	3 (100)	45 (90.0)	5 (71.4)	91 (91.9)
3	1 (25.0)	0	0	1 (2.0)	1 (14.3)	1 (1.0)
2	0	1 (2.0)	0	4 (8.0)	0	5 (5.1)
1	1 (25.0)	2 (4.1)	0	0	1 (14.3)	2 (2.0)
Cycle 4, n (%)	2	39	3	37	5	76
4	2 (100)	36 (92.3)	3 (100)	32 (86.5)	5 (100)	68 (89.5)
3	0	2 (5.1)	0	4 (10.8)	0	6 (7.9)
2	0	1 (2.6)	0	1 (2.7)	0	2 (2.6)

	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=66)	Japanese (N=3)	Non-Japanese (N=63)	Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=129)
Cycle 5, n (%)	2	30	3	27	5	57
4	1 (50.0)	27 (90.0)	3 (100)	23 (85.2)	4 (80.0)	50 (87.7)
3	0	1 (3.3)	0	3 (11.1)	0	4 (7.0)
2	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.8)
1	1 (50.0)	1 (3.3)	0	1 (3.7)	1 (20.0)	2 (3.5)
Cycle 6, n (%)	1	14	2	20	3	34
4	0	12 (85.7)	1 (50.0)	13 (65.0)	1 (33.3)	25 (73.5)
3	0	1 (7.1)	0	5 (25.0)	0	6 (17.6)
2	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.9)
1	1 (100)	1 (7.1)	1 (50.0)	1 (5.0)	2 (66.7)	2 (5.9)
Cycle 7, n (%)	0	7	1	9	1	16
4	0	6 (85.7)	1 (100)	7 (77.8)	1 (100)	13 (81.3)
3	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (12.5)
2	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.3)
Cycle 8, n (%)	0	6	1	5	1	11
4	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	0	5 (45.5)
3	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	0	3 (27.3)
2	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (9.1)
1	0	2 (33.3)	1 (100)	0	1 (100)	2 (18.2)

	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7)	Non-Japanese (N=66)	Japanese (N=3)	Non-Japanese (N=63)	Japanese (N=10)	Non-Japanese (N=129)
Cycle 9, n (%)	0	0	0	2	0	2
3	0	0	0	2 (100)	0	2 (100)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Section 14, Table 14.1.2.6.
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set

表 2.7.4-58　TEAE の概要（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF）

	Efgartigimod-efgartigimod				Placebo-efgartigimod				Total efgartigimod			
	Japanese (N=7)		Non-Japanese (N=66)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=63)		Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=129)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Overall	(N=7)		(N=66)		(N=3)		(N=63)		(N=10)		(N=129)	
≥1 TEAE	5 (71.4)	22	44 (66.7)	193	2 (66.7)	2	46 (73.0)	238	7 (70.0)	24	90 (69.8)	431
≥1 Serious TEAE	0		11 (16.7)	18	0		6 (9.5)	8	0		17 (13.2)	26
≥1 TEAE of CTCAE severity grade 3 or higher	0		14 (21.2)	32	0		9 (14.3)	17	0		23 (17.8)	49
≥1 Fatal TEAE	0		3 (4.5)	3	0		1 (1.6)	1	0		4 (3.1)	4
≥1 TEAE of special interest	3 (42.9)	5	25 (37.9)	44	2 (66.7)	2	26 (41.3)	38	5 (50.0)	7	51 (39.5)	82
≥1 Infusion-related reaction	0		6 (9.1)	6	0		5 (7.9)	6	0		11 (8.5)	12
≥1 Treatment-related TEAE according to PI	3 (42.9)	4	17 (25.8)	47	0		16 (25.4)	78	3 (30.0)	4	33 (25.6)	125

	Efgartigimod-efgartigimod				Placebo-efgartigimod				Total efgartigimod			
	Japanese (N=7)		Non-Japanese (N=66)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=63)		Japanese (N=10)		Non-Japanese (N=129)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Procedures-related TEAE	1 (14.3)	1	2 (3.0)	2	0		1 (1.6)	1	1 (10.0)	1	3 (2.3)	3
≥1 Serious treatment-related TEAE	0		0		0		0		0		0	
≥1 TEAE for which the study drug was discontinued	0		6 (9.1)	8	0		1 (1.6)	1	0		7 (5.4)	9

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Section 14, Table 14.3.1.1.
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; m=number of events; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set per treatment and per analysis period; PI=principal investigator; TEAE=treatment-emergent adverse event

表 2.7.4-59　すべての TEAE（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
≥1 TEAE	7 (87.5)	58 (76.3)	7 (100)	63 (82.9)
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.6)	0	3 (3.9)
貧血	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
白血球増加症	0	0	0	1 (1.3)
リンパ節症	0	0	0	1 (1.3)
血小板増加症	0	1 (1.3)	0	0
心臓障害	0	2 (2.6)	0	4 (5.3)
狭心症	0	0	0	1 (1.3)
心房細動	0	0	0	2 (2.6)
チアノーゼ	0	1 (1.3)	0	0
僧帽弁逸脱	0	1 (1.3)	0	0
心筋虚血	0	0	0	1 (1.3)
頻脈	0	0	0	1 (1.3)
耳および迷路障害	0	3 (3.9)	0	1 (1.3)
感音性難聴	0	1 (1.3)	0	0
聴覚過敏	0	1 (1.3)	0	0
耳鳴	0	0	0	1 (1.3)
回転性めまい	0	1 (1.3)	0	0
眼障害	0	7 (9.2)	0	4 (5.3)
眼瞼痙攣	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)
白内障	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
複視	0	1 (1.3)	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (1.3)
眼痛	0	1 (1.3)	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	2 (2.6)
緑内障	0	0	0	1 (1.3)
流涙増加	0	0	0	1 (1.3)
眼部不快感	0	1 (1.3)	0	0
眼瞼腫脹	0	1 (1.3)	0	0
視力障害	0	2 (2.6)	0	0
胃腸障害	2 (25.0)	17 (22.4)	1 (14.3)	19 (25.0)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
腹痛	1 (12.5)	0	0	3 (3.9)
下腹部痛	0	0	0	1 (1.3)
上腹部痛	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
便秘	0	1 (1.3)	0	0
下痢	1 (12.5)	5 (6.6)	1 (14.3)	8 (10.5)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.3)	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.3)	0	0
口唇障害	0	0	0	1 (1.3)
悪心	0	7 (9.2)	0	9 (11.8)
口内炎	0	0	1 (14.3)	0
埋伏歯	0	1 (1.3)	0	0
歯痛	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
嘔吐	1 (12.5)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (10.5)	0	13 (17.1)
無力症	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胸部不快感	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胸痛	0	1 (1.3)	0	0
悪寒	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
疲労	0	3 (3.9)	0	2 (2.6)
歩行障害	0	0	0	1 (1.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)
注入部位血管外漏出	0	0	0	1 (1.3)
注入部位血栓	0	0	0	1 (1.3)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.3)
非心臓性胸痛	0	0	0	2 (2.6)
疼痛	0	2 (2.6)	0	0
発熱	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)
治療用製品無効	0	0	0	1 (1.3)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (2.6)
胆石症	0	0	0	1 (1.3)
肝病変	0	0	0	1 (1.3)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
脂肪肝	0	0	0	1 (1.3)
免疫系障害	0	2 (2.6)	0	0
季節性アレルギー	0	2 (2.6)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (50.0)	35 (46.1)	5 (71.4)	26 (34.2)
気管支炎	1 (12.5)	4 (5.3)	0	2 (2.6)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (14.3)	0
膀胱炎	0	0	1 (14.3)	1 (1.3)
耳感染	0	2 (2.6)	0	0
眼感染	0	0	0	1 (1.3)
胃腸炎	1 (12.5)	0	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (1.3)
歯肉炎	0	1 (1.3)	0	0
インフルエンザ	1 (12.5)	2 (2.6)	1 (14.3)	2 (2.6)
爪床感染	0	1 (1.3)	0	0
上咽頭炎	2 (25.0)	8 (10.5)	4 (57.1)	11 (14.5)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (12.5)	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (1.3)
咽頭炎	0	1 (1.3)	0	0
肺炎	0	1 (1.3)	0	0
気道感染	0	0	0	1 (1.3)
鼻炎	0	0	0	1 (1.3)
ロタウイルス感染	0	1 (1.3)	0	0
副鼻腔炎	0	2 (2.6)	0	0
上気道感染	0	9 (11.8)	0	4 (5.3)
尿路感染	0	8 (10.5)	0	4 (5.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (1.3)	0	0
ウイルス性気管炎	0	1 (1.3)	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (1.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	9 (11.8)	2 (28.6)	10 (13.2)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.3)
節足動物刺傷	0	1 (1.3)	0	0

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
脳振盪	0	0	0	1 (1.3)
挫傷	0	3 (3.9)	0	2 (2.6)
転倒	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)
関節損傷	0	0	0	1 (1.3)
靱帯捻挫	0	0	0	1 (1.3)
中毒	0	0	0	1 (1.3)
処置後下痢	0	1 (1.3)	0	0
処置によるめまい	0	0	0	1 (1.3)
処置による頭痛	0	4 (5.3)	0	1 (1.3)
処置による悪心	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
処置による疼痛	0	1 (1.3)	1 (14.3)	0
交通事故	0	0	0	1 (1.3)
皮膚擦過傷	1 (12.5)	1 (1.3)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (1.3)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (14.3)	0
皮下血腫	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
熱傷	0	1 (1.3)	0	0
臨床検査	0	2 (2.6)	0	4 (5.3)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (1.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (1.3)
心拍数増加	0	0	0	1 (1.3)
リンパ球数減少	0	1 (1.3)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (1.3)
体重増加	0	1 (1.3)	0	0
白血球数減少	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	1 (12.5)	2 (2.6)	0	5 (6.6)
食欲減退	0	0	0	1 (1.3)
高脂血症	0	0	0	1 (1.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.3)	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (1.3)
低血糖	1 (12.5)	0	0	0
２型糖尿病	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (37.5)	14 (18.4)	2 (28.6)	16 (21.1)
関節痛	1 (12.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
背部痛	0	4 (5.3)	1 (14.3)	3 (3.9)
側腹部痛	0	0	0	1 (1.3)
鼡径部痛	0	0	0	1 (1.3)
筋痙縮	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)
筋緊張	0	1 (1.3)	0	0
筋力低下	0	1 (1.3)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (1.3)
筋骨格痛	0	1 (1.3)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
筋肉痛	1 (12.5)	4 (5.3)	0	1 (1.3)
頚部痛	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)
四肢痛	1 (12.5)	0	0	3 (3.9)
足底筋膜炎	0	0	0	1 (1.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (1.3)
脊椎靱帯骨化症	0	0	1 (14.3)	0
腱石灰化	0	0	0	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
基底細胞癌	0	0	0	1 (1.3)
直腸腺癌	0	1 (1.3)	0	0
神経系障害	2 (25.0)	27 (35.5)	1 (14.3)	31 (40.8)
味覚消失	0	1 (1.3)	0	0
健忘	0	0	0	1 (1.3)
平衡障害	0	1 (1.3)	0	0
浮動性めまい	0	3 (3.9)	0	5 (6.6)
顔面不全麻痺	0	1 (1.3)	0	0
頭痛	2 (25.0)	22 (28.9)	0	23 (30.3)
知覚過敏	0	1 (1.3)	0	0

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
感覚鈍麻	0	2 (2.6)	0	0
片頭痛	1 (12.5)	1 (1.3)	0	0
不随意性筋収縮	0	1 (1.3)	0	0
重症筋無力症	0	3 (3.9)	1 (14.3)	2 (2.6)
重症筋無力症クリーゼ	0	0	0	1 (1.3)
錯感覚	0	2 (2.6)	0	4 (5.3)
不全対麻痺	0	1 (1.3)	0	0
外傷後頭痛	0	0	0	1 (1.3)
下肢静止不能症候群	0	1 (1.3)	0	0
振戦	0	0	0	2 (2.6)
精神障害	0	2 (2.6)	1 (14.3)	3 (3.9)
異常な夢	0	0	0	1 (1.3)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	1 (1.3)
不安障害	0	1 (1.3)	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (14.3)	0
うつ病	0	1 (1.3)	0	0
不眠症	0	0	1 (14.3)	0
大うつ病	0	0	0	1 (1.3)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.3)
腎臓痛	0	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.3)	0	0
月経過多	0	1 (1.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	6 (7.9)	0	13 (17.1)
咳嗽	1 (12.5)	2 (2.6)	0	5 (6.6)
呼吸困難	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)
口腔咽頭痛	0	3 (3.9)	0	7 (9.2)
鼻漏	0	0	0	1 (1.3)
扁桃肥大	0	1 (1.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	9 (11.8)	1 (14.3)	7 (9.2)
冷汗	0	0	0	1 (1.3)
貨幣状湿疹	0	0	1 (14.3)	0
紅斑	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=76) n (%)
爪の障害	0	1 (1.3)	0	0
そう痒症	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)
発疹	0	2 (2.6)	0	2 (2.6)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.3)
斑状皮疹	0	1 (1.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (1.3)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (14.3)	0
皮膚腫瘤	0	1 (1.3)	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
外科および内科処置	0	1 (1.3)	0	2 (2.6)
白内障手術	0	0	0	1 (1.3)
歯内療法	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血管障害	1 (12.5)	6 (7.9)	0	6 (7.9)
血腫	0	1 (1.3)	0	0
ほてり	0	1 (1.3)	0	0
高血圧	0	3 (3.9)	0	6 (7.9)
起立性低血圧	0	1 (1.3)	0	0
静脈瘤	1 (12.5)	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.3.1.2.2.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 23.0 (MAR2020).

表 2.7.4-60　すべての TEAE（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF）

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
≥1 TEAE	5 (71.4)	44 (66.7)	2 (66.7)	46 (73.0)	7 (70.0)	90 (69.8)
血液およびリンパ系障害	0	5 (7.6)	0	2 (3.2)	0	7 (5.4)
貧血	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)
凝血異常	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
リンパ節症	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
リンパ球減少症	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
小球性貧血	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
心臓障害	0	3 (4.5)	0	3 (4.8)	0	6 (4.7)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
徐脈	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
心不全	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
うっ血性心不全	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
高血圧性心疾患	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
僧帽弁疾患	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
動悸	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
心膜炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
頻脈	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
三尖弁疾患	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (14.3)	1 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (10.0)	2 (1.6)
難聴	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
耳鳴	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0
回転性めまい	1 (14.3)	0	0	1 (1.6)	1 (10.0)	1 (0.8)
眼障害	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
眼瞼下垂	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
瞬目痙攣	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
網膜剥離	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
胃腸障害	2 (28.6)	10 (15.2)	0	13 (20.6)	2 (20.0)	23 (17.8)
腹部不快感	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
腹部膨満	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
腹痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
上腹部痛	0	1 (1.5)	0	2 (3.2)	0	3 (2.3)
便秘	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
齲歯	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
下痢	0	2 (3.0)	0	7 (11.1)	0	9 (7.0)
腸膀胱瘻	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
変色便	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
血便排泄	1 (14.3)	0	0	1 (1.6)	1 (10.0)	1 (0.8)
過敏性腸症候群	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
大腸ポリープ	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
悪心	1 (14.3)	3 (4.5)	0	2 (3.2)	1 (10.0)	5 (3.9)
舌変色	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
歯痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
臍ヘルニア	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
嘔吐	1 (14.3)	2 (3.0)	0	3 (4.8)	1 (10.0)	5 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	5 (7.6)	0	10 (15.9)	1 (10.0)	15 (11.6)
無力症	0	1 (1.5)	0	3 (4.8)	0	4 (3.1)
カテーテル留置部位血栓症	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
悪寒	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
嚢胞	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
死亡	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
疲労	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
熱感	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
注射部位内出血	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
疼痛	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
発熱	1 (14.3)	1 (1.5)	0	2 (3.2)	1 (10.0)	3 (2.3)
異物感	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
胆石症	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
免疫系障害	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
食物アレルギー	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	3 (42.9)	25 (37.9)	2 (66.7)	26 (41.3)	5 (50.0)	51 (39.5)
無症候性細菌尿	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
細菌尿	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
体部白癬	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
気管支炎	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)
結膜炎	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
膀胱炎	0	1 (1.5)	0	2 (3.2)	0	3 (2.3)
赤痢	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
真菌感染	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
胃腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
帯状疱疹	0	3 (4.5)	0	1 (1.6)	0	4 (3.1)
麦粒腫	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
乳腺炎	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0
上咽頭炎	2 (28.6)	3 (4.5)	2 (66.7)	6 (9.5)	4 (40.0)	9 (7.0)
口腔カンジダ症	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	3 (4.5)	0	0	0	3 (2.3)
中咽頭カンジダ症	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
咽頭炎	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
肺炎	0	0	0	2 (3.2)	0	2 (1.6)
大腸菌性肺炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
気道感染	0	1 (1.5)	0	2 (3.2)	0	3 (2.3)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
鼻炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚感染	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
癜風	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
扁桃炎	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
上気道感染	0	2 (3.0)	0	3 (4.8)	0	5 (3.9)
尿路感染	0	4 (6.1)	0	3 (4.8)	0	7 (5.4)
ウイルス感染	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
ウイルス性上気道感染	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	7 (10.6)	0	6 (9.5)	0	13 (10.1)
アレルギー性輸血反応	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
胸部損傷	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
挫傷	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
角膜擦過傷	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
転倒	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
足骨折	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
注入に伴う反応	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
四肢損傷	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
肉離れ	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
処置後下痢	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
処置による頭痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
処置による疼痛	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
臨床検査	0	4 (6.1)	0	7 (11.1)	0	11 (8.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
血中アルブミン増加	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
血中免疫グロブリンG減少	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
血中鉄減少	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
心カテーテル検査	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (3.2)	0	2 (1.6)
リンパ球数減少	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
単球数増加	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
骨髄球存在	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
好中球数増加	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
血小板数減少	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
血清フェリチン減少	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
トランスフェリン増加	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
体重増加	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
白血球数減少	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
白血球数増加	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	0	2 (3.0)	0	1 (1.6)	0	3 (2.3)
食欲減退	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
高血糖	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
２型糖尿病	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	9 (13.6)	0	10 (15.9)	1 (10.0)	19 (14.7)
関節痛	1 (14.3)	2 (3.0)	0	3 (4.8)	1 (10.0)	5 (3.9)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
関節炎	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
背部痛	0	3 (4.5)	0	1 (1.6)	0	4 (3.1)
椎間板突出	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
関節硬直	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
筋痙縮	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
筋攣縮	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
筋力低下	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
筋肉痛	1 (14.3)	1 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (10.0)	2 (1.6)
頚部痛	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
四肢痛	0	1 (1.5)	0	3 (4.8)	0	4 (3.1)
脊椎痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (3.0)	0	2 (3.2)	0	4 (3.1)
肺の悪性新生物	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
膵癌	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
前立腺癌	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
扁平上皮癌	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
外陰部扁平上皮癌	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	2 (28.6)	18 (27.3)	0	21 (33.3)	2 (20.0)	39 (30.2)
平衡障害	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
脳浮腫	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
手根管症候群	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (14.3)	3 (4.5)	0	1 (1.6)	1 (10.0)	4 (3.1)
味覚不全	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
脳症	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
頭痛	2 (28.6)	9 (13.6)	0	18 (28.6)	2 (20.0)	27 (20.9)
感覚鈍麻	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
片頭痛	0	3 (4.5)	0	1 (1.6)	0	4 (3.1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
前兆を伴わない片頭痛	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
重症筋無力症	0	3 (4.5)	0	1 (1.6)	0	4 (3.1)
重症筋無力症クリーゼ	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
錯感覚	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ヘルペス後神経痛	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
傾眠	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
昏迷	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
不安	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
易刺激性	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	0	2 (3.0)	0	2 (3.2)	0	4 (3.1)
膀胱頚部閉塞	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
非感染性膀胱炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
腎結石症	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (14.3)	1 (1.5)	0	0	1 (10.0)	1 (0.8)
不正子宮出血	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
外陰膣そう痒症	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (9.1)	0	7 (11.1)	0	13 (10.1)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
急性呼吸不全	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
慢性気管支炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
咳嗽	0	2 (3.0)	0	1 (1.6)	0	3 (2.3)
呼吸困難	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (1.6)
口腔咽頭不快感	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	4 (6.3)	0	5 (3.9)
咽頭の炎症	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
胸水	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n (%)	Non-Japanese (N=66) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=63) n (%)	Japanese (N=10) n (%)	Non-Japanese (N=129) n (%)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
副鼻腔うっ血	0	0	0	2 (3.2)	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	6 (9.1)	0	7 (11.1)	1 (10.0)	13 (10.1)
ざ瘡	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
皮膚炎	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
接触皮膚炎	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
湿疹	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0
紅斑	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
発疹	0	3 (4.5)	0	2 (3.2)	0	5 (3.9)
斑状皮疹	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
酒さ	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
皮膚刺激	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚潰瘍	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
社会環境	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
性的にアクティブ	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
外科および内科処置	0	3 (4.5)	0	2 (3.2)	0	5 (3.9)
癌手術	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	0	2 (1.6)
気管内挿管	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
抜歯	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
歯修復	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
血管障害	1 (14.3)	4 (6.1)	0	3 (4.8)	1 (10.0)	7 (5.4)
本態性高血圧症	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
高血圧	0	2 (3.0)	0	2 (3.2)	0	4 (3.1)
低血圧	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)
ショック	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
血管痛	1 (14.3)	0	0	0	1 (10.0)	0

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Section 14, Table 14.3.1.2.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 23.0 (MAR2020).

表 2.7.4-61　CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）

	Efgartigimod		**Placebo**	
	Japanese (N=8) n / N (%)	**Non-Japanese (N=76) n / N (%)**	**Japanese (N=7) n / N (%)**	**Non-Japanese (N=76) n / N (%)**
Chemistry				
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1 / 76 (1.3)
Grade 3	0	0	0	1 / 76 (1.3)
Cholesterol high	0	0	0	3 / 75 (4.0)
Grade 3	0	0	0	3 / 75 (4.0)
GGT increased	0	0	0	1 / 76 (1.3)
Grade 3	0	0	0	1 / 76 (1.3)
Hypernatremia	0	2 / 76 (2.6)	0	0
Grade 3	0	1 / 76 (1.3)	0	0
Grade 4	0	1 / 76 (1.3)	0	0
Hypertriglyceridemia	0	2 / 75 (2.7)	0	1 / 75 (1.3)
Grade 3	0	2 / 75 (2.7)	0	1 / 75 (1.3)
Hematology				
Lymphocyte count decreased	1 / 8 (12.5)	7 / 76 (9.2)	0	8 / 76 (10.5)
Grade 3	1 / 8 (12.5)	7 / 76 (9.2)	0	8 / 76 (10.5)
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 / 76 (1.3)
Grade 3	0	0	0	1 / 76 (1.3)
White blood cell decreased	0	0	0	1 / 76 (1.3)
Grade 3	0	0	0	1 / 76 (1.3)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.3.2.3.2.
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Worst case analysis considering all post-baseline assessments (over all cycles), including unscheduled assessments.
GGT=gamma-glutamyltransferase

表 2.7.4-62　CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF）

	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n / N (%)	Non-Japanese (N=66) n / N (%)	Japanese (N=3) n / N (%)	Non-Japanese (N=63) n / N (%)	Japanese (N=10) n / N (%)	Non-Japanese (N=129) n / N (%)
Chemistry						
Cholesterol high	0 / 7	0 / 60	0 / 3	2 / 62 (3.2)	0 / 10	2 /122 (1.6)
Grade 3	0 / 7	0 / 60	0 / 3	2 / 62 (3.2)	0 / 10	2 /122 (1.6)
Hypertriglyceridemia	0 / 7	0 / 60	0 / 3	4 / 62 (6.5)	0 / 10	4 /122 (3.3)
Grade 3	0 / 7	0 / 60	0 / 3	4 / 62 (6.5)	0 / 10	4 /122 (3.3)
Hematology						
Lymphocyte count decreased	1 / 7 (14.3)	4 / 65 (6.2)	0 / 3	7 / 63 (11.1)	1 / 10 (10.0)	11 /128 (8.6)
Grade 3	1 / 7 (14.3)	4 / 65 (6.2)	0 / 3	6 / 63 (9.5)	1 / 10 (10.0)	10 /128 (7.8)
Grade 4	0 / 7	0 / 65	0 / 3	1 / 63 (1.6)	0 / 10	1 /128 (0.8)
Neutrophil count decreased	0 / 7	0 / 65	0 / 3	2 / 63 (3.2)	0 / 10	2 /128 (1.6)
Grade 3	0 / 7	0 / 65	0 / 3	2 / 63 (3.2)	0 / 10	2 /128 (1.6)
White blood cell decreased	0 / 7	0 / 65	0 / 3	1 / 63 (1.6)	0 / 10	1 /128 (0.8)
Grade 3	0 / 7	0 / 65	0 / 3	1 / 63 (1.6)	0 / 10	1 /128 (0.8)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Section 14, Table 14.3.2.3.
CTCAE=Common Terminology for Adverse Events; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Worst case analysis considering all post-baseline assessments (over all cycles), including unscheduled assessments.

表 2.7.4-63　心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1704 試験（SAF）

	Efgartigimod		Placebo	
	Japanese (N=8) n / N (%)	**Non-Japanese (N=76) n / N (%)**	**Japanese (N=7) n / N (%)**	**Non-Japanese (N=76) n / N (%)**
Heart Rate (bpm)				
High (>100)	1 / 8 (12.5)	2 / 76 (2.6)	0 / 7	6 / 76 (7.9)
PR Interval (ms)				
Low (<120)	1 / 8 (12.5)	5 / 75 (6.7)	1 / 7 (14.3)	11 / 76 (14.5)
High (>220)	0 / 8	3 / 75 (4.0)	1 / 7 (14.3)	2 / 76 (2.6)
QRS Interval (ms)				
High (>120)	2 / 8 (25.0)	4 / 76 (5.3)	0 / 7	6 / 76 (7.9)
QTcF Interval (ms)				
>450 - 480	2 / 8 (25.0)	4 / 76 (5.3)	0 / 7	8 / 76 (10.5)
>480 - 500	0 / 8	1 / 76 (1.3)	0 / 7	0 / 76
Change from baseline of >30 - 60	2 / 8 (25.0)	11 / 76 (14.5)	0 / 7	14 / 76 (18.4)
Change from baseline of >60	0 / 8	0 / 76	0 / 7	1 / 76 (1.3)
QTcB Interval (ms)				
>450 - 480	1 / 8 (12.5)	15 / 76 (19.7)	1 / 7 (14.3)	17 / 76 (22.4)
>480 - 500	1 / 8 (12.5)	1 / 76 (1.3)	0 / 7	5 / 76 (6.6)
>500	1 / 8 (12.5)	0 / 76	0 / 7	0 / 76
Change from baseline of >30 - 60	2 / 8 (25.0)	26 / 76 (34.2)	0 / 7	23 / 76 (30.3)
Change from baseline of >60	1 / 8 (12.5)	1 / 76 (1.3)	0 / 7	2 / 76 (2.6)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 PMDA analysis, Table 14.3.4.2.2 and Table 14.3.4.3.2.
bpm=beats per minute; ms=milliseconds; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Most severe abnormalities considering all post-baseline assessments (over all cycles), including unscheduled assessments.

表 2.7.4-64　心電図検査異常（全サイクル中の最悪値）（日本人 vs 外国人）：ARGX-113-1705 試験（SAF）

	Efgartigimod-efgartigimod		Placebo-efgartigimod		Total efgartigimod	
	Japanese (N=7) n / N (%)	Non-Japanese (N=66) n / N (%)	Japanese (N=3) n / N (%)	Non-Japanese (N=63) n / N (%)	Japanese (N=10) n / N (%)	Non-Japanese (N=129) n / N (%)
Heart Rate (bpm)						
High (>100)	0 / 7	3 / 65 (4.6)	0 / 3	1 / 63 (1.6)	0 / 10	4 /128 (3.1)
PR Interval (ms)						
Low (<120)	0 / 7	4 / 65 (6.2)	0 / 3	8 / 63 (12.7)	0 / 10	12 /128 (9.4)
High (>220)	0 / 7	2 / 65 (3.1)	0 / 3	2 / 63 (3.2)	0 / 10	4 /128 (3.1)
QRS Interval (ms)						
High (>120)	1 / 7 (14.3)	2 / 65 (3.1)	0 / 3	4 / 63 (6.3)	1 / 10 (10.0)	6 /128 (4.7)
QTcF Interval (ms)						
>450 - 480	1 / 7 (14.3)	4 / 65 (6.2)	0 / 3	8 / 63 (12.7)	1 / 10 (10.0)	12 /128 (9.4)
>480 - 500	0 / 7	0 / 65	0 / 3	1 / 63 (1.6)	0 / 10	1 /128 (0.8)
Change from baseline of >30 - 60	0 / 7	10 / 63 (15.9)	1 / 3 (33.3)	18 / 63 (28.6)	1 / 10 (10.0)	28 /126 (22.2)
Change from baseline of >60	0 / 7	1 / 63 (1.6)	0 / 3	0 / 63	0 / 10	1 /126 (0.8)
QTcB Interval (ms)						
>450 - 480	2 / 7 (28.6)	11 / 65 (16.9)	0 / 3	11 / 63 (17.5)	2 / 10 (20.0)	22 /128 (17.2)
>480 - 500	0 / 7	0 / 65	0 / 3	4 / 63 (6.3)	0 / 10	4 /128 (3.1)
Change from baseline of >30 - 60	1 / 7 (14.3)	21 / 63 (33.3)	0 / 3	24 / 63 (38.1)	1 / 10 (10.0)	45 /126 (35.7)
Change from baseline of >60	0 / 7	1 / 63 (1.6)	0 / 3	0 / 63	0 / 10	1 /126 (0.8)

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 PMDA analysis-IA 2, Section 14, Tables 14.3.4.2 and Table 14.3.4.3.
bpm=beats per minute; ms=milliseconds; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set with data
Note: Most severe abnormalities considering all post-baseline assessments (over all cycles), including unscheduled assessments.

2.7.4.8.　参考文献

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.

Simon GE, Rutter CM, Peterson D, et al. Does response on the PHQ-9 depression questionnaire predict subsequent suicide attempt or suicide death? Psychiatr Serv. 2013;64(12):1195–1202.

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

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.

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**）

2.7.5　参考文献

アルジェニクスジャパン株式会社

2.7.5.　　参考文献

1)　Module 2.7.1 で引用した文献

「Section 2.7.1.5 参考文献」参照

2)　Module 2.7.2 で引用した文献

「Section 2.7.2.6 参考文献」参照

3)　Module 2.7.3 で引用した文献

「Section 2.7.3.7 参考文献」参照

4)　Module 2.7.4 で引用した文献

「Section 2.7.4.8 参考文献」参照

5)　Module 2.7.6 で引用した文献

該当なし

販売名

ウィフガート点滴静注 **400 MG**

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**）

2.7.6　個々の試験のまとめ

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 3
2.7.6. 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1. 第 I 相試験　ARGX-113-1501 試験（評価資料、海外）_Module 5.3.3.1 5
2.7.6.2. 第 I 相試験　ARGX-113-1702 試験（参考資料、海外）_Module 5.3.3.1 5
2.7.6.3. 第 II 相試験　ARGX-113-1602 試験（評価資料、海外）_Module 5.3.5.1 5
2.7.6.4. 第 III 相試験　ARGX-113-1704 試験（評価資料、国際共同）_Module 5.3.5.1 5
2.7.6.5. 第 III 相試験　ARGX-113-1705 試験（中間報告）（評価資料、国際共同）_Module 5.3.5.2 5
2.7.6.6. その他の臨床試験　ARGX-113-1603 試験（参考資料、海外）_Module 5.3.5.4 5

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ae	cumulative amount excreted in urine	尿中排泄率
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき TEAE
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
ASH	American Society of Hematology	米国血液学会
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与 0 時間後から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	投与 0 時間後から定量可能濃度が得られた最終時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{overall}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity over the entire course of therapy using time elapsed from the start of the first infusion	初回投与開始から無限大時間まで外挿した投与期間を通じた血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔の濃度－ 時間曲線下面積
AUEC	area under the % reduction curve	効果－時間曲線下面積
BMI	body mass index	－
CI	confidence interval	信頼区間
CD	cluster of differentiation	－
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
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	－
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	concentration observed prior to dosing	投与前の血清中濃度
ECG	electrocardiogram	心電図検査
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
E_{max}	maximum % reduction value	最大効果
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	crystallized fragment	－
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IRR	infusion-related reaction	－
ITP	primary immune thrombocytopenia	一次性免疫性血小板減少症
ITP-BAT	Primary immune thrombocytopenia specific bleeding assessment	ITP 特異的出血評価ツール
IWG	International Working Group	－
MAD	multiple ascending doses	反復漸増投与
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)	－
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
nonTEAE	non-treatment-emergent adverse event	治験薬初回投与前の有害事象
NSID	non-steroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	―
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected according to Fridericia's formula	Fridericia の公式で補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio	蓄積係数
SAD	single ascending doses	単回漸増投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal half-life	半減期
$t_{1/2}\lambda_z$	apparent terminal half-life	見かけの終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬による治療下で発現した有害事象
t_{Emax}	time to maximum % reduction value	最大効果到達時間
t_{max}	time of occurrence of C_{max}	最高濃度到達時間
Vz, Vz/F	volume of distribution	分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.6.　個々の試験のまとめ

2.7.6.1.　第 I 相試験　ARGX-113-1501 試験（評価資料、海外）_Module 5.3.3.1

2.7.6.2.　第 I 相試験　ARGX-113-1702 試験（参考資料、海外）_Module 5.3.3.1

2.7.6.3.　第 II 相試験　ARGX-113-1602 試験（評価資料、海外）_Module 5.3.5.1

2.7.6.4.　第 III 相試験　ARGX-113-1704 試験（評価資料、国際共同）_Module 5.3.5.1

2.7.6.5.　第 III 相試験　ARGX-113-1705 試験（中間報告）（評価資料、国際共同）_Module 5.3.5.2

2.7.6.6.　その他の臨床試験　ARGX-113-1603 試験（参考資料、海外）_Module 5.3.5.4

2.7.6.　個々の試験のまとめ

2.7.6.1.　第 I 相試験　ARGX-113-1501 試験（評価資料、海外）_Module 5.3.3.1

Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR

2.7.6.1.1.　試験の概要

2.7.6.1.1.1.　試験タイトル

健康男性及び妊娠する可能性のない女性を対象にエフガルチギモドを静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価する第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験

2.7.6.1.1.2.　開発相

第 I 相

2.7.6.1.1.3.　治験実施施設

単一施設（ベルギー）

2.7.6.1.1.4.　試験期間

2015 年 9 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意説明文書の署名日）～2016 年 10 月 [redacted] 日（最終被験者との最終連絡日）

2.7.6.1.1.5.　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.1.1.6.　目的

主要目的：

- 健康男性及び妊娠する可能性のない女性を対象とし、エフガルチギモドを単回漸増静脈内投与した場合の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する［パート 1 －単回漸増投与（SAD）］
- 健康男性及び妊娠する可能性のない女性を対象とし、エフガルチギモドを反復漸増静脈内投与した場合の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する［パート 2 －反復漸増投与（MAD）］

副次目的：

- 健康被験者を対象とし、エフガルチギモドを単回及び反復漸増静脈内投与したときの薬物動態（PK）パラメータを評価する。
- エフガルチギモドを単回及び反復漸増静脈内投与したときの薬力学的作用及び免疫原性を評価する。

2.7.6.1.1.7.　試験方法

本試験は、First-in-Human、第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設試験であり、健康被験者を対象にエフガルチギモドの単回及び反復漸増静脈内投与を評価した。本試験は 2 パート構成となっている。

SAD パート

SAD パートは、健康被験者各 6 名からなる、連続する（用量レベル）5 コホートで実施した（コホート 1～5）。各コホートは 6 名の被験者から構成され、被験者を 1 度に（Day 1）エフガルチギモド又はプラセボに 4：2 の比率でランダムに割り付けた。すべての用量レベルで、時差（staggered）アプローチを採用した。各用量レベル（各コホート）で、最初に 2 名の被験者（実薬：プラセボで 1：1）に投与し、24 時間後に残りの被験者（実薬：プラセボで 3：1）に投与した。SAD パートの各用量レベルの最初の被験者について、14 日間以上の間隔をあけて投与した。

SAD パートの 6 番目のコホートは任意とし、（PK、PD 及び安全性のレビューを行った結果）追加の増量が必要であると判断された場合に実施可能とした。このコホートの用量レベルは 100 mg/kg を超えないこととしたが、SAD パートで追加コホートは実施されなかった。

コホート 1～5 の被験者はそれぞれ、0.2、2.0、10、25 又は 50 mg/kg のエフガルチギモド又はプラセボを 2 時間かけて静脈内投与した。用量漸増の可否は、先行する用量レベルの 5 名以上の被験者における盲検下安全性データ（少なくとも Day 5 まで）及び継続的に得られた盲検下 PK 及び PD データ（利用可能な場合）を基に、安全性委員会による十分な評価に基づき決定した。

本試験の SAD パートでは、治療期開始前に最長 28 日間のスクリーニング期間を設けた。被験者は、Day −1 の夕方から治験実施施設に入院し、投与 96 時間後の安全性パラメータを検討した結果、安全性に関して懸念が認められなかった場合には、Day 5（投与 96 時間後）に退院とした。被験者は、予定された評価及び手順のため、Day 7、15、22 及び 29 に再度来院した。Day 29 の来院は、試験後のフォローアップ来院とした。ランダム化は Day 1 の朝に実施することとした。

MAD パート

MAD パートは、健康被験者各 8 名からなる 4 つのコホート（コホート 7～10）から構成され、被験者をエフガルチギモド又はプラセボの反復投与に 6：2 の比率でランダムに割り付けた。すべての用量レベルで、時差（staggered）アプローチを採用し、投与はコホートごとに 2 つのサブグループ（各サブグループで 4 名ずつ）で実施した。これはすべての MAD コホートで適用した（合計 8 サブグループ）。MAD パートの各用量レベルの最初の被験者について、14 日間以上の間隔をあけて投与した。

試験の MAD パートに登録された被験者に、以下の用量の治験薬を 2 時間かけて静脈内投与した：

- 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*

*コホート 8 は、1 名の被験者が治験薬の初回投与後に重篤な有害事象（SAE）を発現したため、中止した。後日、治験責任医師により、本事象と治験薬との因果関係はたぶん関連なし（unlikely）と判断されたが、発現時点で治験薬との関連性の可能性が判断されず、検討中であったことから、予防措置として、このコホートでのそれ以上の投与は中止した。その後、他の被験者がこの急性の有害事象（AE）に対して否定的な認識を持つことを考慮し、治験実施施設及び治験依頼者は、コホート 8 の被験者に対する治験薬の投与の中止を両者で決定した。治験実施計画書の改訂第 4 版（2016 年 6 月 8 日付）により、コホートが追加され（コホ

ート 10）、被験者が登録された。コホート 10 における用法用量及び評価は、コホート 8 で計画されたものと同様とした。

MAD パートの投与量は、SAD パートの盲検下での安全性、PK 及び PD データ（入手可能な場合）を検討した後に決定した。MAD の可否は、先行するコホートの 5 名以上の被験者における安全性データ（少なくとも最終投与 5 日後まで）及び入手可能な PK 及び PD データの安全性委員会による十分な評価に基づき決定した。

MAD パートでは、治療期開始前に最長 28 日間のスクリーニング期間を設けた。被験者は、Day −1 の夕方から治験実施施設に入院し、Day 25 の安全性パラメータを検討した結果、安全性に関して懸念が認められなかった場合には、Day 25 の夕方に退院とした。被験者は、予定された評価及び手順のため、Day 50（コホート 9）及び Day 78（コホート 7 及び 10）まで来院した。コホート 8 の被験者は投与後 61 日まで治験実施施設に来院した。ランダム化は Day 1 の朝に実施することとした。

2.7.6.1.1.8. 被験者数（計画時及び解析時）

SAD パート

合計 30 名の被験者が登録された。任意の第 6 コホートは被験者の登録を行わなかった。

MAD パート

治験実施計画書で予定されたとおり、計 32 名の被験者が登録された。

2.7.6.1.1.9. 主な選択・除外基準

選択基準

- 男性被験者又は妊娠する可能性のない女性被験者。
- 同意説明文書の署名日の年齢が 18 歳以上 55 歳以下。
- body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下。
- 体重が 50 kg 以上 100 kg 未満。
- 病歴、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、及び臨床検査所見の結果に基づき、治験責任医師により健康状態が良好と判断された被験者。

除外基準

以下の基準に該当する被験者は本試験に登録しないこととした。

- 治験薬成分に対する既知の過敏症、何らかの薬剤に対する重大なアレルギー反応、又は高度のアレルギー反応あるいはアナフィラキシー反応の既往歴を有する。
- B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルスに対する血清学的検査陽性、又は A 型肝炎を除くあらゆる原因による肝炎の既往歴、免疫抑制状態［ヒト免疫不全ウイルス感染等］の罹患又は既往がある、若しくは、結核菌に感染した既往があるか活動性又は潜伏性感染がある、又は十分な治療を受けていない。
- 既知の臨床的に意味のある免疫学的障害。
- 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄の阻害が知られている消化管、肝臓、腎臓又はその他の疾患を合併している又はその後遺症を有する。
- 過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往（ただし、治療により完治し再発を認めない皮膚基底細胞癌を除く）。

- 注射剤、ワクチン、全身性免疫抑制剤、全身性ステロイド、又は主要臓器に対する毒性の可能性がよく知られているその他の薬剤の最近の投与。

2.7.6.1.1.10. 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

エフガルチギモド（バッチ番号：[redacted]）は、25 mM リン酸ナトリウム、100 mM 塩化ナトリウム、150 mM L−アルギニン塩酸塩及び 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 を含む pH 6.7 の無菌無色透明の液体製剤として提供された。

エフガルチギモドは 20 mL ガラスバイアル（R20）で包装され、治験実施施設において、生理食塩液にて適宜希釈を行った。第 I 相試験実施施設の薬剤師又は権限を委任された者は、ランダム化スケジュール及び被験者の Day −1 の体重に基づき、治験薬を調剤した。

治験薬は上記の投与スケジュールに従い、2 時間かけて静脈内投与された。

2.7.6.1.1.11. 対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

プラセボ（バッチ番号：[redacted]）は、有効成分を含まない無菌無色透明の液体の、エフガルチギモドと同一の製剤として提供された。

プラセボの調剤及び投与はエフガルチギモドと同様に行った。

2.7.6.1.1.12. 試験期間及び投与期間

SAD パート

個々の被験者のスクリーニングからフォローアップ来院までの試験期間は最長で 57 日間であり、治験実施施設への来院は 6 回であった（スクリーニング来院 1 回、入院 1 回、及び退院後来院 4 回）。

MAD パート

個々の被験者のスクリーニングから最終フォローアップ来院までの試験期間は最長で 107 日間であり、治験実施施設への来院回数は最大 10 回であった（スクリーニング来院 1 回、入院 1 回、退院後来院はコホート 7、9 及び 10 の被験者でそれぞれ 7 回、6 回及び 8 回）。コホート 8 の被験者は、スクリーニング来院が 1 回、入院が 1 回、退院後来院が 1 回であった。

2.7.6.1.1.13. 評価項目

2.7.6.1.1.13.1.　薬物動態

PK 評価として、バリデートされた酵素免疫測定法により、血清（SAD 及び MAD パート）及び尿（SAD パートのみ）中のエフガルチギモドの濃度を定量した。

SAD パートでは、投与前、投与 2、4、8、24、48、72、96、144、336、504 及び 672 時間後に血液検体を採取した。尿検体は、最初の排尿（被験者が膀胱を空にした時点）から投与前 0 時間までと投与 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間後の時間帯で採取した。

MAD パート（4 日に 1 回）では、Day 1、5、9、13 及び 17 の投与については投与前、投与 2、8、24、48 及び 72 時間後、Day 21 の投与については投与前、投与 2、8、24、48、72、96、144、216、336、504、672、1008 及び 1344 時間後に血液検体を採取した。

MAD パート（7 日に 1 回）では、Day 1、8 及び 15 の投与については投与前、投与 2、8、24、72 及び 120 時間後、Day 22 の投与については投与前、投与 2、8、24、48、72、120、144、216、336、504、672、1008 及び 1344 時間後に血液検体を採取した。

SADパートでは以下の血清及び尿中エフガルチギモドのPKパラメータを算出した：最高血清中濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、$C_{96\,h}$、血清中濃度－時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}72\,h}$、$AUC_{0\text{-}96\,h}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}\lambda_z$）、クリアランス（CL）、分布容積（V_z）、尿中排泄率（Ae）、及び腎クリアランス（CL_R）。

MADパートでは以下の血清エフガルチギモドのPKパラメータを算出した：C_{max}、t_{max}、$C_{96\,h}$（4日に1回）、$C_{168\,h}$（7日に1回）、$AUC_{0\text{-}72\,h}$、$AUC_{0\text{-}96\,h}$（4日に1回）、$AUC_{0\text{-}168\,h}$（7日に1回）及び蓄積係数（R_{ac}）。PK/PD相関の評価のため、全投与期間にわたる血清中濃度データを用いて算出した$AUC_{0\text{-}t}$も評価した。

また、用量補正したPKパラメータ（C_{max}/用量、$C_{96\,h}$/用量又は$C_{168\,h}$/用量、$AUC_{0\text{-}96\,h}$/用量又は$AUC_{0\text{-}168\,h}$/用量、$AUC_{0\text{-}inf}$/用量、Ae%）も評価した。

2.7.6.1.1.13.2.　薬力学

薬力学的効果は、内在性免疫グロブリン（Ig）濃度のベースラインからの変化率（%）で測定した。本試験の両パートのPD採血時点は、PK採血と同じとした。

個々の被験者の総IgG、IgGサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4）、IgA、IgD、IgE及びIgMのベースラインからの変化のデータから以下のパラメータを算出した：最大効果（E_{max}）、最大効果到達時間（t_{Emax}）、効果－時間曲線下面積（AUEC）。

2.7.6.1.1.13.3.　免疫原性

個々の被験者のエフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）の血清中抗体価を測定することにより、SAD及びMADパートの免疫原性評価を実施した。

SADパートでは、投与前、投与96、144、336、504及び672時間後に血液検体を採取した。

MADパート（4日に1回）では、Day 1、5、9、13及び17の投与については投与前、Day 21の投与については投与前、投与72、144、216、336、504及び672時間後に血液検体を採取した。

MADパート（7日に1回）では、Day 1、8及び15の投与については投与前、Day 22の投与については投与前、投与72、120、144、336、504及び672時間後に血液検体を採取した。

2.7.6.1.1.13.4.　安全性

安全性評価は、AEの報告、臨床検査、ECG評価、バイタルサイン評価及び身体的所見に基づいて行った。

2.7.6.1.1.14. 統計手法

本試験で収集したデータはすべて、要約表、図、被験者データ一覧表を示した。プラセボ投与を受けた被験者のデータは試験パートごとに統合した（以下、プラセボ群と表記）。

2.7.6.1.1.14.1.　薬物動態データ

エフガルチギモドの血清中（SAD及びMADパート）及び尿中（SADパート）濃度及びPKパラメータについて、用量（SADパート）並びに用量及び投与日（MADパート）ごとに記述統計量を算出した。

用量比例性はSADパートのみで評価した。C_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$を対数変換し、全用量範囲での用量比例性をGoughらのパワーモデル（Assessment of dose-proportionality; report from the statisticians in the pharmaceutical industry. Pharmacokinetic UK Joint Working Party. Drug Information Journal. 1995, 29: 1039-1040）を用いて評価した。両パラメータについて回帰直線の傾きの点推定値及び90%信頼区間（CI）を求めた。傾きの90% CIが（1+log(0.5)/log(r),

1+log(2)/log(r); r=高用量／低用量）の範囲に完全に含まれていた場合、用量比例性があるとみなすこととした。

2.7.6.1.1.14.2.　薬力学データ

SAD パート

治療（プラセボを投与した被験者データは統合）を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて、投与後の各時点における IgG、AUEC 及び E_{max} の変化率を、治療間で比較した。有意な治療効果が認められた場合は、Tukey 検定を用いて治療間の対比較を行った。

t_{Emax} は選択された採血時間に依存する離散変数であるため、ノンパラメトリック Kruskal-Wallis 検定を用いて治療間（プラセボを投与した被験者データは統合）で比較し、統計学的に有意な場合には、対比較のため Wilcoxon の順位和検定及び Moses の 90% CI を適用した。

MAD パート

治療（プラセボを投与した被験者データは統合）を固定効果とした ANOVA モデルを用いて、各投与日ごとに、投与後の各時点における IgG、AUEC 及び E_{max} の変化率を治療間で比較した。有意な治療効果が認められた場合は、Tukey 検定を用いて治療間の対比較を行った。

t_{Emax} は選択された採血時間に依存する離散変数であるため、治療間（プラセボを投与した被験者データは統合）の比較はノンパラメトリック Kruskal-Wallis 検定を用いて評価し、（全体的な用量効果が統計学的に有意であった場合のみ）Wilcoxon の順位和検定及び 90% CI を用いて、対比較を行った。投与日による影響（day-effect）はノンパラメトリック Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて評価した。

全投与期間について算出された AUEC 及び E_{max} は、治療を固定効果とした ANOVA モデルを用いて、治療間（プラセボを投与した被験者データは統合）で比較した。有意な治療効果が認められた場合は、Tukey 検定を用いて治療間の対比較を行った。

t_{Emax} は選択された採血時間に依存する離散変数であることから、全投与期間について算出された t_{Emax} を、ノンパラメトリック Kruskal-Wallis 検定を用いて治療間（プラセボを投与した被験者データは統合）で比較し、統計学的に有意な場合には、対比較のため、Wilcoxon の順位和検定及び Moses の 90% CI を適用した。

2.7.6.1.1.14.3.　薬物動態／薬力学の関係

エフガルチギモド濃度とベースライン値からの総 IgG 又は IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の変化量との関係、及び濃度－時間曲線下面積（AUC）とベースラインからの総 IgG 又は IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の変化量（AUEC）との関係を図で示した。

2.7.6.1.1.14.4.　安全性データ

安全性パラメータを集計し、記述的に解析した。

2.7.6.1.1.14.4.1.　有害事象

原資料及び e-Source System の特定の項において治験責任医師が AE を特定するために使用した用語は、報告されたとおりの語句で記述し、さらに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に基づきコード化した。

報告された AE は、発現日に基づき分類され、すべての AE は一覧表示された。投与期間中に発現したすべての AE［治験薬による治療下で発現した AE（TEAE）］を投与群ごとに要約した。

死亡、AE による治験薬の投与中止、若しくは高度又は重篤な AE を発現した被験者には特に注意を払うこととした。必要に応じ、集計表、一覧表、及び叙述を示すこととした。

2.7.6.1.1.14.4.2.　臨床検査

血液生化学検査及び血液学的検査の連続データは、各評価時点及び投与群別に、実測値の記述統計量により評価した。ベースラインからの変化量についても、評価時点別及び投与群別に要約した。

臨床検査値について、ベースラインからの相対的変化は、有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 毒性グレードに基づき評価した。毒性グレードが定義されていないパラメータについては臨床検査値の基準値範囲［基準値下限未満、基準値範囲内、又は基準値上限超］を基に評価した。

基準値範囲外の臨床検査結果が認められた被験者の一覧を提示した。

2.7.6.1.1.14.4.3.　バイタルサイン

脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧は、各評価時点及び投与群別に記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）により評価し、ベースラインからの相対的変化については、基準値範囲を基準に評価した。

2.7.6.1.1.14.4.4.　心電図

解析した ECG 変数は、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔であった。Fridericia の公式で補正した QT 間隔（QTcF）を、QT 間隔の主要な補正パラメータとした。

ECG 変数は、各評価時点及び投与群別に記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）により評価し、ECG 値のベースライン値からの相対的変化量は、基準値範囲を基準に評価した。

QTcF 間隔絶対値の延長（>450、>480、>500 ms）及びベースラインからの変化量（>30 及び>60 ms）について、カテゴリー評価を実施した。

2.7.6.1.1.14.4.5.　身体的所見

身体的所見における異常所見を一覧表示した。

2.7.6.1.2.　試験の結果

2.7.6.1.2.1. 被験者の内訳

SAD パート

SAD パートに計 30 名の被験者（5 コホートで各 6 名）が登録された。本試験に登録されたすべての被験者が試験を完了した。

MAD パート

MAD パートに計 32 名の被験者（4 コホートで各 8 名）が登録された。

コホート 7（エフガルチギモド 10 mg/kg、4 日に 1 回）の 1 名が同意を撤回した。また、コホート 8 の 1 名が SAE を発現したため同被験者の盲検が解除され、試験を中止した。治験実施計画書で予定されていた次の投与時点で、SAE と治験薬との因果関係の可能性が判断されなかったことと、同室に入院していた他の被験者がこの急性の SAE を否定的に認識していたことから、コホート 8 のすべての被験者の投与は早期終了した。SAE が発現した時点で、本コホートの 4 名に治験薬が 2 回投与されており、SAE を発現した被験者を含む別の 4 名は 1 回投与されていた。

2.7.6.1.2.2. 被験者の人口統計学的特性

SAD パート

SAD パートに登録されたすべての被験者（100%）は白人であり、そのほとんど［26 名（86.7%）］は男性であった。被験者の年齢は 22 歳から 55 歳の範囲で、中央値は 46.5 歳であった。BMI 中央値は 24.00（範囲：19.7～30.4）kg/m^2 であった。

投与群間で、本試験の結果に影響を及ぼすと考えられる顕著な差は認められなかった。

MAD パート

MAD パートに登録されたすべての被験者は男性であり、大半は白人であった［4 日に 1 回投与に 6 名（75.0%）及び 7 日に 1 回投与に 21 名（87.5%）］。

治験薬を 4 日に 1 回投与された被験者の年齢は 18 歳から 53 歳の範囲で、中央値は 42.0 歳、BMI 中央値は 24.80（範囲：21.6～28.6）kg/m^2 であった。治験薬を 7 日に 1 回投与された被験者の年齢は 22 歳から 55 歳の範囲で、中央値は 46.5 歳、BMI 中央値は 25.85（範囲：21.3～29.7）kg/m^2 であった。

投与群間で、本試験の結果に影響を及ぼすと考えられる顕著な差は認められなかった。

2.7.6.1.2.3. 薬物動態の結果

エフガルチギモドを 0.2、2.0、10、25 及び 50 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、エフガルチギモドの C_{max} は 0.2～10 mg/kg で用量比以上に増加し（用量を 50 倍にしたときに 115 倍）、10～50 mg/kg では用量比例的に増加した（用量を 5 倍にしたときに 5.6 倍）。エフガルチギモドの $AUC_{0\text{-}96\ h}$ は、0.2～2.0 mg/kg で用量比以上に増加した（用量を 10 倍にしたときに 16.6 倍）。$AUC_{0\text{-}96\ h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも、2.0～50 mg/kg の用量で用量比例的に増加した（用量を 25 倍にしたときに、それぞれ 23.5 倍及び 25.1 倍）。

すべての投与群で、C_{max} に達するまでの時間の中央値は 2.0 時間（投与終了時）であった。エフガルチギモドの半減期（$t_{1/2}$）は、2.0～50 mg/kg 群で約 85.1～104 時間、0.2 mg/kg 群で約 140 時間であった（なお、終末相に到達していなかったと考えられる）。

0.2 及び 2.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、0～72 時間にわたって尿中のエフガルチギモドは定量できなかった。これよりも高用量では、尿中への未変化体エフガルチギモドの排泄はごくわずかで（<0.1%）、速やかであった（投与後 12 時間までに排泄量の 55%～100%が排泄された）。

表 2.7.6.1-1　薬物動態パラメータ（SAD パート）

PK Parameter	ARGX-113 0.2 mg/kg N=4	ARGX-113 2.0 mg/kg N=4	ARGX-113 10 mg/kg N=4	ARGX-113 25 mg/kg N=4	ARGX-113 50 mg/kg N=4
C_{max} (µg/mL)	1.81 (15.8)	34.8 (14.8)	209 (13.4)	436 (10.9)	1175 (42.0)
t_{max} (h)	2.0 (2.0-2.1)	2.0 (2.0-2.0)	2.1 (2.0-2.3)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-4.0)
C_{96h} (µg/mL)	0.157 (115)	2.02 (10.0)	19.2 (28.8)	27.9 (23.2)	45.6 (23.4)
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	103 (123)	936 (5.76)	6770 (22.5)	12763 (16.4)	23340 (12.9)
AUC_{0-96h} (µg.h/mL)	41.9 (39.3)	694 (4.74)	4616 (15.1)	8584 (12.9)	17423 (16.2)
AUC_{inf} (µg.h/mL)	NC[n=0]	998 (5.89)	6818 (22.3)	12826 (16.4)	23435 (13.0)
$t_{1/2,\lambda z}$ (h)	140 (78.2)[n=3]	104 (7.55)	85.1 (8.81)	89.7 (2.60)	91.3 (5.31)
CL (L/h)	NC[n=0]	0.142 (13.8)	0.122 (22.0)	0.153 (13.7)	0.163 (14.8)
V_z (L)	NC[n=0]	21.4 (15.6)	14.8 (13.7)	19.8 (11.5)	21.4 (10.7)
Ae_{0-72h} (%dose)	0.00 (NC)	0.00 (NC)	0.0124 (81.5)	0.0238 (58.7)	0.0845 (21.1)[n=3]
CL_R (L/h)	0.00 (NC)	0.00 (NC)	0.0000226 (75.1)	0.0000582 (59.4)	0.000206 (15.4)[n=3]

N=number of subjects; NC=not calculated, n=number of subjects with data
Values are arithmetic mean (coefficient of variation [CV%]) except median (min-max) for t_{max}.

MAD パートのすべての投与群で、初回投与後のエフガルチギモドの PK は、本試験の SAD パートで観察されたものと同様であった。

全体として、4 日に 1 回、計 21 日間、及び 7 日に 1 回、計 22 日間の投与により、エフガルチギモドの蓄積は観察されず、R_{ac} の幾何平均値は 0.814～1.26 の範囲であった。最終投与後（反復投与後）の PK プロファイルは、初回投与後と類似していた。

表 2.7.6.1-2　薬物動態パラメータ（MAD パート）

PK Parameter	ARGX-113 10 mg/kg q4d N=5		ARGX-113 10 mg/kg q7d N=6		ARGX-113 25 mg/kg q7d [a] N=6	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 22	Day 1	Day 22
C_{max} (µg/mL)	161 (23.7)	192 (10.9)	195 (15.8)	204 (10.9)	535 (25.4)	485 (28.1)
t_{max} (h)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.1)
C_t (µg/mL)	15.3 (25.5)	21.4 (17.6)	8.02 (14.1)	NA	16.1 (33.3)	NA
AUCt (µg.h/mL)	4206 (11.8)	4842 (14.7)	5392 (11.5)	5612 (11.5)	12458 (25.0)	11152 (16.8)
R_{ac}	NA	1.15 (14.5)	NA	1.04 (4.74)	NA	0.907 (12.9)

N=number of subjects, NA=not applicable
Values are arithmetic mean (CV%) except median (min-max) for t_{max} and geometric means (CV%) for R_{ac}.
[a] For the q7d regimen at the dose 25 mg/kg, only the data from the Cohort 10 are summarized in this table.
q4d regimen: C_t= C_{96h}, AUC_t=AUC_{0-96h}; q7d regimen: C_t= C_{168h}, AUC_t= AUC_{0-168h}

2.7.6.1.2.4. 薬力学の結果

エフガルチギモドの単回投与後、プラセボ群と比較し、最低用量（0.2 mg/kg）を除くすべての用量群で血清中総 IgG 濃度の減少が認められた。IgG の減少は、2.0 mg/kg 群では投与 96 時間後から、10、25 及び 50 mg/kg 群では 24 時間後から認められ、2.0、10、25 及び 50 mg/kg 群で、投与 144 時間後から 504 時間後に最大となった。平均 E_{max}（減少率）は、10～50 mg/kg の用量で最大となった（53.1%～62.8%）。用量－反応関係は、総 IgG 濃度の減少だけでなく、減少の持続時間にも認められ、減少効果は 2.0 mg/kg 群では投与 96 時間後から 336 時間後まで持続しており、10～50 mg/kg 群では投与 48 時間後から最終採血時間（すなわ

ち、投与 672 時間後）まで持続していた。以上のように、より高用量では、血清中総 IgG 濃度のより持続的な減少が示された。

IgG の各サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）で概ね同様の結果が得られたが、IgG4 濃度の減少は他のサブタイプと比較してやや小さかった。10～50 mg/kg の用量で、E_{max} の平均値は、IgG1、IgG2 及び IgG3 でそれぞれ 49.1%～58.3%、42.4%～52.3%及び 54.0%～61.1%であったが、IgG4 では 36.6%～46.0%であった。

エフガルチギモドの単回投与（0.2～50 mg/kg）による、血清中の IgA、IgD、IgE 及び IgM 濃度の明らかな減少は認められなかった。

表 2.7.6.1-3　薬力学的パラメータ（SAD パート）

PD Parameter	Pooled Placebo N=10	ARGX-113 0.2 mg/kg N=4	ARGX-113 2.0 mg/kg N=4	ARGX-113 10 mg/kg N=4	ARGX-113 25 mg/kg N=4	ARGX-113 50 mg/kg N=4
Total IgG						
E_{max} (%)	-12.4	-9.40	-23.5	-55.0	-62.8	-53.1
AUEC(%*h)	4830	-1800	-8270	-28600	-34000	-27300
t_{Emax} (h)	6.0 (2.0-504.3)	170.0 (2.0-504.0)	240.0 (96.0-336.4)	418.5 (144.1-504.7)	239.8 (144.0-503.8)	336.0 (336.0-336.1)
IgG1						
E_{max} (%)	-9.77	-7.40	-21.8	-49.1	-54.3	-58.3
AUEC(%*h)	802	-12.7	-9430	-26900	-29700	-32000
t_{Emax} (h)	3.0 (2.0-671.7)	120.1 (0.0-504.0)	335.8 (144.0-336.4)	335.8 (332.9-336.0)	335.7 (335.6-336.7)	336.0 (336.0-336.1)
IgG2						
E_{max} (%)	-14.2	-13.5	-19.6	-43.5	-42.4	-52.3
AUEC(%*h)	-1970	-4150	-5390	-23000	-22200	-28400
t_{Emax} (h)	49.0 (2.0-671.7)	120.1 (4.0-336.0)	216.2 (96.0-336.4)	334.3 (143.9-504.3)	503.9 (503.8-504.1)	504.0 (336.0-504.0)
IgG3						
E_{max} (%)	-8.35	-6.25	-24.0	-54.0	-56.2	-61.1
AUEC(%*h)	3012	1658	-7970	-26900	-27600	-32100
t_{Emax} (h)	2.0 (0.0-143.7)	120.1 (0.0-504.0)	120.0 (96.0-144.0)	143.8 (96.0-144.1)	144.0 (96.1-335.6)	144.2 (144.0-336.1)
IgG4						
E_{max} (%)	-10.5	-9.92	-16.1	-36.6	-42.3	-46.0
AUEC(%*h)	812	-1160	-5730	-18900	-12200	-25000
t_{Emax} (h)	4.0 (2.0-671.7)	144.1 (4.0-504.0)	335.8 (144.0-336.4)	238.4 (143.8-335.9)	335.6 (72.1-504.1)	336.0 (336.0-336.1)

N=number of subjects
Values are arithmetic mean except median (min-max) for t_{Emax}

すべての用量（10 mg/kg 4 日に 1 回投与、10 mg/kg 7 日に 1 回投与及び 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）で、プラセボと比較した総 IgG 濃度及び IgG サブタイプ濃度の減少は、反復投与により増強された。

総 IgG 濃度は、10 mg/kg（4 日に 1 回投与及び 7 日に 1 回投与）及び 25 mg/kg の初回投与 72 時間後から減少し始め、最終投与後に最大となった。10 mg/kg 4 日に 1 回、10 mg/kg 7 日

に 1 回、又は 25 mg/kg 7 日に 1 回で反復投与したとき、それぞれの E_{max}（全投与期間について算出）の平均値は 69.4%～77.5%であった。

IgG の各サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）で概ね同様の結果が得られたが、IgG4 の減少は他のサブタイプと比較してやや小さかった。10 mg/kg 4 日に 1 回、10 mg/kg 7 日に 1 回、又は 25 mg/kg 7 日に 1 回で反復投与後、E_{max} の平均値は、IgG1、IgG2 及び IgG3 でそれぞれ 73.0%～78.5%、64.6%～76.8%及び 73.3%～77.9%であったが、IgG4 では 58.1%～66.6%であった。

血清中の総 IgG 濃度減少の程度は、用量又はレジメン間で有意差がなかったことから、エフガルチギモドによる総 IgG 濃度の最大減少は、10 mg/kg 7 日に 1 回投与ですでに到達していることが示唆された。これは IgG2 を除いた IgG の各サブタイプの濃度にも反映されていた。

エフガルチギモドの反復投与（10 mg/kg 4 日に 1 回投与、10 mg/kg 7 日に 1 回投与、及び 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）による、血清中の IgA、IgD、IgE 及び IgM 濃度の明らかな減少は認められなかった。

表 2.7.6.1-4　薬力学的パラメータ（MAD パート）_全投与期間について算出

PD Parameter	Pooled Placebo N=6	ARGX-113 10 mg/kg q4d N=5	ARGX-113 10 mg/kg q7d N=6	ARGX-113 25 mg/kg q7d [a] N=6
		Total IgG		
E_{max} (%)	-23.4	-77.5	-69.4	-73.9
AUEC(%*h)	9855	-70000	-57200	-82400
t_{Emax} (h)	472.0 (24.0-1177)	528.0 (392.0-552.0)	624.0 (167.9-648.5)	564.0 (240.0-648.5)
		IgG1		
E_{max} (%)	-8.32	-78.5	-73.0	-77.7
AUEC(%*h)	15502	-75700	-65100	-91700
t_{Emax} (h)	302.0 (0.0-1824)	576.0 (482.0-696.0)	576.0 (552.0-648.2)	624.2 (456.0-648.6)
		IgG2		
E_{max} (%)	-8.58	-74.9	-64.6	-76.8
AUEC(%*h)	24450	-85200	-56800	-101000
t_{Emax} (h)	97.0 (0.0-1849)	576.0 (482.0-624.0)	576.0 (408.0-648.2)	624.5 (576.0-648.5)
		IgG3		
E_{max} (%)	-11.3	-77.6	-73.3	-77.9
AUEC(%*h)	18730	-59600	-62500	-78800
t_{Emax} (h)	312.0 (0.0-839.8)	432.0 (336.0-488.0)	552.0 (408.0-624.0)	480.0 (360.0-648.6)
		IgG4		
E_{max} (%)	-8.81	-66.6	-58.1	-62.3
AUEC(%*h)	9895	-60200	-47400	-56300
t_{Emax} (h)	277.0 (0.0-648.1)	576.0 (482.0-696.0)	576.0 (528.0-648.2)	564.0 (360.0-648.6)

N=number of subjects
Values are arithmetic mean except median (min-max) for t_{Emax}
[a] For the q7d regimen at the dose 25 mg/kg, only the data from the Cohort 10 are summarized in this table.

2.7.6.1.2.5. 免疫原性の結果

SAD パート

2.0 mg/kg のエフガルチギモドを投与された 1 名（25.0%）は、Day 22 及び 29 に ADA 陽性であった（それぞれ抗体価 2.07 及び 1.85）。0.2 及び 50 mg/kg を投与された 2 名（各群 25.0%）は、Day 29 のみに ADA 陽性であった（それぞれ抗体価 1.56 及び 2.98）。これらの被験者を除き、SAD パートのエフガルチギモドを投与されたすべての被験者において、投与後の検体は ADA 陰性であった。

10 mg/kg を投与された 1 名（25.0%）では、投与前の検体で ADA 陽性であった。この被験者の投与後の検体はすべて ADA 陰性であった。

プラセボを投与された 1 名（10.0%）は、投与後の Day 5 のみ ADA 陽性であった。

以上のように、エフガルチギモド群では 20 名中 3 名、プラセボ群では 10 名中 1 名が投与後に ADA 陽性を示した。個々の被験者において、抗体価が時間経過とともに上昇することはなかった。

MAD パート

10 mg/kg（4 日に 1 回）のエフガルチギモドを投与された 1 名（20.0%）では、Day 42 に ADA 陽性（抗体価 5.29）であったが、Day 49 には陰性であった。なお、この被験者の Day 1 の投与前の検体で ADA 陽性（抗体価 3.11）であった。この被験者を除き、MAD パートのエフガルチギモドを投与されたすべての被験者において、投与後の検体で ADA 陰性であった。

10 mg/kg（7 日に 1 回）を投与された 2 名（33.3%）では、Day 1 の投与前の検体で ADA 陽性であり、これらの被験者の投与後の検体はすべて陰性であった。

プラセボを 4 日に 1 回及び 7 日に 1 回で投与された各 1 名（それぞれ 50.0%及び 16.7%）で、全採取時点の検体で ADA 陽性であった。

合計で、エフガルチギモド 4 日に 1 回投与の 6 名中 1 名及びプラセボ群の 8 名中 2 名が投与後 ADA 陽性を示した（注：プラセボ群の投与前の検体も ADA 陽性であった）。エフガルチギモド 7 日に 1 回投与の 18 名で投与後 ADA 陽性を示した被験者はいなかった。個々の被験者において、抗体価が時間経過とともに上昇することはなかった。

2.7.6.1.2.6. 安全性の結果

2.7.6.1.2.6.1. 有害事象

本試験において死亡は認められなかった。TEAE はすべて試験終了時までに消失した。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE とは、治験薬との因果関係が「確実に関連あり（certainly）」、「たぶん関連あり（probably）」又は「関連あるかもしれない（possibly）」と判断された TEAE と定義した。（治験責任医師は、TEAE の関連性を「関連なし（unrelated）」、「たぶん関連なし（unlikely）」、「関連あるかもしれない（possibly）」、「たぶん関連あり（probably）」又は「確実に関連あり（certainly）」と評価することとした。）

SAD パート

SAD パートで認められた AE の要約を表 2.7.6.1-5、すべての TEAE を表 2.7.6.1-8、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.1-10 に示す。

本試験の SAD パートでは、SAE、投与中止に至った TEAE、又は高度の TEAE は報告されなかった。0.2 又は 2.0 mg/kg 群で認められた TEAE はすべて軽度であった。エフガルチギモ

ド 10、25 及び 50 mg/kg 群では、それぞれ 1 名（25.0%）、2 名（50.0%）及び 2 名（50.0%）に中等度の TEAE が発現した。プラセボ群で報告された TEAE はすべて、軽度と判断された。

表 2.7.6.1-5　有害事象の要約（SAD パート）

Treatment-emergent adverse events (TEAE)	Placebo N=10	ARGX 0.2 mg/kg N=4	ARGX 2.0 mg/kg N=4	ARGX 10 mg/kg N=4	ARGX 25 mg/kg N=4	ARGX 50 mg/kg N=4	ARGX Total N=20
n (%) with at least 1 TEAE	5 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)	12 (60.0)
n (%) with at least 1 SAE	0	0	0	0	0	0	0
n (%) deaths	0	0	0	0	0	0	0
n (%) with at least 1 TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
n (%) with at least 1 treatment-related TEAE	1 (10.0)	0	0	0	3 (75.0)	4 (100)	7 (35.0)
Most frequently reported (in ≥2 subjects overall in the ARGX treatment group), n (%)							
Differential WBC count abnormal	0	0	0	0	3 (75.0)	4 (100)	7 (35.0)
CRP increased	0	0	0	0	2 (50.0)	4 (100)	6 (30.0)
Headache	1 (10.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (75.0)	5 (25.0)
Dizziness	0	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (10.0)
Chills	0	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (10.0)
Medication error	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (10.0)

ARGX=ARGX-113; N=number of subjects with data; n=number of subjects with that observation

SAD パートでエフガルチギモドを投与された 20 名で発現割合が高かった TEAE は、白血球百分率数異常、C-反応性蛋白増加及び頭痛であった。C-反応性蛋白増加の重症度はエフガルチギモド 25 mg/kg 群では中等度、エフガルチギモド 50 mg/kg 群では軽度と判断された。白血球百分率数異常及び頭痛はいずれも軽度と判断された。

白血球百分率数異常及び C-反応性蛋白増加は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。高用量群（エフガルチギモドの 25 及び 50 mg/kg）で報告された頭痛はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

白血球百分率数異常は、免疫学的検査の異常値として認められた CD8、CD3、CD56、CD4 及び CD19 リンパ球減少と関連していた。

カテーテル留置部位反応は 2 名で報告され、1 名はエフガルチギモド 0.2 mg/kg 群でカテーテル留置部位関連反応、他の 1 名は 2.0 mg/kg 群でカテーテル留置部位紅斑であった。これらの事象はいずれも軽度であり、エフガルチギモドとの因果関係は否定された。

MAD パート

MAD パートで認められた AE の要約を表 2.7.6.1-6（4 日に 1 回投与）及び表 2.7.6.1-7（7 日に 1 回投与）、すべての TEAE を表 2.7.6.1-9、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を

表 2.7.6.1-11 に示す。SAE の叙述を Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 12.3.2 に示した。

MAD パートでは、コホート 8（エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）で SAE が 1 件発現し［過換気；治験責任医師により、高度で治験薬との因果関係はたぶん関連なし（unlikely）と判断された］、治験薬の投与が中止された。それ以外に MAD パートで SAE 又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

SAD パートとは対照的に、MAD パートでは白血球百分率数異常は報告されなかった。この差は、試験の 2 つのパートで採血時間が異なることに関連していると考えられた。

MAD パート－4 日に 1 回投与（コホート 7）：

4 日に 1 回投与で報告された TEAE はすべて軽度であった。発現割合が最も高かった TEAE は、下痢及び鼻咽頭炎であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

1 名で注射部位出血が報告された。この TEAE は軽度で、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）と判断された。

表 2.7.6.1-6　有害事象の要約（MAD パート、4 日に 1 回投与）

Treatment-emergent adverse events (TEAE)	Placebo N=2	ARGX 10 mg/kg q4d N=6
n (%) with at least 1 TEAE	2 (100)	4 (66.7)
n (%) with at least 1 SAE	0	0
n (%) deaths	0	0
n (%) with at least 1 TEAE leading to treatment discontinuation	0	0
n (%) with at least 1 treatment-related TEAE	2 (100)	2 (33.3)
Most frequently reported (in ≥2 subjects in the ARGX treatment group), n (%)		
Diarrhea	0	2 (33.3)
Nasopharyngitis	0	2 (33.3)
ARGX=ARGX-113; N=number of subjects with data; n=number of subjects with that observation		

MAD パート－7 日に 1 回投与（コホート 9 及び 10）：

25 mg/kg 7 日に 1 回のエフガルチギモドを投与された 1 名（16.7%）に中等度の TEAE が認められた。その他、10 及び 25 mg/kg 7 日に 1 回投与で報告された TEAE はすべて軽度であった。プラセボ群で報告された TEAE はすべて軽度であった。

エフガルチギモドを 7 日に 1 回投与された被験者で発現割合が最も高かった TEAE は頭痛であった。冷感、悪寒及び疲労は、最高用量（25 mg/kg）でのみ報告された。

治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された頭痛は 3 名（50.0%、いずれも 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）に認められた。このうち 1 名（5.6%）の頭痛は中等度であった。冷感、悪寒及び疲労は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

カテーテル留置部位疼痛が 2 名、カテーテル留置部位腫脹、注射部位血腫及び注射部位紅斑がそれぞれ 1 名に報告された。これらの TEAE はいずれも軽度で、10 mg/kg 又は 25 mg/kg

群で報告され、エフガルチギモドとの因果関係は「たぶん関連なし（unlikely）」又は「関連なし」と判断された。

皮膚および皮下組織障害の事象が 2 名に報告された（10 mg/kg 群で斑状皮疹 1 名及び 25 mg/kg 群で斑状丘疹状皮疹 1 名）。これらの事象は軽度で、エフガルチギモドと関連ありと判断された。

MAD パート－7 日に 1 回投与（コホート 8）：

エフガルチギモド 25 mg/kg を 7 日に 1 回投与された被験者 1 名（16.7%）に高度の TEAE が認められたが（前述参照）、その他の TEAE はすべて軽度と判断された。

エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回を、1 回又は 2 回投与された被験者で発現割合が最も高かった TEAE は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

C-反応性蛋白増加は、エフガルチギモドを投与された 1 名の被験者（5.6%）で報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.7.6.1-7　有害事象の要約（MAD パート、7 日に 1 回投与）

Treatment-emergent adverse events (TEAE)	Placebo N=6	ARGX 25 mg/kg q7d (Cohort 8)* N=6	ARGX 10 mg/kg q7d (Cohort 9) N=6	ARGX 25 mg/kg q7d (Cohort 10) N=6	ARGX Total N=18
n (%) with at least 1 TEAE	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	13 (72.2)
n (%) with at least 1 SAE	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
n (%) deaths	0	0	0	0	0
n (%) with at least 1 TEAE leading to treatment discontinuation	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
n (%) with at least 1 treatment-related TEAE	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (38.9)
Most frequently reported (in ≥2 subjects in the ARGX treatment group), n (%)					
Headache	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (27.8)
Feeling cold	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (16.7)
Nasopharyngitis	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (16.7)
Catheter site pain	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
Chills	0	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
Fatigue	0	0	0	2 (33.3)	2 (11.1)
Somnolence	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
Back pain	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (11.1)

ARGX=ARGX-113; N=number of subjects with data; n=number of subjects with that observation
* Subjects in cohort 8 were dosed with either 1 dose (n=1 with placebo and n=3 with ARGX-113) or 2 doses (n=1 with placebo and n=3 with ARGX-113) only.

2.7.6.1.2.6.2.　臨床検査値の評価

SAD パート

白血球百分率数異常がエフガルチギモド群全体で 7 名（35.0%）、すなわち、エフガルチギモド 25 mg/kg 及び 50 mg/kg のそれぞれ 3 名（75.0%）及び 4 名（100%）で TEAE として報告された（上記：有害事象の項を参照）。白血球百分率数異常は、いずれも Day 1 に報告され、7 名すべてが 2～4 日以内に回復した。これら 7 名のうち 6 名については、C-反応性蛋白（CRP）増加の TEAE も報告されており、25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 2 名（50.0%）及び 4 名（100%）であった（上記：有害事象の項を参照）。CRP 増加はいずれも Day 2 に報告され、6 名すべてが 3～6 日以内に回復した。これらの投与直後（Day 2）に CRP 増加を認めたすべての被験者で、一過性の白血球百分率数異常も認められたが、概して発熱や感染症の徴候を伴っていなかった。悪寒が報告された被験者は 2 名、体温がわずかに上昇（37.6℃）した被験者は 1 名であった。白血球百分率数異常及び CRP 増加はプラセボ群では報告されなかった。その他の臨床検査値異常は、臨床的に重要ではないと判断された。

高用量群（エフガルチギモド 25 及び 50 mg/kg）において、投与後 8 時間以内に、CD3、CD4、CD8、CD19 及び CD56 リンパ球数（中央値）の減少が認められた。概して、最大の減少は、25 mg/kg 群では投与 4 時間後に、50 mg/kg 群では投与 8 時間後に観察され、投与 24 時間後にベースライン値に回復した。プラセボ群では、減少は認められなかったか、又はごくわずかであった。

また、同用量群（エフガルチギモド 25 及び 50 mg/kg）では、CRP（中央値）の増加が認められた。25 mg/kg 群では、投与 24 時間後及び 48 時間後に増加が認められ、最大の CRP 絶対値の中央値（すなわち、中央値が最大であった 1 時点の中央値）は、投与 24 時間後で 14.10 mg/L であった（基準値範囲：≤9.9 mg/L）。投与 72 時間後では、ベースラインからの変化量の中央値は減少した。エフガルチギモド 50 mg/kg 群では、CRP 中央値の増加が投与 96 時間後まで観察された。この用量群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値は、投与 24 時間後で 34.20 mg/kg/L であった。投与 144 時間後では、ベースラインからの変化量の中央値は減少した。プラセボ群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値は 6.25 mg/L であった。

MAD パート

治験責任医師により臨床的に重要と判断された CRP の増加が、エフガルチギモド 10 mg/kg 4 日に 1 回投与された 2 名（33.3%）に認められた。これらの被験者は同時に鼻咽頭炎の TEAE を発現した（軽度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された）。また、治験責任医師により臨床的に重要と判断された CRP の増加が、コホート 8 でエフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回を 2 回投与された被験者の 1 名（16.7%）に認められ、TEAE として報告された。この CRP の増加は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。その後、鼻咽頭炎の TEAE を発現したが、軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。その他の臨床検査値異常は、臨床的に重要ではないと判断された。

CRP 中央値の上昇は、エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与（コホート 10）にのみ認められた。初回投与を除く各投与時、投与 24 時間後で増加が認められた。この投与群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値（すなわち、中央値が最大であった 1 時点の中央値）は、Day 16、すなわち 3 回目の投与 24 時間後の 14.10 mg/L（基準値範囲：≤9.9 mg/L）であった。プラセボ群で観察された最大の CRP 絶対値の中央値は 4.9 mg/L であった。

SAD パートとは対照的に、MAD パートでは CD3、CD4、CD8、CD19 及び CD56 リンパ球数の顕著な変化は観察されなかった。しかしながら、本試験の MAD パートでは、投与後のリンパ球数初回測定は治験薬の初回投与 24 時間後であったことは注意すべきである（SAD パートの 25 及び 50 mg/kg 群では、概して、CD3、CD4、CD8、CD19 及び CD56 リンパ球数

の中央値の減少は投与後 8 時間以内に観察され、投与 24 時間後には減少の程度は小さくなっていた）。

2.7.6.1.2.6.3.　心電図

本試験で観察された ECG 異常はいずれも治験責任医師により臨床的に重要とは判断されず、TEAE として報告されたものはなかった。

2.7.6.1.2.6.4.　バイタルサイン

SAD パート

バイタルサインで認められた異常はいずれも治験責任医師により臨床的に重要と判断されず、TEAE として報告されたものはなかった。

MAD パート

エフガルチギモド 10 mg/kg 4 日に 1 回投与された被験者 1 名で Day 49 に体温上昇（38℃）が認められた。これは鼻咽頭炎と同時に発現したものであり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

コホート 10 でエフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与した被験者 1 名で、Day 15 の投与 4 時間後に体温上昇（2 回測定：38.1℃及び 39℃）が認められ、発熱の TEAE として報告された。この被験者については同時に、悪寒、冷感、腹部不快感及び頭痛が報告された。これらの TEAE はすべて、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

2.7.6.1.2.6.5.　身体的所見

SAD パート

エフガルチギモド 10 mg/kg 投与の 1 名に、臨床的に重要な身体的所見の異常である左腕の筋肉痛が報告された。これは、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された TEAE の関節痛に伴うものであった。

MAD パート

治験薬を 4 日に 1 回投与された被験者では、臨床的に重要な身体的所見の異常は報告されなかった。

エフガルチギモド 10 mg/kg 7 日に 1 回投与された被験者 1 名で、Day 11 及び Day 15 に臨床的に重要で異常な後頚部のアデノパシーが報告された。この所見は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE のリンパ節症に伴うものであった。

2.7.6.1.2.7.　結論

SAD パート

本試験の SAD パートでは、SAE 又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった。エフガルチギモドを投与した被験者全体で 2 名以上に発現した TEAE は、白血球百分率数異常、C-反応性蛋白増加、頭痛、浮動性めまい、悪寒及び投薬過誤であった。白血球百分率数異常、C-反応性蛋白増加、浮動性めまい及び悪寒は、高用量群（すなわち、エフガルチギモド 25 又は 50 mg/kg）でのみ報告された。治験責任医師により治験薬と確実に関連がある（certainly）と判断された TEAE はなかった。発現割合が高かった（SAD パートのエフガルチギモド群全体で 2 名以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE［すなわち、関連あるかもしれない（possibly）、又はたぶん関連あり（probably）］は、白血球百分率数異常、C-反応性蛋白増加、頭痛、浮動性めまい及び悪寒であった。これらの TEAE はいずれも軽度又は中等度であり、高用量の 2 群（25 及び 50 mg/kg）のみで報告された。その他の臨床検査値、ECG 及び

バイタルサイン評価において、臨床的に重要な所見は報告されていない。臨床的に重要な身体的所見の異常（筋肉痛）が 1 件報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。全体として、25 mg/kg までのエフガルチギモドの単回静脈内投与は安全かつ良好な忍容性が認められ、50 mg/kg の単回静脈内投与は中等度の忍容性があると考えられた。

エフガルチギモドを 0.2、2.0、10、25 及び 50 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、エフガルチギモドの C_{max} は 0.2～10 mg/kg で用量比以上に増加し（用量を 50 倍にしたときに 115 倍）、10～50 mg/kg では用量比例的に増加した（用量を 5 倍にしたときに 5.6 倍）。エフガルチギモドの $AUC_{0\text{-}96\ h}$ は、0.2～2.0 mg/kg で用量比以上に増加した（用量を 10 倍にしたときに 16.6 倍）。$AUC_{0\text{-}96\ h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも、2.0～50 mg/kg の用量で用量比例的に増加した（用量を 25 倍にしたときに、それぞれ 23.5 倍及び 25.1 倍）。

すべての投与群において、C_{max} に達するまでの時間の中央値は 2.0 時間（投与終了時）であった。エフガルチギモドの $t_{1/2}$ は、2.0～50 mg/kg 群で約 85.1～104 時間、0.2 mg/kg 群で約 140 時間であった（なお、終末相に到達していなかったと考えられる）。

0.2 及び 2.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、0～72 時間にわたって尿中のエフガルチギモドは定量できなかった。これよりも高用量では、尿中への未変化体エフガルチギモドの排泄はごくわずかで（<0.1%）、速やかであった（投与後 12 時間までに排泄量の 55%～100%が排泄された）。

エフガルチギモドの単回投与後、プラセボ群と比較し、最低用量（0.2 mg/kg）を除くすべての用量群で血清中総 IgG 濃度の減少が認められた。E_{max} の平均値は、10～50 mg/kg の用量で最大となった（53.1%～62.8%）。用量－反応関係は、総 IgG 濃度の減少だけでなく、減少の持続時間にも認められ、減少効果は 2.0 mg/kg の用量では投与 96 時間後から 336 時間後まで持続しており、10～50 mg/kg の用量では投与 48 時間後から最終採血時間（すなわち、投与 672 時間後）まで持続していた。したがって、より高用量では、血清中総 IgG 濃度のより持続的な減少が示された。

また、IgG の各サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）で概ね同様の結果が得られたが、IgG4 濃度の減少は他のサブタイプと比較してやや小さかった。

エフガルチギモド群では 20 名中 3 名、プラセボ群では 10 名中 1 名が投与後 ADA 陽性を示した。個々の被験者において、抗体価が時間経過とともに上昇することはなかった。

MAD パート

MAD パートでは、投与中止に至った SAE 1 件［過換気；治験責任医師により、治験薬との因果関係はたぶん関連なし（unlikely）と判断された］がコホート 8（エフガルチギモド 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）で最終投与 6 日後に報告された。MAD パートでは、それ以外に SAE 又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった。治験責任医師により治験薬と確実に関連がある（certainly）と判断された TEAE はなかった。10 mg/kg 4 日に 1 回投与で 2 名以上に報告された TEAE は、下痢及び鼻咽頭炎であった。本投与群において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE はいずれも 1 名のみで報告された。25 mg/kg 7 日に 1 回投与で 2 名以上に報告された TEAE は、頭痛、冷感、悪寒、疲労、傾眠、鼻咽頭炎及び背部痛であった。10 mg/kg 7 日に 1 回投与で報告された TEAE はいずれも 1 名のみで報告された。発現割合が高かった（エフガルチギモド 7 日に 1 回投与全体で 2 名以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛、冷感、悪寒及び疲労であった［いずれも、関連あるかもしれない（possibly）又はたぶん関連あり（probably）］。これらの TEAE はすべて軽度又は中等度であり、最高用量群（25 mg/kg 7 日に 1 回投与）のみで報告された。その他の臨床検査値及び ECG 検査について、臨床的に重要な所見は報告されていない。バイタルサイン及び身体的所

見の異常は計 3 件報告され［2 件の体温上昇の観察所見（10 mg/kg 4 日に 1 回投与及び 25 mg/kg 7 日に 1 回投与）及び 1 件のアデノパシーの観察所見（10 mg/kg 7 日に 1 回投与）］、発熱及びアデノパシーは治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。全体として、10 及び 25 mg/kg の反復静脈内投与（4 日に 1 回投与又は 7 日に 1 回投与）は安全であり、忍容性も良好であった。

MAD パートのすべての投与群で、初回投与後のエフガルチギモドの PK は、本試験の SAD パートで観察されたものと同様であった。

全体として、4 日に 1 回で 21 日間、及び 7 日に 1 回で 22 日間の投与によりエフガルチギモドの蓄積は観察されず、R_{ac} の幾何平均値は 0.814～1.26 の範囲であった。最終投与後（反復投与後）の PK プロファイルは、初回投与後と類似していた。

エフガルチギモドを単回投与した場合、プラセボと比較して総 IgG 濃度の減少が認められた。この作用は、両用量群（10 及び 25 mg/kg）ともに反復投与により増強された。

エフガルチギモドを 10 mg/kg 4 日に 1 回、10 mg/kg 7 日に 1 回又は 25 mg/kg 7 日に 1 回で反復投与したとき、それぞれの E_{max} の平均値は 69.4%～77.5%であった。IgG の各サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）でも概ね同様の結果が得られたが、IgG4 の減少は他のサブタイプと比較してやや小さかった。

血清中の総 IgG 濃度減少の程度は、用量又はレジメン間で有意差がなかったことから、最大の総 IgG 濃度減少は、10 mg/kg 7 日に 1 回投与ですでに到達していることが示唆された。これは IgG2 を除いた他の IgG サブタイプの濃度にも反映されていた。

エフガルチギモドの総曝露量と血清中総 IgG 濃度減少の AUEC を指標とした薬力学的効果に相関が見られた。また、同様の相関が IgG の各サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）でも見られた。

エフガルチギモド投与による、血清中の IgA、IgD、IgE、及び IgM 濃度の明らかな減少は認められなかった。

合計で、エフガルチギモド 4 日に 1 回投与の 6 名中 1 名及びプラセボ群の 8 名中 2 名が投与後 ADA 陽性を示した（注：これらの被験者の投与前の検体も ADA 陽性であった）。エフガルチギモド 7 日に 1 回投与の被験者 18 名で投与後 ADA 陽性を示した被験者はいなかった。個々の被験者において、抗体価が時間経過とともに上昇することはなかった。

2.7.6.1.2.8. 治験総括報告書の報告日及び版番号

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終版[redacted]）

2.7.6.1.3.　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表

表 2.7.6.1-8　SAD パートで認められたすべての TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 1 – SAD Cohorts						
	Single Dose						
	Placebo	Efgartigimod					
	N=10	0.2 mg/kg N=4	2.0 mg/kg N=4	10 mg/kg N=4	25 mg/kg N=4	50 mg/kg N=4	Total N=20
ANY TEAE	5(50.0)	1(25.0)	2(50.0)	2(50.0)	3(75.0)	4(100)	12(60.0)
臨床検査	0	0	0	0	3(75.0)	4(100)	7(35.0)
白血球百分率数異常	0	0	0	0	3(75.0)	4(100)	7(35.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	2(50.0)	4(100)	6(30.0)
筋骨格系および結合組織障害	4(40.0)	0	0	1(25.0)	0	2(50.0)	3(15.0)
背部痛	2(20.0)	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
筋肉痛	1(10.0)	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
関節痛	0	0	0	1(25.0)	0	0	1(5.0)
筋骨格硬直	1(10.0)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
神経系障害	1(10.0)	0	1(25.0)	0	1(25.0)	3(75.0)	5(25.0)
頭痛	1(10.0)	0	1(25.0)	0	1(25.0)	3(75.0)	5(25.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2(50.0)	2(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(10.0)	1(25.0)	1(25.0)	0	0	2(50.0)	4(20.0)

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 1 – SAD Cohorts Single Dose Placebo N=10	Efgartigimod 0.2 mg/kg N=4	Efgartigimod 2.0 mg/kg N=4	Efgartigimod 10 mg/kg N=4	Efgartigimod 25 mg/kg N=4	Efgartigimod 50 mg/kg N=4	Efgartigimod Total N=20
悪寒	0	0	0	0	0	2(50.0)	2(10.0)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1(25.0)	0	0	0	1(5.0)
カテーテル留置部位関連反応	0	1(25.0)	0	0	0	0	1(5.0)
疲労	1(10.0)	0	0	0	0	0	0
冷感	1(10.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2(20.0)	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
腹部不快感	1(10.0)	0	0	0	0	0	0
下痢	1(10.0)	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1(25.0)	0	1(25.0)	0	0	2(10.0)
投薬過誤	0	1(25.0)	0	1(25.0)	0	0	2(10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(10.0)	0	1(25.0)	0	0	0	1(5.0)
口腔咽頭痛	1(10.0)	0	1(25.0)	0	0	0	1(5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1(25.0)	0	0	1(25.0)	2(10.0)
アトピー性皮膚炎	0	0	1(25.0)	0	0	0	1(5.0)
多汗症	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 1 – SAD Cohorts Single Dose Placebo N=10	Efgartigimod 0.2 mg/kg N=4	Efgartigimod 2.0 mg/kg N=4	Efgartigimod 10 mg/kg N=4	Efgartigimod 25 mg/kg N=4	Efgartigimod 50 mg/kg N=4	Efgartigimod Total N=20
眼障害	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
羞明	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 14, Table 14.3.1.2
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 18.1.

表 2.7.6.1-9　MAD パートで認められたすべての TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 2 – MAD Cohort Q4D Regimen Placebo N=2	Q4D Regimen Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Q7D Regimen Placebo N=6	Q7D Regimen Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Q7D Regimen Efgartigimod 25 mg/kg [a] N=6	Q7D Regimen Efgartigimod 25 mg/kg N=6	Q7D Regimen Efgartigimod Total N=18
ANY TEAE	2(100)	4(66.7)	3(50.0)	4(66.7)	5(83.3)	4(66.7)	13(72.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(50.0)	2(33.3)	1(16.7)	3(50.0)	2(33.3)	3(50.0)	8(44.4)
冷感	1(50.0)	0	0	0	1(16.7)	2(33.3)	3(16.7)
疲労	1(50.0)	1(16.7)	0	0	0	2(33.3)	2(11.1)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1(16.7)	0	1(16.7)	2(11.1)
悪寒	0	0	0	0	0	2(33.3)	2(11.1)
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 2 – MAD Cohort						
	Q4D Regimen		Q7D Regimen				
	Placebo N=2	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Placebo N=6	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Efgartigimod 25 mg/kg [a] N=6	Efgartigimod 25 mg/kg N=6	Efgartigimod Total N=18
胸痛	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
注射部位紅斑	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
注射部位血腫	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
倦怠感	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
発熱	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
インフルエンザ様疾患	0	0	1(16.7)	0	0	0	0
注射部位出血	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	1(50.0)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	2(33.3)	3(50.0)	6(33.3)
頭痛	1(50.0)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	3(50.0)	5(27.8)
傾眠	0	0	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(11.1)
浮動性めまい	0	0	1(16.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	2(33.3)	0	2(33.3)	2(33.3)	0	4(22.2)
鼻咽頭炎	0	2(33.3)	0	1(16.7)	2(33.3)	0	3(16.7)
結膜炎	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1(16.7)	0	1(16.7)	2(33.3)	3(16.7)
咳嗽	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
過換気	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 2 – MAD Cohort						
	Q4D Regimen		Q7D Regimen				
	Placebo N=2	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Placebo N=6	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Efgartigimod 25 mg/kg [a] N=6	Efgartigimod 25 mg/kg N=6	Efgartigimod Total N=18
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
鼻漏	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
上気道分泌増加	0	0	1(16.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1(16.7)	0	0	2(33.3)	1(16.7)	3(16.7)
背部痛	0	0	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(11.1)
関節痛	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
筋肉痛	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(50.0)	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)	0	1(16.7)	2(11.1)
斑状皮疹	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
皮膚乾燥	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1(16.7)	0	0	0	0
発疹	1(50.0)	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1(16.7)	0	1(16.7)	2(11.1)
眼の異常感覚	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
流涙増加	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
胃腸障害	0	3(50.0)	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(11.1)

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 2 – MAD Cohort						
	Q4D Regimen		Q7D Regimen				
	Placebo N=2	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Placebo N=6	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Efgartigimod 25 mg/kg [a] N=6	Efgartigimod 25 mg/kg N=6	Efgartigimod Total N=18
腹部不快感	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
下痢	0	2(33.3)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
歯痛	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1(16.7)	0	1(16.7)	0	1(5.6)
投薬過誤	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
靭帯捻挫	0	0	1(16.7)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
リンパ節症	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
心臓障害	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
動悸	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
臨床検査	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
腎および尿路障害	1(50.0)	0	0	0	0	0	0
失禁	1(50.0)	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 14, Table 14.3.1.2
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 18.1.

[a]: Subjects were dosed in cohort 8 with either one (n=4) or two doses (n=4) only
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.

表 2.7.6.1-10　SAD パートで認められたすべての因果関係が否定できない TEAE（Safety Analysis Set）

	Part 1 – SAD Cohorts						
	Single Dose						
	Placebo	Efgartigimod					
器官別大分類 基本語, n (%)	N=10	0.2 mg/kg N=4	2.0 mg/kg N=4	10 mg/kg N=4	25 mg/kg N=4	50 mg/kg N=4	Total N=20
ANY TREATMENT-RELATED TEAE	1(10.0)	0	0	0	3(75.0)	4(100)	7(35.0)
臨床検査	0	0	0	0	3(75.0)	4(100)	7(35.0)
白血球百分率数異常	0	0	0	0	3(75.0)	4(100)	7(35.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	2(50.0)	4(100)	6(30.0)
神経系障害	0	0	0	0	1(25.0)	3(75.0)	4(20.0)
頭痛	0	0	0	0	1(25.0)	3(75.0)	4(20.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2(50.0)	2(10.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(10.0)	0	0	0	0	2(50.0)	2(10.0)
背部痛	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
筋骨格硬直	1(10.0)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
四肢痛	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
胃腸障害	1(10.0)	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
腹部不快感	1(10.0)	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 1 – SAD Cohorts Single Dose Placebo N=10	Efgartigimod 0.2 mg/kg N=4	Efgartigimod 2.0 mg/kg N=4	Efgartigimod 10 mg/kg N=4	Efgartigimod 25 mg/kg N=4	Efgartigimod 50 mg/kg N=4	Efgartigimod Total N=20
悪心	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	2(50.0)	2(10.0)
悪寒	0	0	0	0	0	2(50.0)	2(10.0)
眼障害	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
羞明	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)
多汗症	0	0	0	0	0	1(25.0)	1(5.0)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 14, Table 14.3.1.5
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 18.1.
Treatment relatedness for AEs has been categorized as follows: Treatment-related: certainly related, probably related, possibly related, or missing; Not treatment-related: unlikely related, unrelated, or not applicable.

表 2.7.6.1-11　MAD パートで認められたすべての因果関係が否定できない TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 2 – MAD Cohort						
	Q4D Regimen		Q7D Regimen				
	Placebo N=2	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Placebo N=6	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Efgartigimod 25 mg/kg [a] N=6	Efgartigimod 25 mg/kg N=6	Efgartigimod Total N=18
ANY TREATMENT-RELATED TEAE	2(100)	2(33.3)	1(16.7)	2(33.3)	2(33.3)	3(50.0)	7(38.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(50.0)	1(16.7)	0	0	1(16.7)	3(50.0)	4(22.2)
冷感	0	0	0	0	1(16.7)	2(33.3)	3(16.7)
疲労	1(50.0)	0	0	0	0	2(33.3)	2(11.1)
悪寒	0	0	0	0	0	2(33.3)	2(11.1)
倦怠感	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
発熱	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
注射部位出血	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	3(50.0)	3(16.7)
頭痛	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	3(50.0)	3(16.7)
傾眠	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
浮動性めまい	0	0	1(16.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(50.0)	0	1(16.7)	1(16.7)	0	1(16.7)	2(11.1)
斑状皮疹	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
多汗症	0	0	1(16.7)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語, n (%)	Part 2 – MAD Cohort						
	Q4D Regimen		Q7D Regimen				
	Placebo N=2	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Placebo N=6	Efgartigimod 10 mg/kg N=6	Efgartigimod 25 mg/kg [a] N=6	Efgartigimod 25 mg/kg N=6	Efgartigimod Total N=18
発疹	1(50.0)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
リンパ節症	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
眼障害	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
眼の異常感覚	0	0	0	1(16.7)	0	0	1(5.6)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
腹部不快感	0	0	0	0	0	1(16.7)	1(5.6)
臨床検査	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1(16.7)	0	1(5.6)

Source: Module 5.3.3.1, ARGX-113-1501 CSR, Section 14, Table 14.3.1.5
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 18.1.
[a]: Subjects were dosed in cohort 8 with either one (n=4) or two doses (n=4) only
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
Treatment relatedness for AEs has been categorized as follows: Treatment-related: certainly related, probably related, possibly related, or missing; Not treatment-related: unlikely related, unrelated, or not applicable.

2.7.6.2.　第 I 相試験　ARGX-113-1702 試験（参考資料、海外）_Module 5.3.3.1

Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR

2.7.6.2.1.　試験の概要

2.7.6.2.1.1.　試験タイトル

健康男性を対象にエフガルチギモドの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を皮下投与と静脈内投与で比較するランダム化、非盲検、並行群間比較試験

2.7.6.2.1.2.　開発相

第 I 相

2.7.6.2.1.3.　治験実施施設

単一施設（オランダ）

2.7.6.2.1.4.　試験期間

2017 年 10 月 ■ 日（最初の被験者の同意説明文書署名日）～2018 年 9 月 19 日（最終被験者との最終連絡日）

2.7.6.2.1.5.　公表文献（参考文献）

該当せず

2.7.6.2.1.6.　目的

主要目的：

- エフガルチギモド皮下投与製剤の単回投与後のバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- エフガルチギモドの静脈内投与製剤を 2 時間かけて単回静脈内投与（10 mg/kg）と皮下投与製剤の単回皮下投与（10 mg/kg）後の安全性、忍容性及び免疫原性を比較する。
- エフガルチギモドの静脈内投与製剤を 2 時間かけて単回静脈内投与（10 mg/kg）と皮下投与製剤の単回皮下投与（10 mg/kg）後の PK を比較する。
- エフガルチギモドの静脈内投与製剤を 2 時間かけて単回静脈内投与（10 mg/kg）と皮下投与製剤の単回皮下投与（10 mg/kg）後の PD を比較する。
- エフガルチギモド 20 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した後、300 mg の固定用量で週 1 回、計 8 回皮下投与後の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
- エフガルチギモド 20 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した後、300 mg の固定用量で週 1 回、計 8 回皮下投与後の PK 及び PD を評価する。
- 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後の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。

- 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後の PK 及び PD を評価する。

2.7.6.2.1.7. 試験方法

本試験は、健康成人男性を対象にエフガルチギモドの皮下投与製剤及び静脈内投与製剤の PK、PD、免疫原性、安全性及び忍容性を評価・比較することを目的とした第 I 相、ランダム化、非盲検、並行群間、単施設試験であった。

約 40 名の被験者を 4 つの治療群に割り付けた：治療群 A（8 名）、治療群 B（8 名）、治療群 C（16 名）、治療群 D（8 名）。治療群 A 又は治療群 B の被験者は 1：1 の比率でこれらの治療群にランダムに割り付けた。治療群 C に割り付けられた被験者は、スクリーニング時の体重に基づき、サブセット C1（50～70 kg）又は C2（80～100 kg）に層別化した。

治療群の処方、用量、用法は以下のとおりであった：

治療群 A：エフガルチギモド 10 mg/kg（体重換算用量）を、Day 1 に 2 時間かけて単回静脈内投与した。

治療群 B：エフガルチギモド 10 mg/kg（体重換算用量）を、Day 1 に腹部に単回皮下投与した（複数箇所への注射により単回投与）。

治療群 C：エフガルチギモド 20 mg/kg（体重換算用量）を、Day 1 と Day 4 にそれぞれ、2 時間かけて静脈内投与し、Day 8 から 8 週間、エフガルチギモド 300 mg を週 1 回、計 8 回、腹部に皮下投与した。

治療群 D：エフガルチギモド 10 mg/kg（体重換算用量）を、Day 1、8、15、22 にそれぞれ、1 時間かけて静脈内投与した。

治療群 A 及び B は、Day 1 にエフガルチギモド 10 mg/kg を、治療群 A では 2 時間かけて単回静脈内投与、治療群 B では単回皮下投与（1 回の投与時に複数箇所へ皮下注射）した。治験薬の PK 解析用の採血は投与前及び Day 43（±2 日）まで、PD 評価用の採血は投与前及び Day 57（±2 日）の試験終了時まで、エフガルチギモドに対する ADA の血清抗体価測定用の採血は投与前及び試験終了時までのそれぞれ規定された時点に実施した。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 3 に退院した。Day 43（±2 日）までに 10 回以上の外来受診及び Day 57（±2 日）の試験終了時検査のため来院した。

治療群 C では、Day 1 及び Day 4 にエフガルチギモド 20 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与し、その後、Day 8、15、22、29、36、43、50、及び 57 にエフガルチギモド 300 mg（1 日に 150 mg を 2 回皮下投与）の固定用量を投与した。治験薬の PK 解析用の採血は投与前及び Day 99（±2 日）まで、PD 評価用の採血は Day 113（±2 日）の試験終了時まで、エフガルチギモドに対する ADA の血清抗体価の測定用の採血は、投与前及び Day 113（±2 日）の試験終了時までのそれぞれ規定された時点に実施した。被験者は治験実施施設に 3 回（Day −1 から Day 1、Day 7 から Day 8、Day 56 から Day 58 まで）入院し、Day 99（±2 日）までに 18 回以上の外来受診及び Day 113（±2 日）の試験終了時検査のため来院した。

治療群 D については、Day 1、8、15、及び 22 にエフガルチギモド 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した。治験薬の PK 評価用の採血は投与前及び Day 64（±2 日）まで、PD 解析用の採血は投与前及び Day 78（±2 日）の試験終了時まで、エフガルチギモドに対する ADA の血清抗体価の測定用の採血は投与前及び試験終了時までのそれぞれ規定された時点に実施した。被験者は治験実施施設に 2 回（Day −1 から Day 2 及び Day 21 から Day 23 まで）入院し、Day 64（±2 日）までに 13 回以上の外来受診及び Day 78（±2 日）の試験終了時検査のため来院した。

すべての治療群について、試験期間を通して AE をモニタリングし、記録することとした。

2.7.6.2.1.8. 被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は 40 名であり、登録された被験者数は 40 名であった。40 名全員が試験を完了し、すべての解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.1.9. 主な選択・除外基準

本試験において、以下の主な選択基準を満たす者を適格とした：

- 同意説明文書の署名日の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性。
- すべての被験者はスクリーニング時の BMI が 18～30 kg/m^2、かつ
  - 治療群 A、B 及び D の被験者は体重 50 kg 以上 100 kg 以下
  - 治療群 C のサブセット C1 では体重 50～70 kg
  - 治療群 C のサブセット C2 では体重 80～100 kg
- 病歴、身体的所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査の結果に基づき、健康状態が良好な者

2.7.6.2.1.10. 治験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

治療群ごとに、投与された治験薬の用量及び製剤は以下のとおりであった：

治療群 A：20 mg/mL の静脈内投与製剤で、エフガルチギモド 10 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与

治療群 B：150 mg/mL の皮下投与製剤で、エフガルチギモド 10 mg/kg の単回皮下投与

治療群 C：20 mg/mL の静脈内投与製剤で、Day 1 及び Day 4 にエフガルチギモド 20 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与し、150 mg/mL の皮下投与製剤で、Day 8 からエフガルチギモド 300 mg を週 1 回 8 週間皮下投与（2 ヵ所に投与）

治療群 D：20 mg/mL の静脈内投与製剤で、エフガルチギモド 10 mg/kg を 1 時間かけて Day 1 から週 1 回 4 回静脈内投与

バッチ番号：

20 mg/mL バイアル：[redacted] 及び [redacted]

150 mg/mL バイアル：[redacted] 及び [redacted]

2.7.6.2.1.11. 試験期間及び投与期間

試験期間は、治療群 A 及び B に割り付けられた被験者では約 11 週間、治療群 C では約 19 週間、治療群 D では約 14 週間であった。

2.7.6.2.1.12. 評価基準

主要評価項目：

- エフガルチギモド皮下投与製剤のバイオアベイラビリティを評価するため、主要 PK パラメータを $AUC_{0\text{-}inf}$ とした。

副次評価項目：

- 安全性パラメータは、バイタルサイン、ECG、AE、SAE、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査とした。
- PD パラメータは、総 IgG、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、及び IgG4）濃度、並びに IgA 及び IgM 濃度とした。
- 副次的 PK パラメータは、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-72}、AUC_{0-96}、AUC_{0-336}、$t_{1/2}$、CL、V_z、V_z/F 及び見かけの全身クリアランス（CL/F）とした。
- 免疫原性パラメータは、被験者ごとのエフガルチギモドに対する ADA の血清抗体価とした。

2.7.6.2.1.13. 統計手法

2.7.6.2.1.13.1.　薬物動態

PK パラメータは、AUC_{0-t}、AUC_{0-72}、AUC_{0-96}、AUC_{0-336}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z 又は V_z/F、及び CL 又は CL/F とし、血清中濃度－時間曲線のノンコンパートメント解析により算出された。エフガルチギモドの皮下投与時（治療群 B）のバイオアベイラビリティを、静脈内投与時（治療群 A）と比較した。エフガルチギモドの皮下投与時のバイオアベイラビリティは、AUC_{0-inf}に基づいて評価した。

治療群 C 及び D については、治験薬の血清中トラフ濃度の目視により定常状態への到達を確認した。

2.7.6.2.1.13.2.　薬力学

薬力学的効果は、分析対象の濃度のベースラインからの変化率により測定し、全体及び治療群ごとに記述統計量を用いて要約した。被験者ごとの結果は一覧表を作成し、ベースラインからの変化量をプロットした。また、投与群間で、PD パラメータのベースラインからの変化率を t 検定又は Wilcoxon 順位和検定を用いて解析した。

2.7.6.2.1.13.3.　免疫原性

エフガルチギモドの免疫原性を評価するため、被験者ごとのエフガルチギモドに対する ADA の血清中抗体価を測定した。結果は記述統計量を用いて報告した。

2.7.6.2.1.13.4.　安全性及び忍容性

すべての臨床的安全性の結果は記述統計量により報告した。

2.7.6.2.2.　試験結果の概要及び結論

2.7.6.2.2.1. 薬物動態の結果

- 皮下（治療群 B）及び静脈内（治療群 A）投与時の AUC_{0-inf}比から、皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティ（90% CI）は 47.21（34.36, 64.86）%であった。
- 単回静脈内投与（治療群 A）時の平均 C_{max}［標準偏差（SD）］は 206（55.5） µg/mL、単回皮下投与（治療群 B）時の平均 C_{max}（SD）は 19.4（9.99） µg/mL であった。C_{max}は静脈内投与時である治療群 A の 206 µg/mL の方が、皮下投与時である治療群 B の 19.4 µg/mL よりも高かった。%最小二乗幾何平均比（90% CI）は 8.43（5.57, 12.77）%であった。
- 治療群 C について、最終皮下投与時である Day 57 のエフガルチギモドの t_{max} 中央値（90% CI）は、サブセット C2（スクリーニング時体重 80～100 kg）の被験者

で 59.34（8.00, 96.07）時間、サブセット C1（スクリーニング時体重 50～70 kg）の被験者で 47.40（24.00, 48.45）時間であった。

- 治療群 C の最終皮下投与時の投与前の血清中濃度（C_{trough}）、C_{max} 及び AUC で示される曝露量は、体重が重い被験者（80～100 kg）において軽い被験者（50～70 kg）よりも小さかった。平均値（SD）は以下のとおり：
  - C_{trough}：サブセット C1 で 3.25（0.637）μg/mL、サブセット C2 で 2.71（1.01） μg/mL
  - C_{max}：サブセット C1 で 12.4（2.29）μg/mL、サブセット C2 で 5.78（2.02） μg/mL
  - $AUC_{0\text{-}inf}$：サブセット C1 で 1750（257） μg·h/mL、サブセット C2 で 1140（316） μg·h/mL
- 治療群 C の Day 57 の最終皮下投与時の $t_{1/2}$ の平均値は、サブセット C1 及びサブセット C2 の被験者でそれぞれ 78.8 及び 113 時間、Vz/F は、サブセット C1 及びサブセット C2 でそれぞれ 25.5 及び 66.8L であり、CL/F の平均値は、サブセット C1 及びサブセット C2 でそれぞれ 0.224 及び 0.421 L/hr であった。
- 治療群 D では、定常状態における投与前及び投与 1 時間後の平均血清中濃度は、それぞれ約 10 μg/mL 及び 200 μg/mL であった。

2.7.6.2.2.2. 薬力学の結果

- 総 IgG のベースラインからの平均減少率（SD）の最大値は、治療群 A で 44.56（6.954）%、治療群 B で 35.28（9.757）%であり、治療群 A では Day 9、治療群 B では Day 15 に最も減少した。治療群 A と治療群 B との総 IgG の減少率の差は、Day 11 まで統計学的に有意（$p<0.05$）であった。
- IgG サブタイプのベースラインからの平均減少率（SD）の最大値は以下のとおりであった：

	治療群 A	治療群 B
IgG1	47.26 （7.850）%	34.75 （5.367）%
IgG2	39.18 （9.740）%	29.93 （9.169）%
IgG3	54.65 （6.745）%	37.35 （4.967）%
IgG4	37.94 （23.283）%	22.76 （5.807）%

- 総 IgG のベースラインからの平均減少率（SD）の最大値は、治療群 C 全体で 63.44（4.034）%、サブセット C1 で 65.06（4.142）%、サブセット C2 で 61.81（3.417）%で、Day 15 に最も減少した。
- 治療群 C では、エフガルチギモド 300 mg の週 1 回 8 回皮下投与において、エフガルチギモド 20 mg/kg の 2 回静脈内投与後に到達した総 IgG 減少の 80%までの減少が維持された。
- 治療群 C の Day 57 の最終皮下投与時、総 IgG のベースラインからの平均減少率（SD）は、治療群 C 全体で 52.09（8.414）%、サブセット C1 で 58.18（7.635）%、サブセット C2 で 46.00（2.950）%であった。

- IgG サブタイプのベースラインからの平均減少率（SD）の最大値及び Day 57 の減少率は以下のとおりであった：

	治療群 C	サブセット C1	サブセット C2
IgG1－最大減少率：	67.51（4.377）%	68.06（5.482）%	66.95（3.208）%
IgG1－Day 57 の減少率：	53.79（6.842）%	59.31（4.400）%	48.26（3.344）%
IgG2－最大減少率：	60.06（5.513）%	64.05（5.166）%	58.66（3.964）%
IgG2－Day 57 の減少率：	60.06（5.513）%	63.28（4.569）%	56.84（4.536）%
IgG3－最大減少率：	68.61（3.487）%	68.99（3.506）%	68.24（3.667）%
IgG3－Day 57 の減少率：	47.71（6.138）%	52.74（2.752）%	42.69（3.928）%
IgG4－最大減少率：	55.05（8.390）%	56.58（5.545）%	53.53（10.714）%
IgG4－Day 57 の減少：	39.59（13.988）%	46.93（4.500）%	32.26（16.618）%

- 治療群 D について、総 IgG のベースラインからの平均減少率（SD）の最大値は、Day 27 で 71.1（3.177）%であった。IgG サブタイプのベースラインからの平均減少率（SD）の最大値は以下のとおりであった：
  - IgG1：Day 27 に 74.44（2.811）%
  - IgG2：Day 30 に 71.36（2.950）%
  - IgG3：Day 25 に 73.29（4.589）%
  - IgG4：Day 27 に 57.73（5.211）%
- すべての治療群において、総 IgG 及び IgG サブタイプは、試験終了時までにベースライン値に回復、又はベースライン値へ回復中であった。
- 治療群 A から治療群 D のすべての治療群において、IgA 又は IgM 濃度への影響は認められなかった。

2.7.6.2.2.3. 免疫原性の結果

- すべての被験者の 30%（12/40 名）で投与前の ADA 抗体価が陽性であった。
- ADA 抗体価陽性の被験者数は、10 mg/kg の単回静脈内投与により増加しなかった（治療群 A）。ADA 陽性の割合は、治療群 B（37.5%）及び治療群 C（31.3%）でわずかに増加した。治療群 C の 1 名の被験者で、時間とともに抗体価の上昇が認められたが、PK 及び PD プロファイルに影響は認められなかった。
- 治療群 C では、2 名（サブセット C1 で 1 名、サブセット C2 で 1 名）が皮下投与期間中に ADA 抗体価陽性となった。サブセット C2 の被験者では、抗体価は Day 57 の 3.54 から Day 113（試験終了時）の 37.7 に徐々に上昇した。サブセット C1 の被験者では、抗体価の上昇は認められなかった。

2.7.6.2.2.4. 安全性の結果

- 本試験では、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡の報告はなかった。

- 1 件以上の TEAE が認められた被験者は、治療群 A で 4 名（50.0%）、治療群 B で 4 名（50.0%）、治療群 C で 13 名（81.3%）、治療群 D で 4 名（50.0%）であった。
- 治療群 A で 2 名以上に認められた TEAE は、口腔ヘルペスのみであった［2 名（25.0%）2 件］。治療群 C のサブセット C1 で 2 名以上に認められた TEAE は、頭痛が 3 名（37.5%）3 件、疲労が 2 名（25.0%）2 件、傾眠が 2 名（25.0%）4 件であった。治療群 C のサブセット C2 で 2 名以上に認められた TEAE は、投与部位内出血が 3 名（37.5%）3 件及び寝汗が 2 名（25.0%）2 件であった。治療群 B、治療群 D で 2 名以上に報告された TEAE はなかった。
- TEAE はすべて軽度又は中等度であり、高度の TEAE は報告されなかった。治療群 A 及び B で報告された TEAE の重症度はいずれも軽度であった（それぞれ 7 件及び 9 件）。中等度の TEAE は、治療群 C 及び治療群 D のそれぞれに 1 件ずつ報告された：治療群 C のサブセット C1 で 1 名（6.3%）に中等度の口腔内痛の TEAE が報告され、治験薬との関連は否定された。治療群 D の被験者 1 名（12.5%）で中等度の失神寸前の状態の TEAE が報告され、治験薬との因果関係は否定された。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、治療群 A で 1 名及び治療群 B で 1 名に認められ、治療群 C では 8 名（50.0%）に 24 件認められた。治療群 D では治験薬との因果関係ありと判断された TEAE はなかった。
- バイタルサイン、ECG、臨床検査値及びリンパ球の種類（治療群 C 及び D のみ）に治療、時間、用量と関連する変動は認められなかった。
- 治療群 C の 1 名の被験者で、治験薬初回投与前の重篤な有害事象（serious nonTEAE）として結腸直腸癌が報告された。本事象は治験薬最終投与 66 日後に報告された。本事象の治験薬との因果関係は否定された。本事象の叙述は Module 5.3.3.1, ARGX-113-1702 CSR, Section 14.3.3 に示した。

2.7.6.2.2.5. 治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.3.　第 II 相試験　ARGX-113-1602 試験（評価資料、海外）_Module 5.3.5.1

Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR

2.7.6.3.1.　試験の概要

2.7.6.3.1.1. 試験タイトル

全身性筋力低下を有する重症筋無力症患者を対象にエフガルチギモドの安全性、有効性及び薬物動態を評価する第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

2.7.6.3.1.2. 開発相

第 II 相

2.7.6.3.1.3. 治験実施施設

少なくとも 1 名の被験者から同意を取得した、8 ヵ国（ベルギー、カナダ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン及び米国）の 15 施設

2.7.6.3.1.4. 試験期間

2016 年 12 月 30 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 10 月 20 日（最終被験者の試験完了日）

2.7.6.3.1.5. 公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.3.1.6. 目的

主要目的：

- エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- 以下を用いてエフガルチギモドの臨床効果を評価する：
  - Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）score
  - Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）score
  - Myasthenia Gravis Composite （MGC）score
- 15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version)（MG-QoL15r）を用いて、エフガルチギモドの生活の質（QOL）に対する影響を評価する。
- エフガルチギモドの PK を検討する。
- PD マーカー（総 IgG、IgG サブタイプ、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体等）を評価する。
- エフガルチギモドの免疫原性を評価する。

2.7.6.3.1.7. 試験方法

本試験は、全身性筋力低下を伴う自己免疫性重症筋無力症（MG）患者の治療に対するエフガルチギモドの安全性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価する第 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［Day 1（Visit 1）から Day 22（Visit 7）まで］、8 週間のフォローアップ期［Day 22（Visit 7）の最終投与終了から Day 78（Visit 16／フォローアップ期 Week 8／試験終了時／早期中止時まで）］からなる。

適格とされた被験者は、Interactive Web Response System による中央管理により、エフガルチギモド 10 mg/kg 又はプラセボに 1：1 でランダムに割り付けられ、標準治療に加え、治験薬を週 1 回 4 回投与された。

本試験では、標準治療の用法用量が一定である患者を適格被験者として選択し、試験期間中、その用量を増減することなく継続することとした。本試験で許容された標準治療は、アザチオプリン、非ステロイド性免疫抑制剤（NSID：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、シクロホスファミド等）、ステロイド、抗コリンエステラーゼ薬であった。

2.7.6.3.1.8. 被験者数（計画時及び解析時）

約 24 名の被験者をランダム化し（エフガルチギモド+標準治療 12 名、プラセボ+標準治療 12 名）、治験薬を 3 回以上投与され、最終投与後に 2 週間以上のフォローアップ期間を完了した被験者が 20 名以上となるようにする計画であった。35 名の被験者が治験の参加に同意し、24 名がランダム化された。合計 24 名が治験薬を 4 回投与され、最終投与後に 2 週間以上の FU 期間を完了した。23 名は試験を完了した。合計 24 名が有効性の解析対象集団［最大の解析対象集団（FAS）］及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.3.1.9. 診断及び主な選択・除外基準

18 歳以上の男性又は女性で、米国重症筋無力症財団（MGFA）による MG 診断の臨床分類 Class II、III 又は IVa のいずれかに該当し、治験期間中に人工呼吸器を必要としない可能性が高いと治験責任医師により判断された、全身性筋力低下を有する自己免疫性 MG 患者。スクリーニング及びベースライン時の MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えており、ランダム化前に MG 治療の用法用量が一定である患者を選択した。治験の経過及び実施に支障をきたす可能性のある、MG 以外の既知の自己免疫疾患（コントロール不良の甲状腺疾患又は重度の関節リウマチ等）がある患者は除外とした。

2.7.6.3.1.10. 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

被験薬は胎児性 Fc 受容体（FcRn）の天然リガンドであるヒト IgG1 の Fc フラグメントであるエフガルチギモドであり、体重あたり 10 mg/kg のエフガルチギモドを週 1 回、Visit 1、3、5 及び 7 に 2 時間かけて静脈内投与した。体重 120 kg 以上の被験者に対しては、1 回あたりの投与量を 1200 mg とした。

包装及び表示されたエフガルチギモドのバッチ番号：[redacted]

親バッチ番号（包装・表示前）：[redacted]

2.7.6.3.1.11. 対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

被験薬と同一の緩衝液で有効成分を含まないプラセボを週 1 回、Visit 1、3、5 及び 7 に 2 時間かけて静脈内投与した。

包装及び表示されたプラセボのバッチ番号：[redacted]

親バッチ番号（包装・表示前）：[redacted]

2.7.6.3.1.12. 投与期間

3 週間（週 1 回、4 回投与）

2.7.6.3.1.13. 評価項目

主要評価項目：

- AE 及び SAE の発現割合及び重症度
- バイタルサイン、ECG 及び臨床検査評価

副次評価項目：

- 以下について、Visit 3、5、7、9、10、11、12、14、16 のベースライン（Visit 1 の初回投与直前のスコアと定義）からのスコアの変化量：
  - MG-ADL［ベースラインと比較して 2 点以上の減少を、臨床的に意味のある改善（CMI）と定義］
  - QMG（ベースラインと比較して 3 点以上の減少を、CMI と定義）
  - MGC
  - MG-QoL15r
- MG-ADL、QMG、MGC、及び MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの減少量（最大値）
- C_{max}、t_{max}、C_{trough}、$t_{1/2}$、R_{ac}、投与間隔の濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、初回投与開始［投与 0 時間後（Day1 Visit 1 の投与前）］から無限大時間まで外挿した投与期間を通じた血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{overall}$）、投与 0 時間後（Day 1 Visit 7 の投与前）から定量可能濃度が得られた最終時点までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、投与 0 時間後（Day 1 Visit 7 の投与前）から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）を含むエフガルチギモドの PK パラメータ
- PD マーカーの評価：総 IgG（及び IgG サブタイプ）及び抗 AChR 抗体
- エフガルチギモドに対する ADA の発現割合の評価
- FcRn 多型を調べるため、別途薬理遺伝学的調査に関するインフォームドコンセントフォームに署名した被験者における探索的薬理遺伝学的評価

事後解析［治験総括報告書（CSR）補遺より］

MG-ADL については、以下の評価を行う：

- CMI が持続した被験者の割合*
  - 「持続」は以下のように定義する：
    - 治験薬最終投与の 1 週間後までに改善を示し、少なくとも 4 週間継続する
    - 治験薬最終投与の 1 週間後までに改善を示し、少なくとも 6 週間継続する
  - 「CMI」は以下のように定義する：

- MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少

- Day 29 及び Day 36 に、MG-ADL 総スコアが x 点以上減少（−2 点～−10 点までの範囲）した被験者の割合

QMG については、以下の評価を行う：

- CMI が持続した被験者の割合*
  - 「持続」は、以下のように定義する：
    - 治験薬最終投与の 1 週間後までに改善を示し、少なくとも 4 週間継続する
  - 「CMI」は以下のように定義する：
    - QMG 総スコアが 3 点以上減少
- Day 29 及び Day 36 に、QMG 総スコアが x 点以上減少（−3 点～−12 点までの範囲）した被験者の割合
- 治験薬最終投与の 1 週間後までにすべての測定時点及び各測定時点で CMI（QMG 総スコアが 3 点以上減少）が認められた被験者の割合

* CMI は、副次評価項目に用いた CMI と同じ定義である。

2.7.6.3.1.14. 統計手法

主要目的である安全性及び忍容性について、規定の時点で AE、TEAE、治験薬初回投与前の有害事象（nonTEAE）、SAE、バイタルサイン、ECG、臨床検査値の評価を行った。すべての安全性データを記述的に要約した。ベースラインは治験薬初回投与前の最終評価とした。各投与群の TEAE の発現件数及び発現割合を、MedDRA version 19.1 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に示した。すべての重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の一覧表を、MedDRA を用いて作成した。

副次目的である臨床効果として、ベースラインからの変化量を評価した。各投与群の実測値及びベースラインからの変化量を、Visit ごとに記述的に要約した。Day 1（Visit 1）から Day 57（Visit 13）までの Visit ごとのベースラインからの変化量の解析は、mixed-model repeated measures（MMRM）を用いて行った。モデルには、治療、Visit 及び治療×Visit の交互作用項を固定効果として含め、ベースライン及びベースライン×Visit 項を共変量として含めた。この解析のため、被験者内の反復測定に対する unstructured covariance matrix を特定した。スコアの最大減少の解析は、ベースラインスコアを共変量、治療を固定因子とした共分散分析（ANCOVA）を用いて行った。

治療効果の検定はすべて、有意水準両側 0.05、両側 95% CI で実施した。これらの副次評価項目では仮説検定を行っておらず、また、要約統計量及び CI の多重性の調整は行っていない。p 値は、示されている場合でも、推論には考慮しないこととした。ベースライン特性の解析は、記述統計量又は図表により適切に要約した。

事後解析（CSR 補遺）として、エフガルチギモド群及びプラセボ群のレスポンダーの割合を比較する統計検定を実施し、有意水準 5%で Fisher の正確検定及びカイ二乗検定を用いた。レスポンダーの割合の差及びその 95% CI は、ベースラインスコアで調整したロジスティック回帰モデルを用いて推定し、併せて単純な頻度及び割合も提示した。

エフガルチギモドの PK は、血清中薬物濃度測定により評価した。薬物濃度は一覧記述し、採血時点ごとに算術平均値、SD、幾何平均値、幾何 SD、最小値、中央値、最大値、観察数及び定量下限以上となった観察数を用いて要約した。t_{max} 以外の PK パラメータは、幾何平均

値、幾何変動係数（GCV）、算術平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び観察数を用いて要約した。t_{max}は中央値、最小値、最大値、観察数を用いて要約した。PD及びADAバイオマーカーの実測値及びベースラインからの変化量を一覧記述し、要約し、必要に応じて図で示した。

PD的評価項目は、総IgG及びIgGサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4）、バインディング抗AChR抗体、ブロッキング抗AChR抗体の濃度の実測値、ベースラインからの変化量（ベースライン後の値－ベースライン値）、ベースラインからの変化率［（ベースラインからの変化量／ベースライン）×100%］とした。IgA、IgM、IgE、IgDの濃度の実測値、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率を記述統計量で要約した。

ADA陽性の発現割合を示した。ADA陽性データは、投与群別に正確検定を用いて、発現割合及びその95% CIにより要約した。エフガルチギモド群とプラセボ群の被験者のADA陽性の発現割合は、フィッシャーの正確検定又はカイ二乗検定を用いて比較した。

2.7.6.3.2.　試験結果の概要及び結論

2.7.6.3.2.1. 被験者の人口統計学的特性

治験参加に同意した35名のうち24名が本試験に組み入れられ、12名がエフガルチギモド+標準治療群、12名がプラセボ+標準治療群にランダム化された。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完了した。エフガルチギモド群の1名（8.3%）が、有効性の欠如により試験を早期に中止した。

被験者全体の平均年齢は49.4歳であり、エフガルチギモド群（55.3歳）はプラセボ群（43.5歳）と比較して平均年齢が高かった。被験者の大半は女性（62.5%）及び白人（91.7%）であった。

MGFA分類は、治療群間で偏りはなかった。スクリーニング時、被験者の大半はClass IIb（29.2%）、Class IIa及びClass IIIa（それぞれ25.0%）であった。プラセボ群の1名はClass IVaに分類された。

すべての被験者は標準治療としてMG治療を受けていた。最も多かったMG治療は、ピリドスチグミン及びアンベノニウムを含む副交感神経刺激薬であり、エフガルチギモド群のすべての被験者及びプラセボ群の被験者10名（83.3%）で使用されていた。エフガルチギモド群では、副腎皮質ステロイド（66.7%）及び免疫抑制剤（75.0%）によるMG治療を併用していた被験者の割合がプラセボ群（それぞれ47.1%及び25.0%）と比較して高かった。すべての被験者は既往歴／手術歴があり、その半数は胸腺摘除を受けていた（エフガルチギモド群及びプラセボ群のそれぞれ41.7%及び58.3%）。

2.7.6.3.2.2. 有効性の結果

有効性の解析はいずれもFASを用いて実施した。

エフガルチギモド群では、MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量はDay 8（Visit 3、初回投与7日後）に−1.9点となり、早期から改善が認められた。その後のすべての評価時点（Day 15～Day 78）でCMI（平均で2点以上の減少）が見られた。エフガルチギモド群では、MG-ADL総スコアのベースラインからの平均変化量は、Day 50（Visit 12／フォローアップ期Week 4、最終投与28日後）に最大となり、−4.4点であった。エフガルチギモド群のMG-ADL総スコアの減少量は、プラセボ群と比較して大きかった。Day 78（Visit 16／フォローアップ期Week 8／試験終了時／早期中止時、最終投与56日後）でも、平均変化量はエフガルチギモド群で−3.5点であったのに対し、プラセボ群では−1.8点であった。エフガルチギモド群のMG-ADL総スコアの平均変化量は、Day 29（Visit 9／フォローアップ期

Week 1、最終投与 7 日後）（エフガルチギモド群とプラセボ群の平均変化量の差は−2.05 点、95% CI：−3.95～−0.15 点; p = 0.0356］及び Day 36（Visit 10／フォローアップ期 Week 2、最終投与 14 日後）（エフガルチギモド群とプラセボ群の平均変化量の差は−2.08 点、95% CI：−4.12～−0.04 点; p = 0.0459）に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。

同様に、エフガルチギモド群では、QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は Day 8（Visit 3、初回投与 7 日後）に−2.8 点となり、早期から改善が認められた。その後のすべての評価時点（Day 15～Day 78）で CMI（平均で 3 点以上の減少）が見られた。エフガルチギモド群において、QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、Day 36（Visit 10／フォローアップ期 Week 2、最終投与 14 日後）に最大となり、−5.7 点であった。エフガルチギモド群の QMG 総スコアの減少は、プラセボ群と比較して大きく、エフガルチギモド群の Day 8（Visit 3、初回投与 7 日後）の QMG 総スコアの平均変化量は、エフガルチギモド群がプラセボ群と比べて大きく、その差は統計学的に有意であった（エフガルチギモド群とプラセボ群の平均変化量の差は−2.38 点、95% CI： −4.63～−0.13 点; p = 0.0394）。

エフガルチギモド群では、MGC のベースラインからの平均変化量は、Day 8（Visit 3、初回投与 7 日後）に−4.3 点となり、早期から改善が認められた。エフガルチギモド群の MGC のベースラインからの平均変化量は、Day 50（Visit 12／フォローアップ期 Week 4、最終投与 28 日後）に最大となり、−9.4 点であった。

MG スコア（MG-ADL、QMG 及び MGC）の減少は長期持続が認められ、最終投与 56 日後である Day 78（Visit 16／フォローアップ期 Week 8／試験終了時／早期中止時）時点でも、ベースラインからの変化率の平均値は−33.1%から−43.8%であった。MG スコアのベースラインからの平均変化量の最大値は、すべてのスコアについて、エフガルチギモド群でプラセボ群より大きかった。

エフガルチギモド群では、MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの平均変化量は、Day 8（Visit 3、初回投与 7 日後）に−2.0 点となり、早期から改善が認められた。エフガルチギモド群の、MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの平均変化量は最終投与 14 日後である Day 36（Visit 10／フォローアップ期 Week 2）に最大となり、−6.0 点であった。MG-QoL15r 総スコアのエフガルチギモド群とプラセボ群の平均変化量の差は、初回投与 3 週間後である Day 22（Visit 7）では−3.72 点（95% CI： −7.41～−0.02 点; p = 0.0489）、最終投与 7 日後である Day 29（Visit 9／フォローアップ期 Week 1）では−3.87 点（95% CI： −7.69～−0.05 点; p = 0.0475）、最終投与 21 日後である Day 43（Visit 11／フォローアップ期 Week 3）では−4.38 点（95% CI：−8.56～−0.20 点; p = 0.0407）であり、MG-QoL15r 総スコアのベースラインからの平均変化量は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。

事後解析（CSR 補遺より）

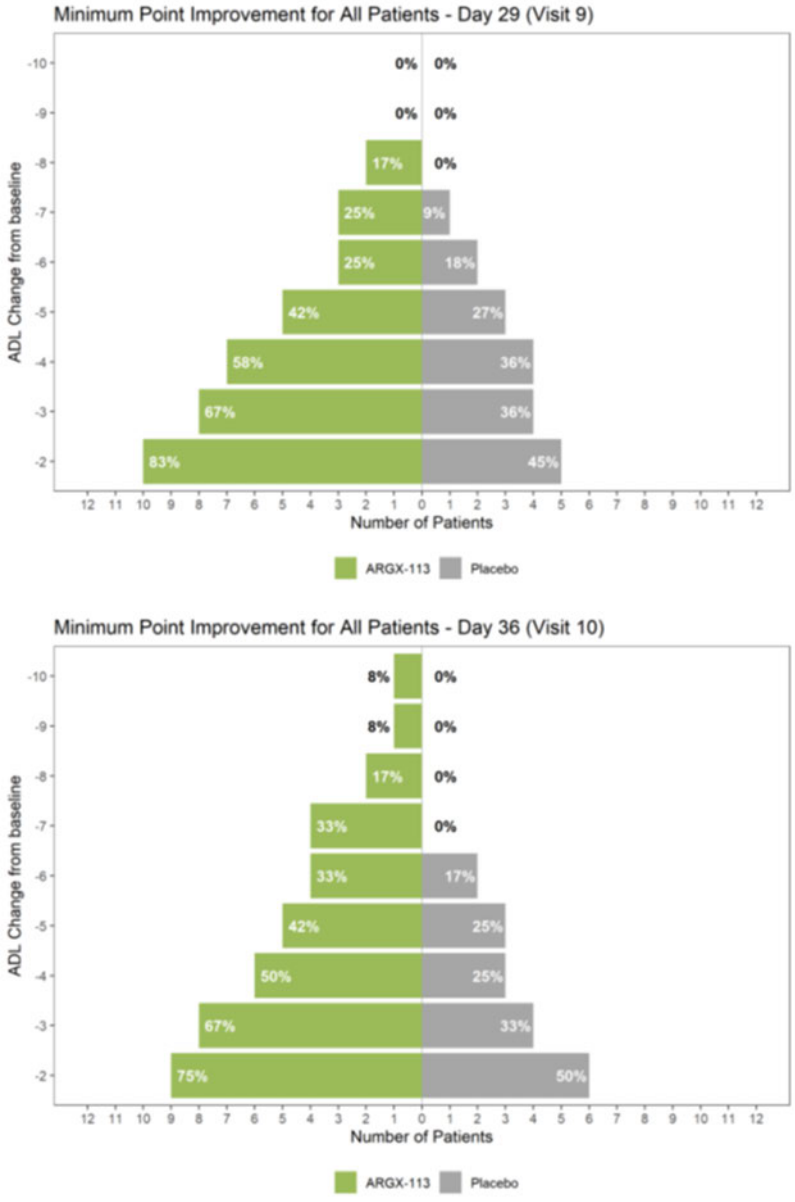
MG-ADL 総スコア

エフガルチギモドを投与された被験者の 75.0%で、CMI（MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少）が持続（治験薬最終投与の 1 週間後までに改善を示し、少なくとも 4 週間継続）したが、プラセボ群では 33.3%であった。レスポンダーはエフガルチギモド群では 12 名中 9 名であったが、プラセボ群では 12 名中 4 名であった。このレスポンダーの割合の差は、フィッシャーの正確検定では統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0995）が、カイ二乗検定では統計学的有意差が認められた（p=0.041）。レスポンダーの割合の差は、ベースラインの MG-ADL 総スコアで調整したロジスティック回帰モデルを用いると 41.67%（95%CI：5.67～77.66）と推定される。

エフガルチギモドを投与された被験者の 75.0%で、CMI（MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少）が持続（治験薬最終投与の 1 週間後までに改善を示し、少なくとも 6 週間継続）したが、プラセボ群では 25.0%であった。レスポンダーはエフガルチギモド群では 12 名中 9 名であったが、プラセボ群では 12 名中 3 名であった。このレスポンダーの割合の差は、フィッシャーの正確検定及びカイ二乗検定のいずれも、統計学的有意差が認められた（それぞれ p=0.0391 及び p =0.0143）。レスポンダーの割合の差は、ベースラインの MG-ADL 総スコアで調整したロジスティック回帰モデルを用いると 50.34%（95% CI：15.93～84.74）と推定される。

Day 29 及び Day 36 における MG-ADL 総スコアが x 点以上減少（−2～−10 点までの範囲）した被験者の割合を図 2.7.6.3-1 に示した。

図 2.7.6.3-1　MG-ADL 総スコアが x 点以上減少した被験者の割合



注：Day 29 は最終投与の 1 週間後、Day 36 は最終投与の 2 週間後であった。

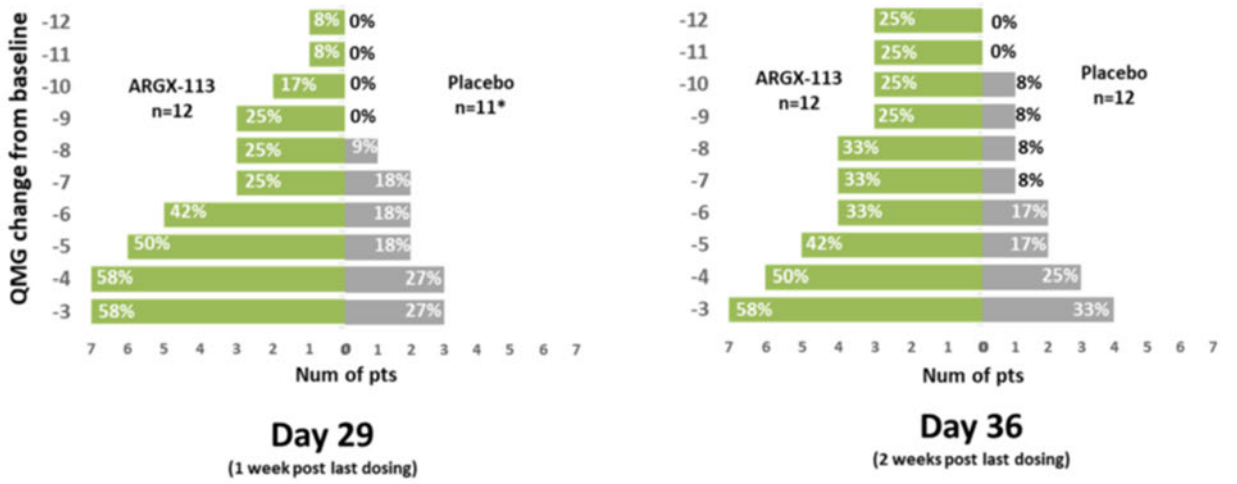
エフガルチギモドで治療を受けた被験者では、Day 29 及び Day 36 のいずれにおいても、CMI が示された被験者の割合が、減少した点数別のいずれのグループでもプラセボ群と比較して高かった。エフガルチギモド群では、Day 29 及び Day 36 にそれぞれ 8 点及び 10 点までの MG-ADL 総スコアの変化が認められたが、プラセボ群ではこれらの時点で 8 点以上の減少が認められた被験者はいなかった。本治験で認められた MG-ADL 総スコアの最大変化量は 11 点（ベースライン時：15 点、Day 50：4 点）の減少であり、エフガルチギモド群の 1 名で認められた。

QMG 総スコア

エフガルチギモドを投与された被験者の 58.3%で、CMI（QMG 総スコアの 3 点以上の減少）が持続（治験薬最終投与の 1 週間後までに改善を示し、少なくとも 4 週間継続）したが、プラセボ群では 16.7%であった。レスポンダーはエフガルチギモド群では 12 名中 7 名であったが、プラセボ群では 12 名中 2 名であった。このレスポンダーの割合の差は、フィッシャーの正確検定の結果、統計学的に有意ではなかった（p=0.0894）が、カイ二乗検定では統計学的に有意であった（p=0.035）。レスポンダーの割合の差は、ベースラインの QMG 総スコアで調整したロジスティック回帰モデルを用いて 39.08%（95%CI: 2.44～75.73）と推定される。

Day 29 及び Day 36 における QMG 総スコアが x 点以上減少（−3 から−12 点までの範囲）した被験者の割合を図 2.7.6.3-2 に示した。

図 2.7.6.3-2　QMG 総スコアが x 点以上減少した被験者の割合



** Missing value in 1 patient*

エフガルチギモドで治療を受けた被験者では、Day 29 及び Day 36 のいずれにおいても、CMI が示された被験者の割合が、減少した点数別のいずれのグループでもプラセボ群と比較して高かった。さらに、エフガルチギモド群では、9 点以上減少した被験者は 3 名で、そのうち 1 名では 18 点の減少も認められた。プラセボ群では Day 29 及び Day 36 に 11 点以上の減少を示した被験者はいなかった。

臨床的に意味のある QMG 総スコアの改善（3 点以上の減少）が治験薬最終投与の 1 週間後までのいずれかの評価時点及び各評価時点で認められた被験者の割合をそれぞれ図 2.7.6.3-3 及び図 2.7.6.3-4 に示す。図 2.7.6.3-3 に示すように、エフガルチギモドで治療を受けた被験者の 75.0%で QMG の CMI が認められたのに対し、プラセボでは 41.7%であった。図 2.7.6.3-3 は治験薬最終投与の 1 週間後までの評価時点を通した被験者ごとの最大の反応に基づく評価であるため、エフガルチギモド群及びプラセボ群の全体的な QMG 治療効果を過大評価して

いる可能性がある。臨床的改善の発現時期と持続期間を考慮に入れていないため、これらの評価の臨床的意味は限定的である。

図 2.7.6.3-4 に示すように、エフガルチギモド群の 66.0%を超える被験者で Day 22 の QMG の CMI が認められたのに対し、プラセボ群では 41.7%であった。CMI が認められた被験者の割合に両治療群で差が認められたのは、初回投与後 Day 8 という早期であった。さらに、エフガルチギモド群の 60.0%の被験者で、最終投与から約 1 ヵ月後（すなわち Day 50）まで CMI の持続が認められたのに対し、プラセボ群では 22.2%であった。

図 2.7.6.3-3　QMG – 治験薬最終投与の 1 週間後までに臨床的に意味のある改善（QMG 総スコアの 3 点以上の減少）が認められた被験者の割合

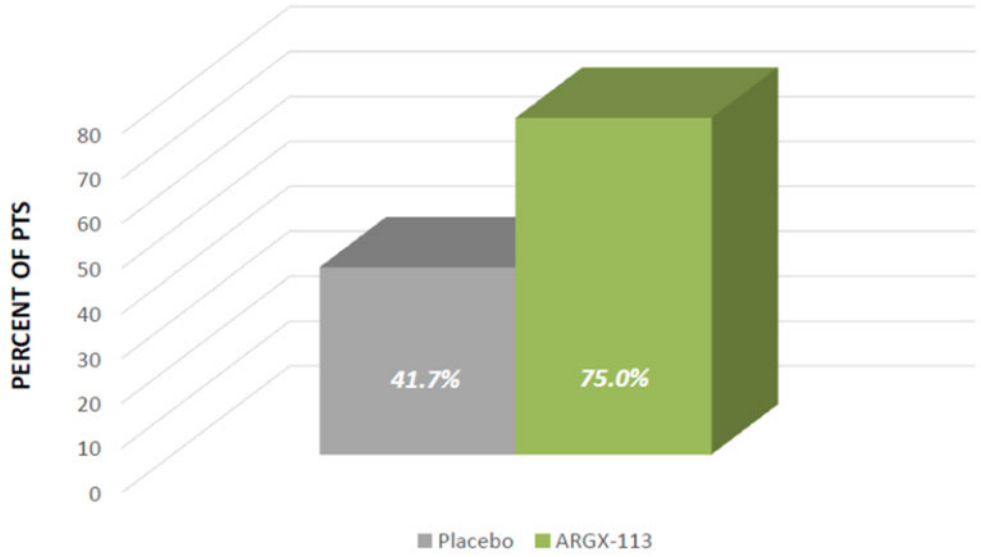
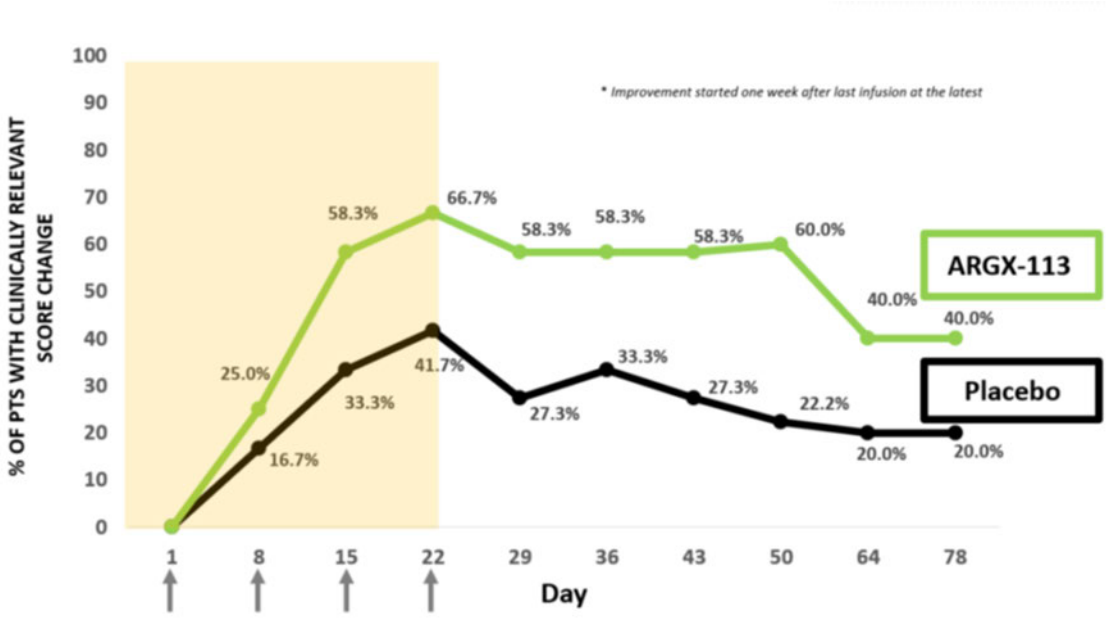


図 2.7.6.3-4　QMG - 各評価時点において臨床的に意味のある改善（QMG 総スコアの 3 点以上の減少）*が認められた被験者の割合



*遅くとも最終投与から 1 週間後に改善が認められた。
注 1：各測定時点におけるパーセンテージの算出に用いた分母は、欠測を除く、評価被験者数である。

2.7.6.3.2.3. 安全性の結果

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。

TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合は各群 10 名（83.3%）で同様であった。全体で最も発現割合が高かった SOC は胃腸障害であり、9 名（37.5%）で報告された［エフガルチギモド群 5 名（41.7%）、プラセボ群 4 名（33.3%）］。全体として、最も発現割合が高かった TEAE は頭痛で 7 名（29.2%）に認められ、エフガルチギモド群で 4 名（33.3%）、プラセボ群では 3 名（25.0%）で報告された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群 3 名（25.0%）と比較して、エフガルチギモド群 8 名（66.7%）で高かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛［エフガルチギモド群 3 名（25.0%）及びプラセボ群 1 名（8.3%）］及び単球数減少［エフガルチギモド群 2 名（16.7%）］を除き、いずれも各 1 名のみであった。TEAE はすべて、軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であった。エフガルチギモド群では、10 名で軽度（Grade 1）の TEAE が報告され、3 名で中等度（Grade 2）の TEAE が報告された。プラセボ群では、9 名で軽度の TEAE が報告され、4 名で中等度の TEAE が報告された。Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。

nonTEAE を発現した被験者の割合は、エフガルチギモド群の方がプラセボ群よりも低く、それぞれ 2 名（16.7%）及び 4 名（33.3%）であった。各群で同件数の事象（6 件）が報告された。エフガルチギモド群では、nonTEAE はすべて、SOC の「臨床検査」の事象であった。

単球数減少を除き、臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。

試験期間中、臨床的に意味のあるバイタルサイン異常又は ECG 異常は報告されなかった。

試験期間中、すべての被験者が自殺願望は全くないと報告した。

すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE をそれぞれ、表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示す。

2.7.6.3.2.4. 薬物動態の結果

投与後エフガルチギモド濃度は低下し、その推移は二相性を示した。エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回 4 回投与後に蓄積は認められなかった。エフガルチギモドの AUC_{tau}（幾何平均値）は 7900～8800 μg·h/mL、C_{max}（幾何平均値）は 150～180 μg/mL であり、投与回数間で一定しており、R_{ac} の幾何平均値は 1 に近かった（0.9360）。

2.7.6.3.2.5. 薬力学の結果

総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率は、エフガルチギモドの投与ごとに大きくなり、最終投与 7 日後の Day 29（Visit 9／フォローアップ期 Week 1）にベースラインから最大 70.7%まで減少したのに対し、プラセボ群ではベースラインからの明らかな変化は認められなかった。すべての IgG サブタイプで同様の傾向が観察された。

バインディング抗 AChR 抗体の濃度は、エフガルチギモドの投与ごとに低下し、初回投与 21 日後の Day 22（Visit 7）にベースラインからの平均変化率が最大となり 52.3%であったのに対し、プラセボ群ではベースラインからの変化はごくわずかであった。ブロッキング抗 AChR 抗体においても、それほど顕著ではないが、同様の傾向が観察された。

2.7.6.3.2.6. 免疫原性

エフガルチギモド群では 12 名中 4 名、プラセボ群では 12 名中 3 名で投与後に ADA 陽性が認められた。投与後の ADA 陽性は、エフガルチギモドの PK/PD に明らかな影響はなく、臨

床的有効性にも影響を及ぼしていないと考えられる。本測定系での薬剤干渉耐性濃度が試験で得られたエフガルチギモド C_{max} を上回ることから（506 µg/mL 対 276 µg/mL）、エフガルチギモド群の ADA の抗体価測定は薬物干渉を受けていないと考えられた。

2.7.6.3.2.7. 結論

全体として、エフガルチギモドの忍容性は良好で、第 I 相試験データと一致する良好な安全性プロファイルが示された。本試験では、エフガルチギモドに関連した明らかな安全性シグナルは認められなかった。臨床有効性を評価する 4 種すべての MG スコアの結果から、エフガルチギモドによりプラセボを上回る臨床的に意味のある持続的な改善が認められ、MG-ADL、QMG 及び MG-QoL15r 総スコアについてはいずれかの時点で統計学的に有意な改善が得られた。PK、PD、免疫原性プロファイルは、第 I 相試験データと一致していた。また、持続的な抗 AChR 抗体の減少が観察された。

事後解析（CSR 補遺より）

QMG 総スコアで CMI（3 点以上の減少）が認められた被験者の割合

試験期間中のいずれかの時点で QMG 総スコアの 3 点以上の減少が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群で 75.0%、プラセボ群で 41.7%であった。この評価項目に関するエフガルチギモド群とプラセボ群との差は、試験の各時点で見られた。CMI を示した被験者の割合が最も高かったのは、エフガルチギモド群とプラセボ群の両方で Day 22 であった。

MG-ADL 及び QMG で所定の点数減少を達成した被験者の割合

エフガルチギモド群及びプラセボ群のいずれにおいても、所定の点数減少を達成した被験者の割合は、減少点数が大きくなるに従って減少した。しかし、この現象はエフガルチギモド群よりもプラセボ群で顕著であったため、減少点数が大きくなるに従ってエフガルチギモド群とプラセボ群との差は増大した。

エフガルチギモド群とプラセボ群のレスポンダーの割合

レスポンダーとは、治験薬の最終投与の 1 週間後までに改善を示し、CMI（MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少、又は QMG 総スコアの 3 点以上の減少）が少なくとも 4 週間又は 6 週間連続して認められた被験者と定義した。CMI が 4 週間以上持続したレスポンダーの割合は、MG-ADL 総スコアを用いた場合はエフガルチギモド群 75.0%に対しプラセボ群 33.3%、QMG 総スコアを用いた場合はエフガルチギモド群 58.3%に対しプラセボ群 16.7%であった。MG-ADL レスポンダーの定義を 6 週間以上とした場合はさらに大きな影響が観察され、エフガルチギモド群 75.0%に対しプラセボ群 25.0%であった。

全体的な結論として、これらのデータから MG の臨床症状に対するエフガルチギモドの持続的かつプラセボを上回る有益な効果が示唆された。

2.7.6.3.2.8. 治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.3.　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表

表 2.7.6.3-1　すべての TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類	Efgartigimod (N=12)		Placebo (N=12)		Total (N=24)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 ANY TEAE	10(83.3)	54	10(83.3)	38	20(83.3)	92
胃腸障害	5(41.7)	6	4(33.3)	8	9(37.5)	14
上腹部痛	1(8.3)	1	1(8.3)	1	2(8.3)	2
下痢	1(8.3)	1	1(8.3)	3	2(8.3)	4
悪心	1(8.3)	1	1(8.3)	1	2(8.3)	2
歯痛	0		2(16.7)	2	2(8.3)	2
腹痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
消化不良	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
鼓腸	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
口の感覚鈍麻	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
神経系障害	5(41.7)	11	3(25.0)	6	8(33.3)	17
頭痛	4(33.3)	9	3(25.0)	5	7(29.2)	14
浮動性めまい	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
錯感覚	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
ヘルペス後神経痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
感染症および寄生虫症	4(33.3)	4	3(25.0)	4	7(29.2)	8
歯膿瘍	0		2(16.7)	3	2(8.3)	3
歯肉炎	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
帯状疱疹	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
鼻咽頭炎	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
咽頭炎	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
ウイルス性上気道感染	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3(25.0)	5	3(25.0)	4	6(25.0)	9
無力症	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
悪寒	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
熱感	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
インフルエンザ様疾患	0		1(8.3)	2	1(4.2)	2
注入部位疼痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
注入部位そう痒感	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1

器官別大分類	Efgartigimod (N=12)		Placebo (N=12)		Total (N=24)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
非心臓性胸痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
発熱	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	3(25.0)	4	2(16.7)	2	5(20.8)	6
関節痛	0		2(16.7)	2	2(8.3)	2
筋肉痛	2(16.7)	2	0		2(8.3)	2
筋力低下	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
四肢痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(16.7)	3	3(25.0)	5	5(20.8)	8
鼻漏	1(8.3)	2	1(8.3)	1	2(8.3)	3
咳嗽	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
鼻出血	0		1(8.3)	3	1(4.2)	3
口腔咽頭痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(16.7)	2	2(16.7)	4	4(16.7)	6
挫傷	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
靱帯捻挫	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
筋断裂	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
外傷後疼痛	0		1(8.3)	2	1(4.2)	2
交通事故	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
臨床検査	3(25.0)	18	0		3(12.5)	18
Ｂリンパ球数減少	2(16.7)	3	0		2(8.3)	3
リンパ球数減少	2(16.7)	4	0		2(8.3)	4
単球数減少	2(16.7)	4	0		2(8.3)	4
好中球数増加	2(16.7)	4	0		2(8.3)	4
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
Ｔリンパ球数減少	1(8.3)	2	0		1(4.2)	2
皮膚および皮下組織障害	1(8.3)	1	2(16.7)	3	3(12.5)	4
そう痒症	1(8.3)	1	2(16.7)	2	3(12.5)	3
紅斑	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
生殖系および乳房障害	0		1(8.3)	2	1(4.2)	2
月経困難症	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
月経前頭痛	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 14, Table 14.3.1.2

m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.6.3-2　すべての因果関係が否定できない TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類	Efgartigimod (N=12)		Placebo (N=12)		Total (N=24)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 ANY TREATMENT-RELATED TEAE	8(66.7)	26	3(25.0)	7	11(45.8)	33
神経系障害	3(25.0)	7	1(8.3)	2	4(16.7)	9
頭痛	3(25.0)	6	1(8.3)	1	4(16.7)	7
浮動性めまい	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
錯感覚	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2(16.7)	3	1(8.3)	1	3(12.5)	4
悪寒	0		1(8.3)	1	1(4.2)	1
熱感	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
注入部位疼痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
注入部位そう痒感	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
臨床検査	3(25.0)	8	0		3(12.5)	8
単球数減少	2(16.7)	2	0		2(8.3)	2
Ｂリンパ球数減少	1(8.3)	2	0		1(4.2)	2
リンパ球数減少	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
好中球数増加	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
Ｔリンパ球数減少	1(8.3)	2	0		1(4.2)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(8.3)	2	2(16.7)	4	3(12.5)	6
鼻漏	1(8.3)	2	1(8.3)	1	2(8.3)	3
鼻出血	0		1(8.3)	3	1(4.2)	3
感染症および寄生虫症	2(16.7)	2	0		2(8.3)	2
歯肉炎	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
帯状疱疹	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
胃腸障害	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
悪心	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
挫傷	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
筋肉痛	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1

器官別大分類	Efgartigimod (N=12)		Placebo (N=12)		Total (N=24)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
皮膚および皮下組織障害	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1
そう痒症	1(8.3)	1	0		1(4.2)	1

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1602 CSR, Section 14, Table 14.3.1.4
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1.
Treatment relatedness for AEs has been categorized as follows: Treatment-related: related, probably related, possibly related, or missing; Not treatment-related: not related, unlikely related, or not applicable.

2.7.6.4.　第 III 相試験　ARGX-113-1704 試験（評価資料、国際共同）_Module 5.3.5.1

Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR

2.7.6.4.1.　試験の概要

2.7.6.4.1.1.　試験タイトル

全身性筋力低下を有する重症筋無力症患者を対象にエフガルチギモドの有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験

2.7.6.4.1.2.　開発相

第 III 相

2.7.6.4.1.3.　治験実施施設

56 施設（国際共同試験）

2.7.6.4.1.4.　試験期間

2018 年 8 月 ■ 日（最初の被験者の組み入れ日）～2020 年 4 月 6 日（最終被験者の試験完了日）

2.7.6.4.1.5.　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.4.1.6.　目的

主要目的：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者で、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。

副次目的：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者で、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）で、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 抗体陽性被験者で、試験期間中（Day 126 まで）に MG-ADL 総スコアで CMI が認められた期間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 抗体陽性被験者で、再治療サイクル開始要件に合致する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 抗体陽性被験者で、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。

2.7.6.4.1.7. 試験方法

本試験は全身型重症筋無力症（gMG）患者にエフガルチギモドを投与した際の、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た、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験である。

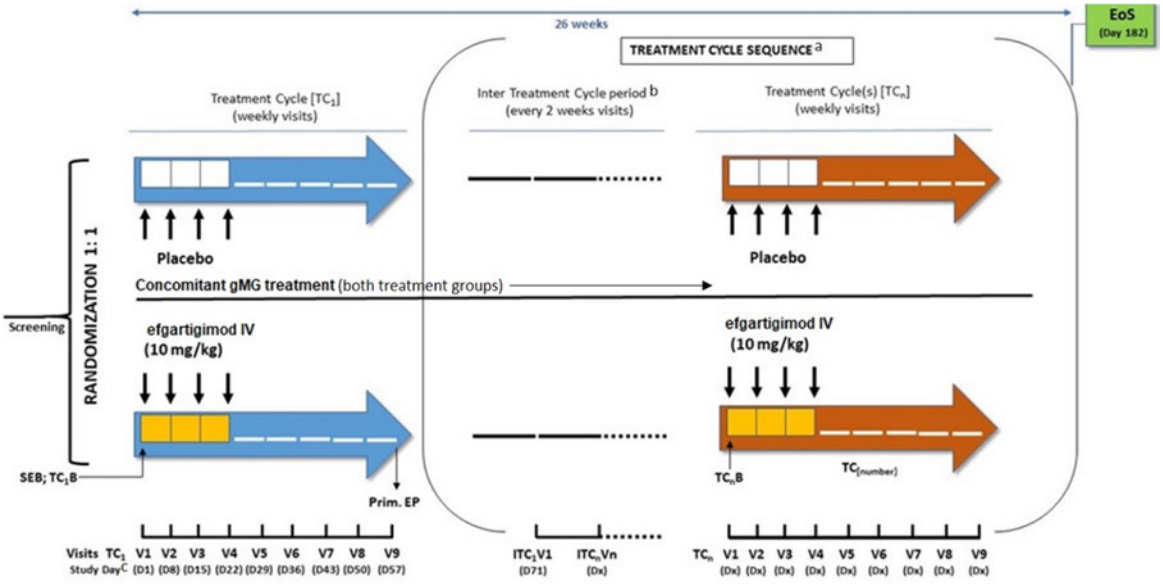
本試験の目標被験者数は約 150 名とし、被験者を、日本人／外国人、抗 AChR 抗体陽性／陰性及び gMG 治療薬として NSID あり／なしで層別化しランダム化した。各層内の割り付け比は、エフガルチギモド 10 mg/kg 群とプラセボ群で 1：1 とし、投与中の gMG 治療薬と併用した。なお、抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は被験者全体の 20%を最大とした。

試験期間は、2 週間のスクリーニング期間、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異なる。治療サイクルは 3 週間の治験薬投与期及び 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 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、来院頻度を毎週から 2 週ごとに減らした。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。その後の治療サイクルは、MG-ADL 総スコアに基づく再治療サイクル開始要件に合致した場合に開始した。

試験を完了した被験者は、継続投与試験である ARGX-113-1705 試験へ移行し、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。

試験方法の図解を図 2.7.6.4-1 に示す。

図 2.7.6.4-1　試験方法



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 9.1, Figure 1
D=day; EoS=end of study; gMG=generalized myasthenia gravis; ITC=intertreatment cycle; IV=intravenous; Prim. EP=primary endpoint; SEB=study entry baseline; TC=treatment cycle; TCB=treatment cycle baseline; V=visit
a The cycle sequence could have been repeated as many times as necessary as long as the last TC did not begin after day 127
b The ITC period varied from patient to patient
c Time windows for clinic visits were ±1 day for TC visits and ±2 days for ITC visits.
Note: Cycle = TC + ITC

2.7.6.4.1.8. 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 150 名（抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は被験者全体の 20%を最大とする）

解析時：ランダム化された被験者 167 名（抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は 23%）

2.7.6.4.1.9. 診断及び主な選択基準

- 全身性筋力低下を有する MG と診断され、MGFA 分類 Class II、III、IVa 又は IVb のいずれかに該当する者
- スクリーニング及びベースライン（試験開始時）での MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている者
- スクリーニング前から治験薬と併用する gMG 治療薬を一定の用量で継続している者。治験薬と併用する gMG 治療薬は、抗コリンエステラーゼ薬、副腎皮質ステロイド及び NSID に限る。

2.7.6.4.1.10. 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

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（投与時間 1 時間）

バッチ番号：[redacted]

2.7.6.4.1.11. 対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

プラセボを 7 日に 1 回、4 回静脈内投与する（投与時間 1 時間）。

バッチ番号：[redacted]

2.7.6.4.1.12. 試験期間及び投与期間

試験期間は 2 週間のスクリーニング期間、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異なる。

2.7.6.4.1.13. 評価基準・評価項目

有効性：MG-ADL、QMG、MGC、MG-QoL15r、EuroQoL5 Dimensions 5 Levels

安全性：AE 及び妊娠のモニタリング、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、身体的所見、自殺傾向の評価

PK：血清中エフガルチギモド濃度－時間プロファイル、並びに、C_{max}、C_{trough}、及び R_{ac} の推定パラメータ

PD：総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）、抗 AChR 抗体（抗 AChR 抗体陽性被験者のみ）及び抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体（抗 MuSK 抗体陽性被験者のみ）

免疫原性：エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体

2.7.6.4.1.14. 統計手法

主要評価項目は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、初回サイクル（Cycle 1）の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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被験者（MG-ADL レスポンダー）の割合

とした。主要評価項目は、日本人／外国人、及び併用 gMG 治療薬（NSID あり／なし）で層別し、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量とした両側正確検定（ロジスティック回帰を用いた）により、有意水準両側 5%で検定した。治療効果はオッズ比（OR）として提示し、95% CI はロジスティックパラメータの最尤推定値に基づいて算出した。

副次評価項目は以下の通りとした：

1. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに QMG 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 3 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被験者（QMG レスポンダー）の割合。
2. 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に、Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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被験者（MG-ADL レスポンダー）の割合。
3. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、試験期間（Day 126 まで）のうち MG-ADL 総スコアが CMI（MG-ADL 総スコアが試験開始時ベースラインから 2 点以上減少）を示した期間が占める割合。
4. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、Week 4 から、MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインと比較して再治療の要件を満たすまでの期間（MG-ADL 総スコアが 5 点以上で、このうち眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超える場合で、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）。
5. 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、Cycle 1 の期間中、1 回又は 2 回の治験薬投与で MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 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被験者（早期 MG-ADL レスポンダー）の割合。実際には、早期レスポンダーは、最初に MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が認められた時点が、Week 2 来院時以前であった被験者となり、2 回目の治験薬投与の有無は問わない。

第一種の過誤を制御するため、有効性の主要評価項目を副次評価項目の検定のゲートキーパーとした。主要評価項目及び副次評価項目は厳密な階層順序により段階的に検定した。前段階の検定結果が有意水準両側 5%で有意でない場合は、以降の評価項目の検定は実施しないこととした。MG-ADL 及び QMG 総スコアに関する反応パラメータの解析には、有効性の主要評価項目と同様のロジスティック回帰モデルを適用した。全被験者（抗 AChR 陽性及び陰性被験者）を対象とした解析では層別因子に抗 AChR 抗体発現状況（陽性／陰性）を追加した。CMI を示した期間の割合は、治療（ランダム化時）及びベースライン時の総スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。モデルは層別変数（日本人／外国人、併用 gMG 治療薬（NSID あり／なし）で層別化した。二値変数（レスポンダー／非レスポンダー）による評価項目では、治療効果は、日本人／外国人、及び併用 gMG 治療薬（NSID あり／なし）で層別し、ベースラインの MG-ADL 総スコアを共変量とした両側正確検定（ロジスティック回帰を用いた）により検定した。全被験者を対象とした解析では層別因子に抗 AChR 抗体発現状況（陽性／陰性）を追加した。治療効果は OR として提示した。

MG-ADL 総スコアを指標とした再治療の要件を満たすまでの期間は、層別変数により層別化し、Kaplan-Meier 法（層別 log-rank 検定）を用いて解析した。

なお、探索的に、全被験者を対象とした Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合等を評価した。

2.7.6.4.2.　試験の結果

2.7.6.4.2.1.　被験者集団

スクリーニングを受けた216名のうち、167名が試験に組み入れられ、エフガルチギモド群に84名、プラセボ群に83名がランダムに割り付けられた。割り付けられたすべての被験者に治験薬が投与された。全体で152名（91.0%）の被験者が治験薬投与を完了し、156名（93.4%）の被験者が試験を完了した。抗AChR抗体陽性被験者は129名（77.2%）、抗AChR抗体陰性被験者は38名（22.8%）であった。

2.7.6.4.2.2.　有効性の結果

主要評価項目：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較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。抗AChR抗体陽性被験者のMG-ADLレスポンダーは、エフガルチギモド群の44名（67.7%）に対し、プラセボ群は19名（29.7%）であり、OR（95%CI）は4.95（2.21, 11.53）であった。

副次評価項目：

- 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がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。抗AChR抗体陽性被験者のQMGレスポンダーは、エフガルチギモド群の41名（63.1%）に対し、プラセボ群は9名（14.1%）であり、OR（95%CI）は10.84（4.18, 31.20）であった。
- 全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較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。全被験者でのMG-ADLレスポンダーは、エフガルチギモド群の57名（67.9%）に対し、プラセボ群は31名（37.3%）であり、OR（95%CI）は3.70（1.85, 7.58）であった。
- 抗AChR抗体陽性被験者を対象とし、試験期間のうちMG-ADLでCMIを示した期間が占める割合の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］は、エフガルチギモド群が48.714（6.163）%であったのに対し、プラセボ群は26.649（6.316）%であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0001、ANCOVA）。
- 抗AChR抗体陽性被験者の再治療の要件を満たすまでの期間の中央値は、エフガルチギモド群で35日、プラセボ群で8日であり、治療群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2604、log-rank検定）。
- 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。

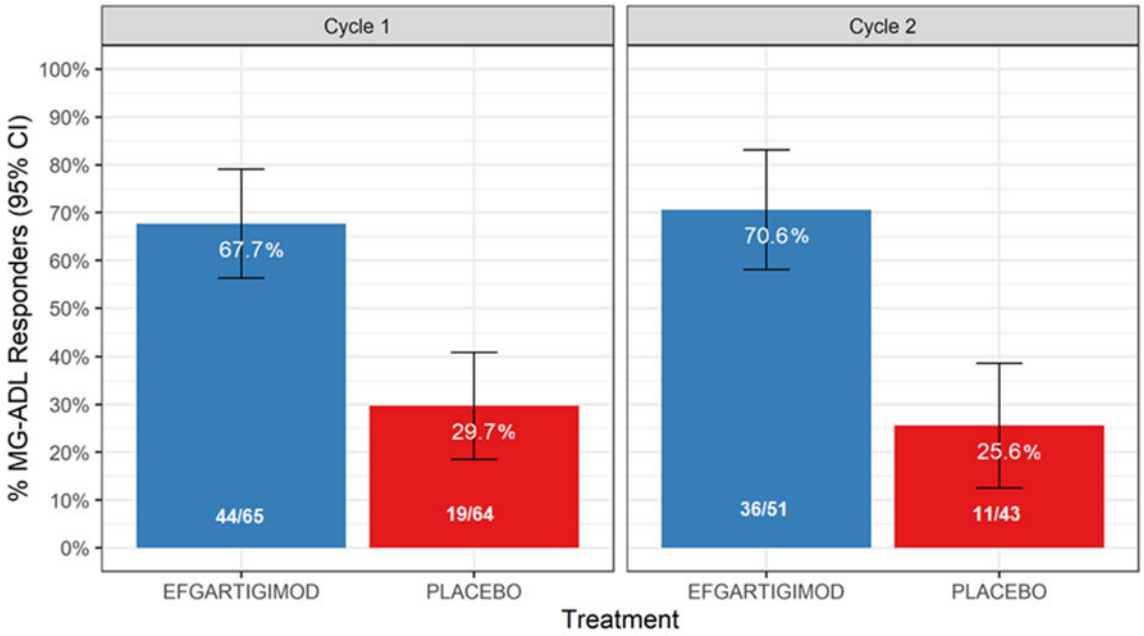
また、抗AChR抗体陽性被験者のCycle 1及びCycle 2のMG-ADLレスポンダーの割合を図2.7.6.4-2に示す。Cycle 2の抗AChR抗体陽性被験者のMG-ADLレスポンダーの割合はいずれの治療群もCycle 1と同様であった。

探索的評価項目である全被験者を対象としたCycle 1のQMGレスポンダーは、エフガルチギモド群の51名（60.7%）に対し、プラセボ群は16名（19.3%）であり、OR（95%CI）は7.10（3.24, 16.49）であった。

表 2.7.6.4-1　Cycle 1 の MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合（mITT 集団）

	治療群	被験者数	MG-ADL レスポンダーの割合	QMG レスポンダーの割合
抗 AChR 抗体陽性被験者	プラセボ群	64	29.7%（19/64 名）	14.1%（9/64 名）
	エフガルチギモド群	65	67.7%（44/65 名）	63.1%（41/65 名）
抗 AChR 抗体陰性被験者	プラセボ群	19	63.2%（12/19 名）	36.8%（7/19 名）
	エフガルチギモド群	19	68.4%（13/19 名）	52.6%（10/19 名）
全被験者	プラセボ群	83	37.3%（31/83 名）	19.3%（16/83 名）
	エフガルチギモド群	84	67.9%（57/84 名）	60.7%（51/84 名）

図 2.7.6.4-2　抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 及び Cycle 2 の MG-ADL レスポンダーの割合（mITT 集団）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 11.4.1.3.1.4, Figure 5.
CI=confidence interval; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat

2.7.6.4.2.3. 薬物動態の結果

全体として、エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回 4 回投与を 1 サイクルとして複数サイクル投与したときの C_{max} 及び C_{trough} の実測値は一定であり、エフガルチギモド血清中濃度の蓄

積は少なかった。Cycle 1 と以降のサイクルで、エフガルチギモドの PK プロファイルは同様であった。

日本人／外国人、及び併用 gMG 治療薬（NSID あり／なし）の部分集団間で PK の解析結果は同様であり、差は認められなかった。抗 AChR 抗体陰性被験者では、抗 AChR 抗体陽性被験者と比較して Cycle 2 の C_{max} 及び C_{trough} の平均値がわずかに高かった。ただし、抗 AChR 抗体陰性の被験者数は抗 AChR 抗体陽性被験者より少なく、一部の評価項目についてはばらつきが大きかった点に留意する必要がある。

2.7.6.4.2.4. 薬力学の結果

全体として、エフガルチギモド 10 mg/kg を、週 1 回 4 回投与を 1 サイクルとして投与したとき、各投与後に総 IgG 濃度が減少し、Cycle 1 期間中の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率は Week 4（最終投与 1 週間後）に最大となり、約 61%の減少が認められた。Week 12（最終投与 9 週間後）までに、総 IgG 濃度はベースラインまで戻った。同様の結果が、抗 AChR 抗体及び IgG サブタイプについても観察された。抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者の間、及び日本人被験者と外国人被験者との間に明らかな差は認められなかった。Cycle 1 と以降のサイクルで、エフガルチギモドの PD プロファイルは同等であり一貫性が見られた。抗 MuSK 抗体に関するデータはわずかであった。

エフガルチギモド群では、MG-ADL 総スコアの減少は、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の減少と一致し、同様の時間推移を示した。

プラセボ群では、総 IgG 濃度のベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.4.2.5. 抗薬物抗体の結果

治験薬投与に伴う ADA 陽性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性の被験者の割合は、エフガルチギモド群で 20.5%、プラセボ群で 7.3%であった。ベースラインを含む評価した時点のいずれかで ADA 陽性であった被験者の割合はエフガルチギモド群で 36.1%、プラセボ群で 22.0%であった。治験薬投与前の中和抗体陽性／陰性にかかわらず、治験薬投与後に中和抗体陽性であった被験者の割合は、エフガルチギモド群 7.2%、プラセボ群 3.7%であった。ベースラインを含む評価した時点のいずれかで中和抗体陽性であった被験者の割合はエフガルチギモド群で 8.4%、プラセボ群で 3.7%であった。ADA 及び中和抗体陽性であった被験者の割合は低く、エフガルチギモドの PK、PD、有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.4.2.6. 安全性の結果

エフガルチギモド 10 mg/kg 7 日に 1 回、4 回静脈内投与を 1 サイクルとして複数サイクル投与したときの忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。試験期間（治験薬初回投与から試験終了までの期間）の平均値（SD）は、エフガルチギモド群で 151.5（22.4）日、プラセボ群で 151.7（29.6）日であり、治療群間で同様であった。両治療群とも、最大 3 サイクルの治験薬の投与を受けた。サイクル数ごとの被験者数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（1 サイクル：それぞれ 21 名及び 26 名、2 サイクル：56 名及び 54 名、3 サイクル：7 名及び 3 名）。

TEAE の発現割合はエフガルチギモド群（77.4%）がプラセボ群（84.3%）よりも低かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はエフガルチギモド群が 31.0%、プラセボ群が 26.5%であった。

試験期間中に死亡はなかった。TEAE の多くは軽度又は中等度であった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群とプラセボ群で同様であった［それぞれ 9

名（10.7%）及び 8 名（9.6%）］。発現割合の高かった TEAE の SOC は、両治療群ともに、感染症および寄生虫症、神経系障害、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害であった。全般的に、発現割合の高かった（いずれかの治療群で 10%以上）TEAE（PT）は、頭痛、上咽頭炎、悪心、下痢、及び上気道感染であった。プラセボ群と比較してエフガルチギモド群で 3 名以上多く報告された TEAE（PT）は、上気道感染、尿路感染、気管支炎、筋肉痛、及び処置による頭痛であった。発現割合の高かった（いずれかの治療群で 3 名以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、頭痛、悪心、処置による頭痛、浮動性めまいであった。すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE をそれぞれ表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示す。

重篤な TEAE は、エフガルチギモド群で 4 名（4.8%）、プラセボ群で 7 名（8.4%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、エフガルチギモド群及びプラセボ群で各 3 名（3.6%）に認められた。治験薬の休薬に至った TEAE は、エフガルチギモド群で 2 名（2.4%）、プラセボ群で 3 名（3.6%）に認められた。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の叙述は Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 12.3.2 に記載した。

臨床検査値の異常値の発現割合に治療群間の差は認められなかった。最も多く見られた CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常はリンパ球数減少であり、エフガルチギモド群で 8 名（9.5%）、プラセボ群で 8 名（9.6%）に認められた。臨床的に意味のある身体的所見が認められた被験者数に、治療群間の差は認められなかった。また、高度の ECG 異常を発現した被験者の割合は、両治療群で同様であった。

2.7.6.4.2.7. 結論

gMG 患者に対し、エフガルチギモド投与による有効性、高い忍容性及び良好な安全性プロファイルが認められた。主要評価項目である抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群とプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた（$p<0.0001$）。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、同様の結果が認められた。エフガルチギモドの投与により、抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者ともにその作用機序を反映した総 IgG 濃度の顕著な減少が見られた。Cycle 1 と以降のサイクルで、エフガルチギモドの PK プロファイルは同様であった。日本人／外国人、及び併用 gMG 治療薬（NSID あり／なし）の部分集団間で PK の解析結果は同様であり、差は認められなかった。ADA 及び中和抗体陽性であった被験者の割合は低く、エフガルチギモドの PK、PD、有効性及び安全性に対する明らかな影響は認められなかった。試験期間中に死亡は認められなかった。TEAE の発現割合はエフガルチギモド群とプラセボ群で同様であり、その重症度は概して軽度であった。発現割合の高かった（いずれかの治療群で 10%以上）TEAE の PT は、頭痛、上咽頭炎、悪心、下痢及び上気道感染であった。

2.7.6.4.2.8. 治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.3. すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の集計表

表 2.7.6.4-2　すべての TEAE

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
ANY TEAE	65 (77.4)	70 (84.3)

器官別大分類 **基本語**	**Efgartigimod** **(N=84)** **n (%)**	**Placebo** **(N=83)** **n (%)**
血液およびリンパ系障害	2 (2.4)	3 (3.6)
貧血	1 (1.2)	1 (1.2)
白血球増加症	0	1 (1.2)
リンパ節症	0	1 (1.2)
血小板増加症	1 (1.2)	0
心臓障害	2 (2.4)	4 (4.8)
狭心症	0	1 (1.2)
心房細動	0	2 (2.4)
チアノーゼ	1 (1.2)	0
僧帽弁逸脱	1 (1.2)	0
心筋虚血	0	1 (1.2)
頻脈	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	3 (3.6)	1 (1.2)
感音性難聴	1 (1.2)	0
聴覚過敏	1 (1.2)	0
耳鳴	0	1 (1.2)
回転性めまい	1 (1.2)	0
眼障害	7 (8.3)	4 (4.8)
眼瞼痙攣	2 (2.4)	1 (1.2)
白内障	1 (1.2)	1 (1.2)
複視	1 (1.2)	0
眼刺激	0	1 (1.2)
眼痛	1 (1.2)	0
眼瞼下垂	0	2 (2.4)
緑内障	0	1 (1.2)
流涙増加	0	1 (1.2)
眼部不快感	1 (1.2)	0
眼瞼腫脹	1 (1.2)	0
視力障害	2 (2.4)	0
胃腸障害	19 (22.6)	20 (24.1)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
腹痛	1 (1.2)	3 (3.6)
下腹部痛	0	1 (1.2)
上腹部痛	1 (1.2)	1 (1.2)
便秘	1 (1.2)	0
下痢	6 (7.1)	9 (10.8)
口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0
過敏性腸症候群	1 (1.2)	0
口唇障害	0	1 (1.2)
悪心	7 (8.3)	9 (10.8)
口内炎	0	1 (1.2)
埋伏歯	1 (1.2)	0
歯痛	1 (1.2)	1 (1.2)
嘔吐	2 (2.4)	2 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.5)	13 (15.7)
無力症	1 (1.2)	1 (1.2)
胸部不快感	1 (1.2)	1 (1.2)
胸痛	1 (1.2)	0
悪寒	1 (1.2)	1 (1.2)
疲労	3 (3.6)	2 (2.4)
歩行障害	0	1 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)	2 (2.4)
注入部位血管外漏出	0	1 (1.2)
注入部位血栓	0	1 (1.2)
注射部位疼痛	0	1 (1.2)
非心臓性胸痛	0	2 (2.4)
疼痛	2 (2.4)	0
発熱	1 (1.2)	2 (2.4)
治療用製品無効	0	1 (1.2)
肝胆道系障害	0	2 (2.4)
胆石症	0	1 (1.2)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
肝病変	0	1 (1.2)
脂肪肝	0	1 (1.2)
免疫系障害	2 (2.4)	0
季節性アレルギー	2 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	39 (46.4)	31 (37.3)
気管支炎	5 (6.0)	2 (2.4)
慢性副鼻腔炎	0	1 (1.2)
膀胱炎	0	2 (2.4)
耳感染	2 (2.4)	0
眼感染	0	1 (1.2)
胃腸炎	1 (1.2)	0
消化管感染	0	1 (1.2)
歯肉炎	1 (1.2)	0
インフルエンザ	3 (3.6)	3 (3.6)
爪床感染	1 (1.2)	0
上咽頭炎	10 (11.9)	15 (18.1)
口腔カンジダ症	0	1 (1.2)
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0
急性中耳炎	0	1 (1.2)
咽頭炎	1 (1.2)	0
肺炎	1 (1.2)	0
気道感染	0	1 (1.2)
鼻炎	0	1 (1.2)
ロタウイルス感染	1 (1.2)	0
副鼻腔炎	2 (2.4)	0
上気道感染	9 (10.7)	4 (4.8)
尿路感染	8 (9.5)	4 (4.8)
ウイルス性咽頭炎	1 (1.2)	0
ウイルス性気管炎	1 (1.2)	0
外陰腟真菌感染	1 (1.2)	0

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (11.9)	12 (14.5)
節足動物咬傷	0	1 (1.2)
節足動物刺傷	1 (1.2)	0
脳振盪	0	1 (1.2)
挫傷	3 (3.6)	2 (2.4)
転倒	2 (2.4)	1 (1.2)
関節損傷	0	1 (1.2)
靱帯捻挫	0	1 (1.2)
中毒	0	1 (1.2)
処置後下痢	1 (1.2)	0
処置によるめまい	0	1 (1.2)
処置による頭痛	4 (4.8)	1 (1.2)
処置による悪心	1 (1.2)	1 (1.2)
処置による疼痛	1 (1.2)	1 (1.2)
交通事故	0	1 (1.2)
皮膚擦過傷	2 (2.4)	0
皮膚裂傷	0	1 (1.2)
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.2)
皮下血腫	1 (1.2)	1 (1.2)
熱傷	1 (1.2)	0
臨床検査	2 (2.4)	4 (4.8)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.2)
心拍数増加	0	1 (1.2)
リンパ球数減少	1 (1.2)	0
好中球数減少	0	1 (1.2)
体重増加	1 (1.2)	0
白血球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	3 (3.6)	5 (6.0)
食欲減退	0	1 (1.2)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
高脂血症	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0
低カルシウム血症	0	1 (1.2)
低血糖	1 (1.2)	0
２型糖尿病	1 (1.2)	1 (1.2)
ビタミンＤ欠乏	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	17 (20.2)	18 (21.7)
関節痛	2 (2.4)	1 (1.2)
背部痛	4 (4.8)	4 (4.8)
側腹部痛	0	1 (1.2)
鼡径部痛	0	1 (1.2)
筋痙縮	1 (1.2)	2 (2.4)
筋緊張	1 (1.2)	0
筋力低下	1 (1.2)	0
筋骨格系胸痛	0	1 (1.2)
筋骨格痛	1 (1.2)	0
筋骨格硬直	1 (1.2)	1 (1.2)
筋肉痛	5 (6.0)	1 (1.2)
頚部痛	2 (2.4)	1 (1.2)
四肢痛	1 (1.2)	3 (3.6)
足底筋膜炎	0	1 (1.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.2)
脊椎靭帯骨化症	0	1 (1.2)
腱石灰化	0	1 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	1 (1.2)
基底細胞癌	0	1 (1.2)
直腸腺癌	1 (1.2)	0
神経系障害	29 (34.5)	32 (38.6)
味覚消失	1 (1.2)	0

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
健忘	0	1 (1.2)
平衡障害	1 (1.2)	0
浮動性めまい	3 (3.6)	5 (6.0)
顔面不全麻痺	1 (1.2)	0
頭痛	24 (28.6)	23 (27.7)
知覚過敏	1 (1.2)	0
感覚鈍麻	2 (2.4)	0
片頭痛	2 (2.4)	0
不随意性筋収縮	1 (1.2)	0
重症筋無力症	3 (3.6)	3 (3.6)
重症筋無力症クリーゼ	0	1 (1.2)
錯感覚	2 (2.4)	4 (4.8)
不全対麻痺	1 (1.2)	0
外傷後頭痛	0	1 (1.2)
下肢静止不能症候群	1 (1.2)	0
振戦	0	2 (2.4)
精神障害	2 (2.4)	4 (4.8)
異常な夢	0	1 (1.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (1.2)
不安障害	1 (1.2)	0
抑うつ気分	0	1 (1.2)
うつ病	1 (1.2)	0
不眠症	0	1 (1.2)
大うつ病	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	0	1 (1.2)
腎臓痛	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0
月経過多	1 (1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.3)	13 (15.7)
咳嗽	3 (3.6)	5 (6.0)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
呼吸困難	1 (1.2)	2 (2.4)
口腔咽頭痛	3 (3.6)	7 (8.4)
鼻漏	0	1 (1.2)
扁桃肥大	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (10.7)	8 (9.6)
冷汗	0	1 (1.2)
貨幣状湿疹	0	1 (1.2)
紅斑	1 (1.2)	1 (1.2)
爪の障害	1 (1.2)	0
そう痒症	2 (2.4)	1 (1.2)
発疹	2 (2.4)	2 (2.4)
紅斑性皮疹	0	1 (1.2)
斑状皮疹	1 (1.2)	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.2)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.2)
皮膚腫瘤	1 (1.2)	0
皮膚潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)
外科および内科処置	1 (1.2)	2 (2.4)
白内障手術	0	1 (1.2)
歯内療法	1 (1.2)	1 (1.2)
血管障害	7 (8.3)	6 (7.2)
血腫	1 (1.2)	0
ほてり	1 (1.2)	0
高血圧	3 (3.6)	6 (7.2)
起立性低血圧	1 (1.2)	0
静脈瘤	1 (1.2)	0

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;
TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).

表 2.7.6.4-3　すべての因果関係が否定できない TEAE

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
ANY TREATMENT-RELATED TEAE	26 (31.0)	22 (26.5)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	0
血小板増加症	1 (1.2)	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	0
聴覚過敏	1 (1.2)	0
眼障害	3 (3.6)	1 (1.2)
眼瞼痙攣	2 (2.4)	0
眼刺激	0	1 (1.2)
眼瞼下垂	0	1 (1.2)
流涙増加	0	1 (1.2)
眼瞼腫脹	1 (1.2)	0
胃腸障害	4 (4.8)	7 (8.4)
腹痛	1 (1.2)	2 (2.4)
上腹部痛	0	1 (1.2)
下痢	1 (1.2)	1 (1.2)
口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0
口唇障害	0	1 (1.2)
悪心	3 (3.6)	5 (6.0)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.6)	2 (2.4)
無力症	0	1 (1.2)
疲労	2 (2.4)	0
注射部位疼痛	0	1 (1.2)
疼痛	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	3 (3.6)	1 (1.2)
慢性副鼻腔炎	0	1 (1.2)
インフルエンザ	1 (1.2)	0
爪床感染	1 (1.2)	0
上咽頭炎	0	1 (1.2)

器官別大分類 **基本語**	**Efgartigimod** **(N=84)** **n (%)**	**Placebo** **(N=83)** **n (%)**
咽頭炎	1 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (7.1)	2 (2.4)
処置後下痢	1 (1.2)	0
処置によるめまい	0	1 (1.2)
処置による頭痛	4 (4.8)	1 (1.2)
処置による悪心	1 (1.2)	1 (1.2)
処置による疼痛	1 (1.2)	0
臨床検査	1 (1.2)	0
リンパ球数減少	1 (1.2)	0
白血球数減少	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.6)	2 (2.4)
筋痙縮	0	1 (1.2)
筋緊張	1 (1.2)	0
筋力低下	1 (1.2)	0
筋骨格痛	1 (1.2)	0
頚部痛	1 (1.2)	1 (1.2)
神経系障害	14 (16.7)	12 (14.5)
健忘	0	1 (1.2)
浮動性めまい	1 (1.2)	3 (3.6)
頭痛	10 (11.9)	10 (12.0)
知覚過敏	1 (1.2)	0
感覚鈍麻	2 (2.4)	0
片頭痛	1 (1.2)	0
錯感覚	0	1 (1.2)
精神障害	0	1 (1.2)
異常な夢	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2)
鼻漏	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	3 (3.6)
冷汗	0	1 (1.2)

器官別大分類 基本語	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n (%)
紅斑	1 (1.2)	0
そう痒症	1 (1.2)	0
発疹	0	1 (1.2)
紅斑性皮疹	0	1 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.2)
血管障害	1 (1.2)	1 (1.2)
高血圧	1 (1.2)	1 (1.2)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1704 CSR, Section 14.3, Table 14.3.1.7.2.
n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 23.0 (March 2020).
Treatment relatedness for AEs has been categorized as follows: Treatment-related: related, probably related, possibly related, or missing; Not treatment-related: not related, unlikely related, or not applicable.

2.7.6.5.　第 III 相試験　ARGX-113-1705 試験（中間報告）（評価資料、国際共同）_Module 5.3.5.2

Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 1（中間解析 1）及び Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR-IA 2（中間解析 2）

本試験は実施中であり、これまでに 2 回の中間解析を実施した。

本項では、試験の概要、安全性の結果及び有効性の結果は 2 回目の中間解析（中間解析 2）に基づいて記載し、薬力学及び免疫原性の結果は 1 回目の中間解析（中間解析 1）に基づいて記載する。

2.7.6.5.1.　試験の概要

2.7.6.5.1.1.　試験タイトル

全身性筋力低下を有する重症筋無力症患者を対象に、エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 III 相、長期、単群、非盲検、多施設共同、ARGX-113-1704 試験からの継続投与試験

2.7.6.5.1.2.　開発相

第 III 相

2.7.6.5.1.3.　治験実施施設

51 施設（国際共同試験）

14 ヵ国 38 施設で、1 名以上の被験者が先行試験である ARGX-113-1704 試験から本継続投与試験に移行し、中間解析 1 及び中間解析 2 の安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.5.1.4.　試験期間

2019 年 3 月 1 日（最初の被験者の組み入れ日）～2020 年 10 月 8 日（CSR のための中間解析 2 のデータカットオフ日）（試験継続中）

2.7.6.5.1.5.　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.5.1.6.　目的

主要目的：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者で、エフガルチギモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する（パート A 及びパート B）

副次目的：

- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）で、エフガルチギモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する（パート A 及びパート B）

探索的目的：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者で、MG-ADL 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A のみ）

- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象として、MG-ADL 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A のみ）
- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象として、QMG 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A のみ）
- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象として、QMG 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A のみ）

以下のその他の目的は中間解析 1 で解析を実施したが、中間解析 2 では解析を実施していない：

- エフガルチギモドの PD［総 IgG、IgG サブタイプ、自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）］に対する効果を評価する（パート A のみ）
- エフガルチギモドの免疫原性を評価する（パート A 及びパート B）

2.7.6.5.1.7. 試験方法

第 1 回中間報告は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに本試験に移行した被験者の 2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日までに得られた試験データを用いて実施した中間解析 1 に基づき、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に総括報告書を作成した。

第 2 回中間報告は、2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日とし、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータベースロックした試験データを用いて実施した中間解析 2 に基づき、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に総括報告書を作成した。

PD データについては 2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で新たなデータは得られていなかったため、本概要には中間解析 1 の 2020 年 4 月 6 日をデータカットオフ日とした PD 解析結果を記載する。

被験者集団には、先行試験である ARGX-113-1704 試験を完了した被験者、又は ARGX-113-1704 試験で再治療サイクル開始要件に合致したが同試験の治療サイクル中に投与を完了できない被験者が含まれた。

ARGX-113-1704 試験の用法・用量に従い、治験薬投与期にエフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、計 4 回、1 時間かけて静脈内投与した。4 回目の投与終了時に、”治験薬投与期”間観察期が開始され、安全性及び有効性についてモニタリングを行った。次のサイクルの治験薬投与は臨床効果に基づいて決定した。解析に際しては、治験薬投与期及びそれに伴う”治験薬投与期”間観察期を合わせて「サイクル」とした（すなわち、サイクル= 治験薬投与期+ “治験薬投与期” 間観察期）。

2.7.6.5.1.8. 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：先行試験の ARGX-113-1704 試験に登録された 167 名

解析時：データカットオフ日の 2020 年 10 月 8 日時点で、151 名が本試験に登録され、139 名が非盲検下でエフガルチギモドの投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.5.1.9. 診断及び主な選択基準

- 試験の要件を理解し、文書による同意説明文書を提出し、治験実施計画書の手順を遵守できること。
- ARGX-113-1704 試験に参加した被験者で本試験に移行するための適格性基準に合致していること：

- ARGX-113-1704 試験の試験終了時である Day 182 まで試験を継続した被験者。
- ARGX-113-1704 試験で再治療サイクル開始要件に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない被験者は、直ちに本試験に移行してエフガルチギモドによる治療を受けられることとした。
- ARGX-113-1704 試験期間中に、妊娠、レスキュー療法、又は SAE 以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した被験者は、本試験に移行できることとした。
- ARGX-113-1704 試験で割り付けられた治療を一時中断した被験者には、本試験に移行できることとした。

• 試験参加前に gMG に対する治療を一定の用量で継続している被験者。gMG に対する治療は、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）に限定した。

2.7.6.5.1.10. 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

- エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、計 4 回、1 時間かけて静脈内投与する
- 臨床効果に基づいて再治療を決定する。

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.7.6.5.1.11. 対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

該当せず。

2.7.6.5.1.12. 試験期間及び投与期間

試験期間は、パート A は 1 年、パート B は最長 2 年とし、合計で最長 3 年とした。

2.7.6.5.1.13. 評価基準・評価項目

有効性：探索的有効性評価項目は、以下の 2 種類の評価尺度を用いて、その変化量により疾患の重症度を評価した：MG-ADL 総スコア（パート A 及び B）及び QMG 総スコア（パート A のみ）。MG-ADL は、MG 症状の重症度をモニタリングし、治療効果を評価する、バリデートされた評価尺度である。MG-ADL の 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。また、QMG も、MG の疾患の重症度指標としてバリデートされた評価尺度である。被験者が報告した症状に基づく MG-ADL 総スコアとは対照的に、QMG 総スコアは、治験責任医師の評価に基づいて、疾患の症状／徴候を定量的に評価するものである。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。

安全性：安全性の評価項目は、TEAE、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、ECG（パート A のみ）及び自殺傾向の評価（パート A のみ）とした。

2.7.6.5.1.14. 統計手法

本試験の主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目は以下のとおりであった。

主要評価項目：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に全試験期間にわたる、AE、SAE の発現割合及び重症度、バイタルサイン、ECG、臨床検査評価（パート A 及びパート B）

副次評価項目：

- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に全試験期間にわたる、AE、SAE の発現割合及び重症度、バイタルサイン、ECG、臨床検査評価（パート A 及びパート B）

探索的評価項目：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象として、初回サイクルの治験薬投与期のベースライン値及びその後の当該サイクルのベースライン値と比較した MG-ADL 総スコアの変化量（パート A のみ）
- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象として、初回サイクルの治験薬投与期のベースライン値及びその後の当該サイクルのベースライン値と比較した MG-ADL 総スコアの変化量（パート A のみ）
- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象として、初回サイクルの治験薬投与期のベースライン値及びその後の当該サイクルのベースライン値と比較した QMG 総スコアの変化量（パート A のみ）
- 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象として、初回サイクルの治験薬投与期のベースライン値及びその後の当該サイクルのベースライン値と比較した QMG 総スコアの変化量（パート A のみ）

中間解析 1 でのみで評価したその他の評価項目：

- エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートを対象として、初回サイクルの治験薬投与期のベースライン値及びその後の当該サイクルのベースライン値と比較した、総 IgG 濃度、IgG サブタイプの変化率（パート A のみ）
- エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートを対象として、初回サイクルの治験薬投与期のベースライン値及びその後の当該サイクルのベースライン値と比較した、自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体）の変化率（パート A のみ）
- エフガルチギモドに対する ADA（パート A 及びパート B）

主要評価項目及び副次評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量により要約した。すべての二値変数については、サイクル別及び全期間で頻度表を作成した。連続データは、絶対値及びベースラインからの変化量について要約統計量を示した。

探索的評価項目についても記述統計量により要約した。連続データについては、絶対値、ベースラインからの変化量、又はサイクルベースラインからの変化量について要約統計量を示した。

2.7.6.5.2.　試験の結果

2.7.6.5.2.1. 被験者集団

先行する二重盲検プラセボ対照第 III 相 ARGX-113-1704 試験に登録された被験者 167 名のうち、中間解析 1（2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日時点）では、135 名が本試験に移行し、125 名が非盲検でエフガルチギモドの投与を 1 回以上受けた。中間解析 2（2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点）では、151 名が本試験に移行し、139 名が非盲検でエフガルチギモドの投与を 1 回以上受けた。

本試験では、先行の ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドを投与された被験者をエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートと表示し、ARGX-113-1704 試験でプラセボを投与された被験者をプラセボーエフガルチギモドコホートと表示した。両コホートを合わせて、全エフガルチギモドコホートと表示した。中間解析 1（2020 年 4 月 6 日のデータカットオフ日時点）では、全エフガルチギモドコホート 125 名中、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 62 名、プラセボーエフガルチギモドコホートは 63 名で、93 名は抗 AChR 抗体陽性、32 名は抗 AChR 抗体陰性であった。中間解析 2（2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点）では、全エフガルチギモドコホート 139 名中、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート 73 名、プラセボーエフガルチギモドコホートは 66 名で、118 名（84.9%）の被験者が本試験を継続しており、その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 63 名（86.3%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 55 名（83.3%）であった。139 名の全被験者のうち、106 名は抗 AChR 抗体陽性、33 名は抗 AChR 抗体陰性であった。

2.7.6.5.2.2. 有効性の結果

- 抗 AChR 抗体陽性被験者で Week 3 の MG-ADL 総スコアの、各サイクルのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、Cycle 1 で−5.1（0.34）点、Cycle 2 で−5.4（0.38）点、Cycle 3 で−5.5（0.40）点、Cycle 4 で−6.3（0.51）点、Cycle 5 で−6.1（0.53）点、Cycle 6 で−7.1（0.92）点、Cycle 7 で−8.9（1.19）点であった。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者では、すべてのサイクルについて、各サイクルのベースラインから 2 点以上の MG-ADL 総スコアの改善が 90%を超える被験者で認められ、また各サイクルのベースラインから 5 点以上の MG-ADL 総スコアの改善が 50%を超える被験者で認められた。
  - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者でも同様の結果であった。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 6 サイクルでの、MG-ADL 総スコアの各サイクルのベースラインからの変化量の平均値は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートのほうが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。
  - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全被験者でも同様の結果であった。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者で Week 3 の QMG 総スコアの、各サイクルのベースラインからの変化量の平均値（SE）は、Cycle 1 で−4.7（0.41）点、Cycle 2 で−5.4（0.43）点、Cycle 3 で−4.5（0.54）点、Cycle 4 で−4.5（0.64）点、Cycle 5 で−4.2（0.68）点、Cycle 6 で−6.3（1.15）点、Cycle 7 で−5.9（1.21）点であった。
- 抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 6 サイクルでの、QMG 総スコアの各サイクルのベースラインからの変化量の平均値は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートのほうが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。
  - 全被験者においても同様の結果であった。

表 2.7.6.5-1　各サイクルでのベースラインから Week 3 までの MG-ADL 総スコアの変化量

MG-ADL 総スコア		抗 AChR 抗体陽性被験者		抗 AChR 抗体陰性被験者		全被験者	
		被験者数	平均値（標準誤差）	被験者数	平均値（標準誤差）	被験者数	平均値（標準誤差）
Cycle 1	ベースライン	106	9.7 (0.29)	33	10.8 (0.59)	139	9.9 (0.27)
	Week 3	103	-5.1 (0.34)	33	-5.4 (0.76)	136	-5.1 (0.32)
Cycle 2	ベースライン	95	9.8 (0.33)	30	11.3 (0.58)	125	10.2 (0.29)
	Week 3	92	-5.4 (0.38)	28	-5.3 (0.72)	120	-5.4 (0.33)
Cycle 3	ベースライン	82	10.1 (0.38)	24	11.3 (0.64)	106	10.3 (0.33)
	Week 3	78	-5.5 (0.40)	21	-5.4 (0.88)	99	-5.4 (0.37)
Cycle 4	ベースライン	63	10.7 (0.46)	18	11.3 (0.80)	81	10.9 (0.40)
	Week 3	60	-6.3 (0.51)	17	-5.6 (1.00)	77	-6.1 (0.45)
Cycle 5	ベースライン	47	10.6 (0.53)	15	11.3 (0.80)	62	10.7 (0.44)
	Week 3	42	-6.1 (0.53)	15	-6.3 (0.96)	57	-6.1 (0.46)
Cycle 6	ベースライン	24	10.5 (0.72)	13	10.5 (0.85)	37	10.5 (0.55)
	Week 3	18	-7.1 (0.92)	9	-5.0 (1.13)	27	-6.4 (0.73)
Cycle 7	ベースライン	11	12.6 (1.03)	6	13.2 (0.98)	17	12.8 (0.73)
	Week 3	10	-8.9 (1.19)	4	-7.0 (1.96)	14	-8.4 (1.00)

表 2.7.6.5-2　各サイクルでのベースラインから Week 3 までの QMG 総スコアの変化量

QMG 総スコア		抗 AChR 抗体陽性被験者		抗 AChR 抗体陰性被験者		全被験者	
		被験者数	平均値（標準誤差）	被験者数	平均値（標準誤差）	被験者数	平均値（標準誤差）
Cycle 1	ベースライン	106	15.6 (0.54)	33	16.1 (1.00)	139	15.7 (0.47)
	Week 3	100	-4.7 (0.41)	33	-5.2 (0.74)	133	-4.8 (0.36)
Cycle 2	ベースライン	95	16.3 (0.59)	30	16.2 (1.01)	125	16.3 (0.50)
	Week 3	86	-5.4 (0.43)	25	-3.8 (0.74)	111	-5.0 (0.38)
Cycle 3	ベースライン	79	15.7 (0.65)	24	16.5 (0.90)	103	15.9 (0.54)
	Week 3	67	-4.5 (0.54)	20	-5.7 (1.03)	87	-4.8 (0.48)
Cycle 4	ベースライン	57	15.7 (0.79)	17	15.4 (1.66)	74	15.6 (0.71)
	Week 3	48	-4.5 (0.64)	11	-4.8 (1.00)	59	-4.6 (0.55)
Cycle 5	ベースライン	39	16.6 (0.90)	12	16.2 (1.18)	51	16.5 (0.74)
	Week 3	31	-4.2 (0.68)	10	-4.6 (1.10)	41	-4.3 (0.57)
Cycle 6	ベースライン	20	16.9 (1.25)	10	17.1 (1.59)	30	16.9 (0.97)
	Week 3	13	-6.3 (1.15)	5	-5.4 (1.96)	18	-6.1 (0.97)

QMG 総スコア		抗 AChR 抗体陽性被験者		抗 AChR 抗体陰性被験者		全被験者	
		被験者数	平均値（標準誤差）	被験者数	平均値（標準誤差）	被験者数	平均値（標準誤差）
Cycle 7	ベースライン	11	19.1 (1.44)	5	20.2 (1.46)	16	19.4 (1.07)
	Week 3	9	-5.9 (1.21)	3	-7.7 (2.19)	12	-6.3 (1.03)

2.7.6.5.2.3. 薬力学及び免疫原性の結果

全エフガルチギモドコホートの Cycle 1 期間中の総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率は Week 3 に最大となり、抗 AChR 抗体陽性被験者では 55.7%、抗 AChR 抗体陰性被験者では 60.1%の減少が認められた。総 IgG 濃度の減少の程度はコホート間及びサイクル間で同様であった。

全体として、ADA 陰性（ADA が検出されなかった又はエフガルチギモド投与によらない ADA）の被験者は 118 名（96.7%）で、ADA 陽性（エフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性又は抗体価の上昇を伴う ADA）の被験者 4 名（3.3%）はいずれもプラセボーエフガルチギモドコホートの被験者であった。ADA 陽性の被験者のうち、3 名（2.5%）はエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性の被験者で、1 名（0.8%）はエフガルチギモド投与に伴う抗体価の上昇を伴う ADA 陽性の被験者であった。治験薬投与後に中和抗体陽性であった被験者はいなかった。

2.7.6.5.2.4. 安全性の結果

すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE をそれぞれ表 2.7.6.5-3 及び表 2.7.6.5-4 に示す。重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、並びに CTCAE Grade 3 以上の特に注目すべき TEAE（AESI）及び infusion-related reaction（IRR）の叙述は Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR, Section 14.3.6 に記載した。

- エフガルチギモド 10 mg/kg、7 日に 1 回、計 4 回を 1 サイクルとした静脈内投与の忍容性は高く、良好な安全性プロファイルを有していた。
- 2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ時点で完了していたサイクル数は最大で 8 サイクルである。各サイクルの投与を受けた被験者数は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートで同程度であった。
- サイクル期間の中央値は、Cycle 1 で 64.0 日、Cycle 2 で 57.0 日、Cycle 3 で 51.0 日、Cycle 4 で 51.0 日、Cycle 5 で 54.0 日、Cycle 6 で 50.0 日、Cycle 7 で 50.0 日、Cycle 8 で 53.5 日であった。サイクル期間は抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者で同程度であった。
- 全試験期間の平均値（SD）は 276.1（82.83）日で、観察期間は 105.14 被験者・年であった。試験期間の中央値（最小値, 最大値）は 263.0（50, 470）日であった。
- フォローアップ期間を含めた治療期間は、6 ヵ月未満が 16 名（11.5%）、6 ヵ月以上 12 ヵ月未満が 91 名（65.5%）、12 ヵ月以上 18 ヵ月未満が 32 名（23.0%）であった。
- 全エフガルチギモドコホートで、97 名（69.8%）の被験者に TEAE が認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 49 名（67.1%）、プラセ

ボーエフガルチギモドコホートで 48 名（72.7%）であった。発現割合の高かった（いずれかの治療群で 10%以上）TEAE（PT）は、頭痛、上咽頭炎、及び下痢であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 36 名（25.9%）で報告され、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 20 名（27.4%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 16 名（24.2%）であった。発現割合の高かった因果関係が否定できない TEAE（PT）は、頭痛で 12 名（8.6%）に認められたが、その他の事象は全エフガルチギモドコホートでの発現割合が 3 名（2.2%）以下であった。

- Grade 3 以上の TEAE は、23 名（16.5%）に認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 14 名（19.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 9 名（13.6%）であった。いずれかのコホートで 2 名以上に報告された CTCAE Grade 3 以上の TEAE（PT）は、COVID-19、頭痛及び重症筋無力症であった。
- 死亡に至る TEAE が 4 名で報告された。いずれの事象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。
- 1 件以上の重篤な TEAE は全エフガルチギモドコホートで 17 名（12.2%）に認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 11 名（15.1%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 6 名（9.1%）であった。いずれの重篤な TEAE 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。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は、全エフガルチギモドコホートの 7 名（5.0%）で報告された。内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 6 名（8.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 1 名（1.5%）であった。
- AESI と定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、全エフガルチギモドコホートで 56 名（40.3%）に報告され、内訳は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートで 28 名（38.4%）、プラセボーエフガルチギモドコホートで 28 名（42.4%）であった。
  - 3 名以上で報告された AESI は、上咽頭炎、尿路感染、上気道感染、帯状疱疹、気道感染、口腔ヘルペス、膀胱炎、及び気管支炎であった。
  - AESI の大部分は軽度又は中等度であった。CTCAE Grade 3 以上の高度の AESI は全エフガルチギモドコホートで 7 名（5.0%）に 8 件報告され、COVID-19（2 名）、COVID-19 肺炎、赤痢、インフルエンザ、レンサ球菌性咽頭炎、大腸菌性肺炎、及び肺炎であった。同一被験者で発現したインフルエンザ及びレンサ球菌性咽頭炎を除き、これらの事象はいずれも重篤であった。
  - AESI の種類及び発現割合は、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程度であり、AESI の発現割合にサイクル間で明らかな差異は認められなかった。
- IRR の発現割合は低かった。PT レベルでは、過敏症及びアナフィラキシー反応は報告されていない。
- 血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の発現割合は低く、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- バイタルサインパラメータ（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）の顕著なベースラインからの変化はなく、コホート間で差は認められなかった。

- ECG 異常の発現割合は低く、これらはコホート間で同様であった。

2.7.6.5.2.5. 結論

ARGX-113-1705 試験の中間解析 2 の結果から、エフガルチギモド 10 mg/kg、7 日に 1 回、計 4 回の静脈内投与を 1 サイクルとして複数サイクルを繰り返し投与したとき良好な忍容性が示された。エフガルチギモド投与に伴う安全性シグナルの経時的な増加は認められなかった。

薬力学的作用として、総 IgG 濃度の減少は各サイクルで繰り返し認められた。抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者、並びに全被験者において、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアに CMI が認められた。

2.7.6.5.2.6. 治験総括報告書の報告日

第 1 回中間報告：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

第 2 回中間報告：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.5.3.　すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表

表 2.7.6.5-3　すべての TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod		Placebo-Efgartigimod		Total Efgartigimod	
	(N=73)		(N=66)		(N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 ANY TEAE	49(67.1)	215	48(72.7)	240	97(69.8)	455
血液およびリンパ系障害	5(6.8)	5	2(3.0)	2	7(5.0)	7
貧血	3(4.1)	3	0		3(2.2)	3
凝血異常	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
リンパ節症	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
リンパ球減少症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
小球性貧血	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
心臓障害	3(4.1)	7	3(4.5)	5	6(4.3)	12
急性心筋梗塞	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
徐脈	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
心不全	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
うっ血性心不全	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
高血圧性心疾患	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
僧帽弁疾患	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
動悸	0		1(1.5)	2	1(0.7)	2

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
心膜炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
頻脈	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
三尖弁疾患	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
耳および迷路障害	2(2.7)	3	1(1.5)	1	3(2.2)	4
難聴	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
耳鳴	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
回転性めまい	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
眼障害	0		1(1.5)	4	1(0.7)	4
眼瞼下垂	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
瞬目痙攣	0		1(1.5)	2	1(0.7)	2
網膜剥離	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
胃腸障害	12(16.4)	24	13(19.7)	26	25(18.0)	50
腹部不快感	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
腹部膨満	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
腹痛	1(1.4)	2	0		1(0.7)	2
上腹部痛	1(1.4)	1	2(3.0)	3	3(2.2)	4
便秘	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
齲歯	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
下痢	2(2.7)	2	7(10.6)	9	9(6.5)	11
腸膀胱瘻	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
変色便	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
胃食道逆流性疾患	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血便排泄	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
過敏性腸症候群	1(1.4)	2	0		1(0.7)	2
大腸ポリープ	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
悪心	4(5.5)	7	2(3.0)	2	6(4.3)	9
舌変色	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
歯痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
臍ヘルニア	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
嘔吐	3(4.1)	3	3(4.5)	6	6(4.3)	9
一般・全身障害および投与部位の状態	6(8.2)	10	10(15.2)	14	16(11.5)	24
無力症	1(1.4)	1	3(4.5)	4	4(2.9)	5
カテーテル留置部位血栓症	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
悪寒	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
嚢胞	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
死亡	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
疲労	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
熱感	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
インフルエンザ様疾患	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
注射部位内出血	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
末梢性浮腫	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
疼痛	1(1.4)	1	1(1.5)	2	2(1.4)	3
発熱	2(2.7)	2	2(3.0)	2	4(2.9)	4
異物感	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
肝胆道系障害	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
胆石症	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
免疫系障害	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
食物アレルギー	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
感染症および寄生虫症	28(38.4)	49	28(42.4)	40	56(40.3)	89
無症候性細菌尿	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
細菌尿	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
体部白癬	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
気管支炎	3(4.1)	4	0		3(2.2)	4
結膜炎	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
膀胱炎	1(1.4)	1	2(3.0)	2	3(2.2)	3
赤痢	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
真菌感染	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
胃腸炎	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
ウイルス性胃腸炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
ヘリコバクター感染	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
帯状疱疹	3(4.1)	3	1(1.5)	1	4(2.9)	4
麦粒腫	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
インフルエンザ	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
乳腺炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
上咽頭炎	5(6.8)	7	8(12.1)	10	13(9.4)	17
口腔カンジダ症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
口腔ヘルペス	3(4.1)	3	0		3(2.2)	3
中咽頭カンジダ症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
咽頭炎	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
レンサ球菌性咽頭炎	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
肺炎	0		2(3.0)	2	2(1.4)	2
大腸菌性肺炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
気道感染	1(1.4)	1	2(3.0)	2	3(2.2)	3
ウイルス性気道感染	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
鼻炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
皮膚感染	0		1(1.5)	2	1(0.7)	2
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
癜風	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
扁桃炎	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
上気道感染	2(2.7)	2	3(4.5)	4	5(3.6)	6
尿路感染	4(5.5)	7	3(4.5)	3	7(5.0)	10
ウイルス感染	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
ウイルス性上気道感染	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
傷害、中毒および処置合併症	7(9.6)	9	6(9.1)	7	13(9.4)	16
アレルギー性輸血反応	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
胸部損傷	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
挫傷	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
角膜擦過傷	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
転倒	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
足骨折	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
注入に伴う反応	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
靭帯捻挫	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
四肢損傷	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
肉離れ	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
処置後下痢	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
処置による頭痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
処置による疼痛	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
皮膚擦過傷	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
脊椎圧迫骨折	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
臨床検査	4(5.5)	6	7(10.6)	31	11(7.9)	37

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血中アルブミン増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
血中クレアチニン増加	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血中免疫グロブリンG減少	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
血中鉄減少	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
心カテーテル検査	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
ヘモグロビン減少	0		2(3.0)	3	2(1.4)	3
リンパ球数減少	1(1.4)	1	1(1.5)	3	2(1.4)	4
単球数増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
骨髄球存在	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
好中球数減少	0		1(1.5)	4	1(0.7)	4
好中球数増加	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
血小板数減少	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
尿中蛋白陽性	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
血清フェリチン減少	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
トランスフェリン増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
体重増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
白血球数減少	0		1(1.5)	6	1(0.7)	6
白血球数増加	0		1(1.5)	4	1(0.7)	4
代謝および栄養障害	2(2.7)	3	1(1.5)	1	3(2.2)	4
食欲減退	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
高血糖	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
２型糖尿病	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	10(13.7)	14	10(15.2)	14	20(14.4)	28
関節痛	3(4.1)	3	3(4.5)	3	6(4.3)	6
関節炎	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
背部痛	3(4.1)	3	1(1.5)	1	4(2.9)	4
椎間板突出	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
関節硬直	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
筋痙縮	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
筋攣縮	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
筋力低下	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
筋肉痛	2(2.7)	3	1(1.5)	2	3(2.2)	5
頚部痛	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
四肢痛	1(1.4)	1	3(4.5)	4	4(2.9)	5
脊椎痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(2.7)	3	2(3.0)	2	4(2.9)	5
肺の悪性新生物	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
膵癌	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
前立腺癌	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
扁平上皮癌	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
外陰部扁平上皮癌	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
神経系障害	20(27.4)	46	21(31.8)	63	41(29.5)	109
平衡障害	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
脳浮腫	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
手根管症候群	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
浮動性めまい	4(5.5)	5	1(1.5)	1	5(3.6)	6
味覚不全	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
脳症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
頭痛	11(15.1)	26	18(27.3)	35	29(20.9)	61

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
感覚鈍麻	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
片頭痛	3(4.1)	4	1(1.5)	1	4(2.9)	5
前兆を伴う片頭痛	0		1(1.5)	6	1(0.7)	6
前兆を伴わない片頭痛	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
重症筋無力症	3(4.1)	3	1(1.5)	1	4(2.9)	4
重症筋無力症クリーゼ	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
錯感覚	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
ヘルペス後神経痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
傾眠	1(1.4)	1	1(1.5)	13	2(1.4)	14
昏迷	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
精神障害	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
不安	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
易刺激性	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
腎および尿路障害	2(2.7)	2	2(3.0)	2	4(2.9)	4
膀胱頚部閉塞	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
慢性腎臓病	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
非感染性膀胱炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
腎結石症	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
生殖系および乳房障害	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
不正子宮出血	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
外陰腟そう痒症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(8.2)	12	7(10.6)	8	13(9.4)	20
急性呼吸窮迫症候群	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
急性呼吸不全	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
慢性気管支炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
咳嗽	2(2.7)	2	1(1.5)	1	3(2.2)	3
呼吸困難	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
口腔咽頭不快感	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
口腔咽頭痛	1(1.4)	1	4(6.1)	4	5(3.6)	5
咽頭の炎症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
胸水	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
誤嚥性肺炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
副鼻腔うっ血	0		2(3.0)	2	2(1.4)	2
皮膚および皮下組織障害	7(9.6)	9	7(10.6)	11	14(10.1)	20

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
ざ瘡	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
皮膚炎	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
接触皮膚炎	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
湿疹	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
紅斑	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
発疹	3(4.1)	3	2(3.0)	5	5(3.6)	8
斑状皮疹	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
斑状丘疹状皮疹	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
酒さ	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
皮膚刺激	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
皮膚潰瘍	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
社会環境	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
性的にアクティブ	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
外科および内科処置	3(4.1)	3	2(3.0)	2	5(3.6)	5
癌手術	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
気管内挿管	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
抜歯	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
歯修復	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
血管障害	5(6.8)	6	3(4.5)	4	8(5.8)	10
本態性高血圧症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
高血圧	2(2.7)	3	2(3.0)	3	4(2.9)	6
低血圧	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
ショック	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血管痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR, Section 14, Table 14.3.1.2
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 23.0 (March 2020).

表 2.7.6.5-4　すべての因果関係が否定できない TEAE（Safety Analysis Set）

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 ANY TREATMENT-RELATED TEAE	20(27.4)	51	16(24.2)	78	36(25.9)	129
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
リンパ節症	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
リンパ球減少症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
耳および迷路障害	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
回転性めまい	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
胃腸障害	2(2.7)	4	3(4.5)	8	5(3.6)	12
下痢	0		1(1.5)	2	1(0.7)	2
悪心	2(2.7)	3	1(1.5)	1	3(2.2)	4
嘔吐	1(1.4)	1	2(3.0)	5	3(2.2)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	2(2.7)	2	4(6.1)	4	6(4.3)	6
無力症	0		2(3.0)	2	2(1.4)	2
悪寒	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
疲労	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
熱感	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
免疫系障害	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
食物アレルギー	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
感染症および寄生虫症	4(5.5)	5	2(3.0)	2	6(4.3)	7
気管支炎	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
帯状疱疹	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
インフルエンザ	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
上咽頭炎	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
口腔ヘルペス	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(2.7)	2	1(1.5)	1	3(2.2)	3
注入に伴う反応	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
処置後下痢	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
処置による頭痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
臨床検査	4(5.5)	6	5(7.6)	28	9(6.5)	34
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血中アルブミン増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
血中クレアチニン増加	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血中免疫グロブリンG減少	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
血中鉄減少	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
ヘモグロビン減少	0		2(3.0)	3	2(1.4)	3
リンパ球数減少	1(1.4)	1	1(1.5)	3	2(1.4)	4
好中球数減少	0		1(1.5)	4	1(0.7)	4
好中球数増加	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
血小板数減少	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
尿中蛋白陽性	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
血清フェリチン減少	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
トランスフェリン増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
体重増加	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
白血球数減少	0		1(1.5)	6	1(0.7)	6
白血球数増加	0		1(1.5)	4	1(0.7)	4
筋骨格系および結合組織障害	3(4.1)	4	0		3(2.2)	4
関節痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
筋攣縮	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
筋肉痛	1(1.4)	2	0		1(0.7)	2
神経系障害	10(13.7)	20	7(10.6)	25	17(12.2)	45
浮動性めまい	2(2.7)	2	0		2(1.4)	2
味覚不全	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
頭痛	7(9.6)	16	5(7.6)	10	12(8.6)	26
片頭痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
錯感覚	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1

器官別大分類	Efgartigimod-Efgartigimod (N=73)		Placebo-Efgartigimod (N=66)		Total Efgartigimod (N=139)	
基本語	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
傾眠	1(1.4)	1	1(1.5)	13	2(1.4)	14
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.7)	3	1(1.5)	1	3(2.2)	4
呼吸困難	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
口腔咽頭不快感	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
咽頭の炎症	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
副鼻腔うっ血	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	3(4.1)	3	2(3.0)	6	5(3.6)	9
紅斑	0		1(1.5)	1	1(0.7)	1
発疹	2(2.7)	2	1(1.5)	4	3(2.2)	6
斑状丘疹状皮疹	1(1.4)	1	1(1.5)	1	2(1.4)	2
血管障害	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1
血管痛	1(1.4)	1	0		1(0.7)	1

Source: Module 5.3.5.2, ARGX-113-1705 CSR, Section 14, Table 14.3.1.6
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients for whom the observation was reported; N=number of patients in the analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA Version 23.0 (March 2020).
Treatment relatedness for AEs has been categorized as follows: Treatment-related: related, probably related, possibly related, or missing; Not treatment-related: not related, unlikely related, or not applicable.

2.7.6.6.　その他の臨床試験　ARGX-113-1603 試験（参考資料、海外）_Module 5.3.5.4

Module 5.3.5.4, ARGX-113-1603 CSR

2.7.6.6.1.　試験の概要

2.7.6.6.1.1. 試験タイトル

一次性免疫性血小板減少症患者を対象にエフガルチギモドの安全性、有効性、薬物動態を評価する第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験及びその後の非盲検投与期

2.7.6.6.1.2. 開発相

第 II 相

2.7.6.6.1.3. 治験実施施設

二重盲検比較期に 1 名以上の被験者をランダム化した施設として、8 ヵ国（ベルギー、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、ポーランド、スペイン、ウクライナ及び英国）の 19 施設

非盲検投与期に 1 名以上の被験者を登録した施設として、5 ヵ国（チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド、スペイン及びウクライナ）の 9 施設

2.7.6.6.1.4. 試験期間

2017 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ日）～2019 年 4 月 9 日（最終被験者の最終来院日）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の非盲検投与期開始日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終のデータベースロック日）

2.7.6.6.1.5. 公表文献（参考資料）

なし

2.7.6.6.1.6. 目的

主要目的：

- エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価する（短期及び長期）。
- エフガルチギモドを繰り返し使用したときの安全性を評価する。

副次目的：

- 初回奏効（血小板数が 30×10^9/L 以上又はベースライン値の 2 倍以上に改善し、かつ出血症状が認められない）を示した被験者を評価する。
- 以下に対する、エフガルチギモドの臨床効果（短期及び長期）を評価する：
  - 血小板数
  - 救援療法の実施
  - 出血イベント
- エフガルチギモドの反復投与の有効性を評価する。

- QOL*に対するエフガルチギモドの効果を評価する。
- エフガルチギモドの PK を評価する*。
- エフガルチギモドの PD 効果を評価する*。
- エフガルチギモドの免疫原性を評価する*。
- 延長フォローアップ期間について：

  投与期間中に再発しなかったすべての被験者を対象に、以下に基づき治療効果の持続期間を評価する：

  – 施設測定の血小板数
  – 救援療法の実施
  – 出血イベント

*　延長フォローアップ期間では評価しない。PK は非盲検投与期のサイクル 1 のみ評価する。

2.7.6.6.1.7. 試験方法

2.7.6.6.1.7.1. 二重盲検比較期

本試験はエフガルチギモドの安全性及び忍容性、有効性及び PK/PD を探索する第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。約 36 名の被験者を対象として、エフガルチギモド 5 mg/kg 群又はエフガルチギモド 10 mg/kg 群（体重より算出）、若しくはプラセボ群に 1：1：1 の比率でランダムに割り付け、週 1 回で 4 回、標準治療との併用で投与した。

ランダム化された被験者は全員、治験実施施設で標準治療（「待機及び観察」アプローチを含む）として一次性免疫性血小板減少症（ITP）に対する治療を受けた。エフガルチギモドの安全性及び有効性を評価するため、対照としてプラセボ群を設定した。二重盲検比較期には、2 週間のスクリーニング期間、3 週間の投与期間（Visit 1 から Visit 7 まで）、8 週間のフォローアップ期間（Visit 8 から Visit 16 まで）が含まれた。

治験責任医師が医学的に必要と判断した場合、被験者は試験期間中に救援療法を受けることができた。救援療法とは、標準治療の増量又は投与頻度の増加、若しくは ITP に対する新たな治療の開始と定義した。治験実施計画書で許容された救援療法は、免疫グロブリン大量静注療法、高用量副腎皮質ステロイド、静注抗 D 免疫グロブリン、血小板輸血であった。

2.7.6.6.1.7.2. 延長フォローアップ期間

最初の 8 週間のフォローアップ期間（Visit 16）を完了し、救援療法を行っていない被験者には、Visit 16 後、最長 13 週間までの延長フォローアップ期間に参加する選択肢を提示した。再発及び／又は新たな ITP 療法開始までの期間は、通常診療の来院時のデータから、血小板数、救援療法、出血イベント、AE 及び SAE の情報を収集した。

延長フォローアップ期間中の救援療法とは、標準治療の増量又は投与頻度の増加、若しくは ITP に対する新たな治療の開始と定義した。治験責任医師が医学的に必要と判断した場合、救援療法を実施することとした。

2.7.6.6.1.7.3. 非盲検投与期

第 II 相試験の一年間の非盲検投与期で、被験者が非盲検投与期の同意説明文書に署名した時点から開始とした。二重盲検比較期の標準治療実施中に再発した評価可能な被験者には、非盲検投与期に移行する選択肢が提示された。エフガルチギモドの安全性、忍容性、有効性、

PK/PD を検討するため、標準治療との併用でエフガルチギモドを 10 mg/kg（体重より算出）の用量で週 1 回 4 回静脈内投与した。

2.7.6.6.1.8. 被験者数（計画時及び解析時）

電子症例報告書（eCRF）によると、62 名が二重盲検比較期のスクリーニングを受け、24 名がスクリーニング失敗となり、38 名がランダム化され 1 回以上の治験薬投与を受けた。13 名がエフガルチギモド 5 mg/kg 群、13 名がエフガルチギモド 10 mg/kg 群、12 名がプラセボ群にランダムに割り付けられた。全体では、38 名中 35 名（92.1%）が投与期間及び 2 週間以上のフォローアップ期間を完了し、38 名中 32 名（84.2%）が Visit 16 までの二重盲検比較期を完了した。合計 14 名が二重盲検比較期の延長フォローアップ期間に参加した（エフガルチギモド 5 mg/kg 群 6 名、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 6 名、プラセボ群 2 名）。

エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 2 名（15.4%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 6 名（46.2%）、プラセボ群の 4 名（33.3%）の計 12 名が非盲検投与期のサイクル 1 に移行した。

2.7.6.6.1.9. 主な選択・除外基準：

18 歳以上 85 歳以下の男性又は女性で、米国血液学会（ASH）Criteria 2011 の基準（平均血小板数が 30×10^9/L 未満で、スクリーニング前 4 週間以内の大出血なし）に基づき、ITP と確定診断された者。ASH ガイドライン及び International Working Group（IWG）に基づいた ITP の標準治療を受けており、スクリーニング前少なくとも 4 週間は標準治療の用量及び投与頻度が一定していること。患者を過度の危険にさらし得ると治験責任医師に判断された、ITP 以外の明らかに安定していない又はコントロール不能な急性又は慢性の疾患がある患者は除外とした。

2.7.6.6.1.10. 被験薬、用法用量、投与方法、ロット番号

被験薬はヒト FcRn の天然リガンドであるヒト IgG1 の Fc フラグメントであるエフガルチギモドであった。

二重盲検比較期には、5 又は 10 mg/kg（体重より算出）のエフガルチギモドを週 1 回、Visit 1、3、5 及び 7 に 2 時間かけて静脈内投与した。

非盲検投与期には、サイクル 1 の Visit 17、19、21 及び 23、その後のすべての非盲検再投与サイクルの Visit 29、30、31 及び 32 に 10 mg/kg（体重より算出）のエフガルチギモドを 2 時間かけて静脈内投与した。なお、体重 120 kg 以上の被験者では、1 回あたりの投与量を 1200 mg とした。

ロット番号：[redacted]

2.7.6.6.1.11. 対照薬、用法用量、投与方法、ロット番号

二重盲検比較期には、被験薬と同一の緩衝液で有効成分を含まないプラセボを Visit 1、3、5 及び 7 に 2 時間かけて静脈内投与した。

非盲検投与期には、対照薬は設定されなかった。

ロット番号：[redacted]

2.7.6.6.1.12. 試験期間及び投与期間

二重盲検比較期及び延長フォローアップ期間：最長 26 週間［2 週間のスクリーニング期間、3 週間の投与期間（1 週間間隔で 4 回の静脈内投与）、最長 21 週間のフォローアップ期間］。

非盲検投与期（投与サイクル及びその間のフォローアップ期間）は、同意説明文書への署名から最長 1 年間とした。

2.7.6.6.1.13. 評価項目

特に指定のない限り、延長フォローアップ期間を含む二重盲検比較期及び非盲検投与期の両方に以下の評価項目を設定した。

主要評価項目：

- TEAE 及び SAE の発現割合##及び重症度
- バイタルサイン、ECG パラメータ、身体的所見及び臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値、中央値、最小値及び最大値、推移）*

副次評価項目：

- 初回奏効（試験期間中のいずれかの時期に血小板数 30×10^9/L 以上、又はベースライン値の 2 倍以上に改善し、出血症状がない）を示した被験者の頻度及び割合
- 血小板数のベースライン値からの平均変化量
- 試験期間中のいずれかの時期に以下の効果を示した被験者の頻度及び割合：
  - 完全奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 100×10^9/L 以上で、出血症状がない
  - 奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 30×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超に改善し、出血症状がない
  - 不変：血小板数が 30×10^9/L 未満又はベースライン値の 2 倍未満、又は出血症状がある
- 初回奏効までの期間：治療開始時点から完全奏効又は奏効に達するまでの期間
- 奏効期間：完全奏効又は奏効に到達してから完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間
- 血小板数 50×10^9/L 以上に改善した被験者の頻度及び割合：試験期間のいずれかの測定時点で、血小板数が 50×10^9/L 以上となった被験者の頻度及び割合
- 救援療法が必要となった被験者の頻度及び割合。
- 世界保健機関（WHO）の出血スケール及び ITP 特異的出血評価ツール（ITP-BAT）*の Skin, visible Mucosae, and Organs with Gradation of Severity（SMOG） index による全般的な出血症状評価
- Short Form-36（SF-36）item の健康状態質問票及び Functional Assessment of Cancer Therapy（FACT-Th6）*のベースラインからの変化
- エフガルチギモドの C_{max}、t_{max}、C_{trough}、$t_{1/2}\lambda_z$、R_{ac}、AUC_{tau}*を含む PK パラメータ
- PD マーカーの評価*：総 IgG、IgG サブタイプ**（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）及び抗血小板抗体値。IgA、IgD、IgE 及び IgM も評価した**
- エフガルチギモドに対する ADA の発現割合##の評価*

* 延長フォローアップ期間では評価対象外（WHO の出血スケールを除く）
** 非盲検投与期は IgG サブタイプ及び IgA、IgD、IgE、IgM の評価対象外
「発現割合」は、試験期間中の発現割合とした

2.7.6.6.1.14. 統計手法

安全性、忍容性、有効性、PK、PD、及びアンケートデータを一覧記述し、記述統計量を用いて治療群ごとに要約した。データを必要に応じて、図で示した。

連続変数は記述統計量［（n）、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値］により要約した。カテゴリー変数は頻度表（頻度及び割合）により要約した。

すべての安全性解析は安全性解析対象集団で、すべての有効性解析は FAS で、すべての PK 解析は PK 集団で、すべての PD 解析は PD 解析対象集団で実施した。

主要評価項目の解析

安全性の主要評価項目は以下のとおり：

- TEAE 及び SAE の発現割合*及び重症度
- バイタルサイン
- 身体的所見
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）
- ECG

*　「発現割合」は、試験期間中の発現割合とした。

副次評価項目の解析

以下の有効性評価項目を定義した：

- 初回奏効（試験期間中のいずれかの時期に血小板数 30×10^9/L 以上、又はベースライン値の 2 倍以上に改善し、出血症状がない）を示した被験者の頻度及び割合。
- 血小板数のベースライン値からの平均変化量。
- 試験期間中のいずれかの時期に以下の効果を示した被験者の頻度及び割合：
  - 完全奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 100×10^9/L 以上で、出血症状がない；
  - 奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 30×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超に改善し、出血症状がない；
  - 不変：血小板数が 30×10^9/L 未満又はベースライン値の 2 倍未満、又は出血症状がある。
- 初回奏効までの時間：治療開始時点から完全奏効又は奏効に達するまでの時間。完全奏効又は奏効を認めなかった被験者は、血小板数の最終評価日を打ち切りデータとした。
- 奏効期間：完全奏効又は奏効に到達してから完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間；完全奏効又は奏効の消失を認めなかった被験者は、血小板数の最終評価日を打ち切りデータとした。完全奏効又は奏効を認めない被験者は本解析から除外した。
- 血小板数 50×10^9/L 以上に改善した被験者の頻度及び割合：試験期間中のいずれかの測定時点で血小板数が 50×10^9/L 以上となった被験者の頻度及び割合。
- 救援療法が必要となった被験者の頻度及び割合。

PK データの解析

PK 解析は、PK 解析対象集団で実施した。採血時別のエフガルチギモドの血清中濃度を以下の要約統計量により要約した：

- 算術平均値
- SD
- 最小値
- 中央値
- 最大値
- 観察数
- 定量下限以上の観察数

治験実施計画書で規定した採血時別の血清中濃度の平均値±SD は、被験者別に線形スケール及び対数スケールの両方で提示した。

t_{max} を除くすべての PK パラメータについて、以下の要約統計量を示した：

- 幾何平均
- 幾何変動係数（GCV）
- 算術平均値
- SD
- 最小値
- 中央値
- 最大値
- 観察数

PK パラメータ t_{max} について、以下の要約統計量を提示した：

- 観察数
- 中央値
- 最小値
- 最大値

PD マーカーの解析

PD 解析は PD 解析対象集団で実施した。PD マーカーの総 IgG、IgG のサブタイプ及び抗血小板抗体、並びにそれぞれのベースラインからの変化を、治療群及び Visit ごとに記述的に解析した（該当する場合）。治療群別に、時間別の個々の値及び平均値を示す線プロットを作成した。PD マーカーと疾患状態との相関を評価することができた。詳細は統計解析計画書に記載した。

2.7.6.6.2.　試験の結果

2.7.6.6.2.1. 被験者の人口統計学的特性

eCRF によると、62 名が二重盲検比較期のスクリーニングを受け、そのうち、24 名がスクリーニング失敗となり、38 名がランダム化され、1 回以上の治験薬投与を受けた。そのうち、13 名がエフガルチギモド 5 mg/kg 群、13 名がエフガルチギモド 10 mg/kg 群、12 名がプラセボ群にランダムに割り付けられた。全体では、38 名中 35 名（92.1%）が投与期間と 2 週間以上のフォローアップ期間を完了し、38 名中 32 名（84.2%）が Visit 16 までの二重盲検比較期を完了した。合計 14 名が二重盲検比較期の延長フォローアップ期間に参加した（エフガルチギモド 5 mg/kg 群 6 名、10 mg/kg 群 6 名、プラセボ群 2 名）。

エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 2 名（15.4%）、10 mg/kg 群の 6 名（46.2%）、プラセボ群の 4 名（33.3%）の計 12 名が非盲検投与期のサイクル 1 に移行した。サイクル 2 に移行した被験者は 3 名（各群 1 名）（7.9%）であり、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 1 名（2.6%）が非盲検投与期のサイクル 3 に移行した。

人口統計学的特性は、治療群間で概ね均衡がとれていた。すべての被験者の平均（SD）年齢は 44.4（15.68）歳であった。男性［18 名（47.4%）］と女性［20 名（52.6%）］は同程度であった。

ベースラインの疾患特性において、被験者の大部分は罹病期間が長く、ITP の前治療歴があり、ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であったことから、被験者集団は主に過去の ITP 治療に対し難治性の患者集団であったと言える。ほとんどの被験者は慢性 ITP（罹病期間が 12 ヵ月以上）に分類され、罹病期間の中央値はエフガルチギモド 5 mg/kg 群で 4.46 年（範囲 0.1～34.2 年）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 5.42 年（0.7～28.7 年）、プラセボ群で 3.51 年（0.3～47.8 年）であった。少なくとも 1 種類の ITP 治療歴がある、又はベースライン時点で治療を継続していた被験者は 38 名中 37 名（97.4%）であった。ITP に対する前治療数の中央値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群、エフガルチギモド 10 mg/kg 群、プラセボ群でそれぞれ 2.0（範囲 1.0～8.0）、1.0（0.0～10.0）、2.0（1.0～7.0）であった。ベースライン時点で 1 種類以上の ITP 治療薬を受けていた被験者は 38 名中 27 名（71.1%）であった。トロンボポエチン受容体作動薬の治療歴がある被験者は 14 名（36.8%）で、そのうち 10 名（26.3%）は本試験参加時点でも治療を受けていた。ベースライン時の血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者は 38 名中 20 名（52.6%）であった。

2.7.6.6.2.2. 安全性に関する結論

エフガルチギモドの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは健康被験者を対象とした第 I 相試験（ARGX-113-1501）及び gMG を対象とした第 II 相 Proof of Concept 試験（ARGX-113-1602）と同様であった。

- 二重盲検比較期では、プラセボ群を含め、全体で 27 名（71.1%）に 1 件以上の TEAE が認められた。
  非盲検投与期では全体で、12 名中 7 名（58.3%）で 1 件以上の TEAE が認められた。
- 二重盲検比較期に、プラセボ群と比較してエフガルチギモド群で発現割合が高かった TEAE は、点状出血［5 mg/kg 群 2 名（15.4%）、10 mg/kg 群 2 名（15.4%）、プラセボ群 1 名（8.3%）］、血腫［5 mg/kg 群 3 名（23.1%）、10 mg/kg 群 2 名（15.4%）］、紫斑［5 mg/kg 群 2 名（15.4%）、10 mg/kg 群 1 名（7.7%）］、高血圧［10 mg/kg 群 2 名（15.4%）、プラセボ群 1 名（8.3%）］、及び嘔吐［10 mg/kg 群 2 名（15.4%）］であった。

- 非盲検投与期に発現割合の高かった TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2 名（16.7%）、各 1 件］、貧血及び肺炎［各 1 名（8.3%）、それぞれ 2 件］であった。
- 二重盲検比較期では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者は 38 名中 3 名（7.9%）であり、その内訳はプラセボ群 2 名、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 1 名であった。
  非盲検投与期には治験薬との因果関係が否定できない TEAE はなかった。
- エフガルチギモド 10 mg/kg 群では、13 名中 1 名（7.7%）に二重盲検比較期に重篤な TEAE が 1 件報告された。重篤な TEAE は治験薬との因果関係なしと判定された。
  重篤な TEAE の血小板減少症を発現した被験者は、治験薬の投与及び試験を中止した。この血小板減少症は、唯一の CTCAE Grade 4（生命を脅かす）の事象であった。
  非盲検投与期では、2 名（16.7%）で重篤な TEAE が報告され、いずれの被験者もエフガルチギモド 10 mg/kg 投与を受けていた（肺炎及び子宮ポリープ）。これらの重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。非盲検投与期において投与中止又は試験中止に至った TEAE は報告されていない。重篤な TEAE の叙述は Module 5.3.5.4, ARGX-113-1603 CSR, Section 14.3.10 に示した。
- 二重盲検比較期及び非盲検投与期ともに、治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 4 又は 5（それぞれ、生命を脅かす又は致死的）の TEAE は認められなかった。
- 二重盲検比較期及び非盲検投与期ともに死亡は報告されなかった。
- 二重盲検比較期及び非盲検投与期中、血液学的検査及び血液生化学検査値の個々の数値に散発的な外れ値が認められたものの、異常傾向は認められなかった。エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 1 名で、二重盲検比較期中に貧血及び低カリウム血症が報告された。エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 1 名では、血小板減少症の重篤な TEAE が認められた。
  非盲検投与期中に、4 名で血液生化学検査又は血液学的検査項目に関連する TEAE が認められた。1 名に中等度の貧血の TEAE が 2 件、軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が 1 件認められた。1 名は軽度の鉄欠乏性貧血で、後に高度の免疫性血小板減少性紫斑病が発現した。1 名は軽度の好中球増加症、別の 1 名は中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並びに軽度の血中アルカリホスファターゼ増加が認められた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判定された。
  試験期間中に 2 名で体温関連の事象が認められたが、バイタルサインの平均値及び身体的所見に、両群間に臨床的に重要な差は認められなかった。これらの事象は治験薬との因果関係を否定された。
- 試験期間を通して、被験者の多くに ECG 異常は認められなかった。二重盲検比較期の Visit 7 及び 16 に計 4 名、Visit 9 に 6 名の被験者で ECG 異常が報告されたが、いずれも臨床的に重要ではなかった。1 名で軽度の洞性徐脈が報告された。
  非盲検投与期の Visit 17、23 及び 25 に合計 2 名、Visit 28 に 4 名で ECG 異常が報告されたが、臨床的に重要ではないと判断された。

- 総じて、エフガルチギモドの忍容性は高く、二重盲検比較期及び非盲検投与期ともに、第 I 相試験データ（ARGX-113-1501）と一致した良好な安全性プロファイルを示した。試験を通して感染や頭痛の傾向も見られなかったことから、良好で一貫した安全性及び忍容性プロファイルが裏付けられた。全体として、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は認められず、死亡も報告されなかった。全体的にエフガルチギモドの安全性プロファイルは良好であった。

2.7.6.6.2.3. 有効性の結論

有効性は、血小板数の変化、出血スケールを用いた出血症状の解析、及び血小板数の増加と出血症状の評価を統合した評価項目（奏効及び完全奏効の評価等）、救援療法の使用、出血イベントの評価、及び QOL により評価された。エフガルチギモドの臨床効果の大きさ及び持続期間を明らかにするため、追加の事後解析を実施した。

複数の血小板数閾値について、プラセボ群と比較して多くのエフガルチギモド群の被験者が、二重盲検比較期及び延長フォローアップ期間に血小板数増加を達成した。以下に示すように、血小板数の閾値が高くなるにつれて、エフガルチギモド群とプラセボ群との数値の差が大きくなった：

- 血小板数 50×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 7 名（53.8%）、プラセボ群 12 名中 6 名（50.0%）］。
- 血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超に改善［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 6 名（46.2%）、プラセボ群 12 名中 5 名（41.7%）］。
- 血小板数 100×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 6 名（46.2%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 5 名（38.5%）、プラセボ群 12 名中 1 名（8.3%）］。

IWG 分類に基づく効果の評価（7 日以上の血小板数の閾値達成及び出血症状がないこと）を実施し、エフガルチギモド 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれにおいても、13 名中 5 名（38.5%）で完全奏効又は奏効が確認されたのに対し、プラセボ群では 12 名中 2 名（16.7%）であった。完全奏効の最も高い閾値（血小板数 100×10^9/L 以上を 7 日間以上かつ出血症状がないこと）は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 13 名中 2 名（15.4%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 13 名中 3 名（23.1%）で達成されたのに対し、プラセボ群では達成されなかった。

初回の完全奏効又は奏効の持続期間の中央値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群で 39.0 日（25 パーセンタイル：23.0 日；p=0.3778）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 69.0 日（25 パーセンタイル：31.0 日；p=0.7624）であった。

血小板数の平均値の増加は、エフガルチギモド群では Visit 2 と早期に観察された（ベースラインからの平均変化量は 5 mg/kg 群で 2.7×10^9/L、10 mg/kg 群では 2.1×10^9/L）。血小板数のベースラインからの平均変化量の最大値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群では Visit 4 で 63.7×10^9/L、エフガルチギモド 10 mg/kg 群では Visit 16/試験終了時で 55.5×10^9/L であった。

高い閾値（2 回以上の 50×10^9/L 以上の血小板数を要する）については、エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 6 名（46%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 6 名（46%）、プラセボ群 12 名中 3 名（25%）で、改善が確認された。

追加の事後解析において、臨床的に意義のある血小板数の増加（50×10^9/L 以上）が 2 回以上認められた被験者において、血小板数が 50×10^9/L 以上を維持した期間を評価した。エフガルチギモド群 12 名（5 mg/kg 群 13 名中 6 名及び 10 mg/kg 群 13 名中 6 名）に対して保守的アプローチを用いたところ、臨床的に意義のある血小板反応を維持した累積期間の平均値は 24.6 日（SD 20.64）であり、範囲は 3～73 日であった。プラセボ群の 12 名中 3 名について、臨床的に意義のある血小板反応の平均持続期間は 7.7 日（SD 3.21）であり、その範囲は 4～10 日であった。

保守的アプローチの方法論を用いて、臨床的に意義のある血小板反応の閾値を 10 日間以上維持した被験者を解析した。この評価項目を達成したプラセボ投与被験者はいなかったが［0.00%、Clopper-Pearson 95%CI（0.00～26.46）］、エフガルチギモド群 26 名中 10 名［38.46%、Clopper-Pearson 95%CI（20.23～59.43）］では 10 日間以上の累積期間が確認された。正確な OR（エフガルチギモド群全体対プラセボ群）は 10.24（1.86～∞）であり、p=0.0180 であった。最長持続期間のアプローチを用いたところ、プラセボ群の 1 名が 10 日以上の臨床的に意義のある血小板反応を達成した［8.33%（0.21～38.48）］。エフガルチギモド群では、26 名中 10 名［38.46%（20.23～59.43）］が 10 日間以上の累積期間を示した。正確な OR（エフガルチギモド群対プラセボ群）は 6.53（0.74～320.07）であり、p=0.1193 であった。

ITP の分類別（新規発症、持続性、又は慢性 ITP）又はトロンボポエチン受容体作動薬の治療歴又は継続使用の有無に基づく部分集団解析を行ったが、明確な差は見られなかった。これらのサブカテゴリーのそれぞれで、エフガルチギモド投与被験者で明らかな有効性（血小板数の改善）を示した例が認められた。

WHO の出血スケール及び ITP-BAT の 2 種類のスケールに基づき、出血症状の発現割合、発現部位及び重症度を記録した。一部の被験者では出血徴候／症状の報告が減少している例があり、また、時に出血徴候／症状の新規発現も見られており、これは短期投与サイクルの完了後に発症することが一般的であった。WHO の出血スケールでは、出血が認められた被験者（WHO スコア>0）の割合は、エフガルチギモド群ではベースラインから Visit 9（治験薬の最終投与）及び Visit 16（試験終了時）で減少した。

非盲検投与期のサイクル 1 において、12 名全員にエフガルチギモド 10 mg/kg が投与され、7 名（58.3%）は血小板数が 50×10^9/L 以上、2 名（16.7%）は血小板数が 100×10^9/L 以上に改善し、6 名（50.0%）が血小板数 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超の改善を達成した。

非盲検投与期に移行した 12 名のうち、8 名はサイクル 1 後に 2 回以上の血小板数 50×10^9/L 以上を達成した（事後解析）。この中には、救援療法を受けていたが、非盲検投与期に移行した被験者が含まれていた。この 8 名のうち、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 2 名及びプラセボ群の 3 名は二重盲検比較期にはこの閾値を達成していなかったが、二重盲検比較期にこの閾値を達成していたエフガルチギモド 10 mg/kg 群の 3 名は、二重盲検比較期と非盲検投与期の両方でこの閾値を達成した。

2.7.6.6.2.4. 薬物動態及び薬力学の結論

- 投与後エフガルチギモド濃度は低下し、その推移は二相性を示した。エフガルチギモドを 5 又は 10 mg/kg で週 1 回 4 回投与しても蓄積は見られなかった。
- $AUC_{overall}$ の幾何平均値から、エフガルチギモドの 5 mg/kg 投与と比較して 10 mg/kg 投与で曝露量は 1.7 倍に増加することが確認された。
- 両エフガルチギモド群で IgG の迅速かつ顕著な減少が認められた。エフガルチギモドの各投与後に総 IgG は減少し、ベースラインからの平均減少率の最大値は

Day 25（Visit 8/フォローアップ期間 Week 1、最終投与 3 日後）に 60.4%（エフガルチギモド 5 mg/kg）及び 63.7%（エフガルチギモド 10 mg/kg）であったが、プラセボ群ではベースラインからの明らかな変化は認められなかった。すべての IgG サブタイプについて同様の減少が観察された。いずれの群においても、IgM、IgA、IgD 及び IgE 濃度のベースラインからの有意な変化は認められなかった。

- 血小板関連自己抗体は、ランダム化されたすべての被験者で検出され、エフガルチギモド投与被験者の多くで、投与によりベースラインからの自己抗体の減少が観察された。
- 試験期間を通じて、エフガルチギモド 5 mg/kg 群、10 mg/kg 群ともに 13 名中 5 名（38.5%）、プラセボ群では 12 名中 2 名（16.7%）で ADA 陽性が認められた。投与後の ADA 陽性によるエフガルチギモドの PK 又は PD への明らかな影響は認められなかった。
- 全体として、非盲検投与期には、エフガルチギモド 10 mg/kg の投与後に総 IgG の顕著な減少が認められ、ベースラインからの平均減少率の最大値は Visit 23 に 63.7%（二重盲検比較期にエフガルチギモド群であった被験者では 65.9%、プラセボ群であった被験者では 58.6%）と高かった。

2.7.6.6.2.5. 全体的な結論

全体として、エフガルチギモドの忍容性は良好であり、第 I 相試験データと一致する良好な安全性プロファイルが示された。二重盲検比較期及び非盲検投与期において、エフガルチギモドに関連する安全性に関する懸念は認められなかった。エフガルチギモド投与により、総 IgG 及び IgG サブタイプは速やかかつ顕著に減少した。PK、PD、免疫原性プロファイルは第 I 相試験のデータと一致していた。血小板関連自己抗体は、ランダム化されたすべての被験者で検出され、エフガルチギモド投与被験者の大多数では、投与によりベースラインからの自己抗体の減少が観察された。

本試験の被験者は難治性 ITP 患者であり、ほとんどの被験者は罹病期間が長く、ITP の治療歴があり、ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であったが、エフガルチギモド 5 又は 10 mg/kg の短期投与サイクルにより、プラセボ群よりも多くの被験者で血小板数が改善した。血小板数閾値が高くなるにつれて、エフガルチギモド群とプラセボ群との数値的な差が大きくなり、事後解析では、臨床的に意義のある効果の持続期間が長く、血小板数が 50×10^9/L 以上に改善した累積日数が 10 日以上であった被験者は統計学的に有意に多かった。

2.7.6.6.2.6. 治験総括報告書の報告日及び版番号

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第[redacted] 版