目次

2.5　臨床に関する概括評価....6
2.5.1　製品開発の根拠....6
2.5.1.1　重症筋無力症....6
2.5.1.2　重症筋無力症に対する現在の治療法....8
2.5.1.3　申請効能・効果及び推奨用法・用量....10
2.5.1.4　臨床開発計画の概要....11
2.5.1.5　規制当局による助言等の経緯....15
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価....15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価....16
2.5.3.1　用量設定....16
2.5.3.2　エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態....16
2.5.3.3　エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用....17
2.5.3.4　内因性要因....18
2.5.3.4.1　体重....18
2.5.3.4.2　年齢、性別、人種及び民族....19
2.5.3.4.3　肝機能障害....19
2.5.3.4.4　腎機能障害....19
2.5.3.5　薬物相互作用....19
2.5.3.6　日本人での薬物動態及び薬力学的作用....20
2.5.3.7　免疫原性....20
2.5.4　有効性の概括評価....21
2.5.4.1　2001 試験....22
2.5.4.1.1　試験対象集団の選択....24
2.5.4.1.2　日本人集団の結果....24
2.5.4.2　臨床的有効性の試験間の比較....25
2.5.4.3　ブリッジングのための臨床試験シミュレーション及びモデリング....26
2.5.4.3.1　有効性の薬力学的マーカーとしての総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少の適切性26
2.5.4.3.2　有効性の薬力学的マーカーとしての総 IgG に対する非劣性マージン....26
2.5.4.4　非盲検継続投与 2002 試験及び 1705 試験....27
2.5.4.5　有効性のまとめ....27
2.5.5　安全性の概括評価....28
2.5.5.1　ヒトでの安全性に関連する非臨床データ....28
2.5.5.2　臨床開発プログラムでの曝露....29
2.5.5.2.1　SC Pooling Block....29
2.5.5.2.2　IV Pooling Block....29
2.5.5.3　健康被験者での安全性....29
2.5.5.4　gMG を有する被験者での安全性....30
2.5.5.4.1　被験者集団....30
2.5.5.4.2　有害事象....30
2.5.5.4.3　Injection Site Reactions（ISR）及び Injection- or Infusion-Related Reactions （IRR）....31

2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象 31
2.5.5.4.5　治験薬の休薬及び投与中止に至った有害事象 32
2.5.5.4.6　重篤な有害事象 33
2.5.5.4.7　死亡 33
2.5.5.4.8　他の重要な有害事象 33
2.5.5.5　その他の安全性パラメータ 34
2.5.5.6　特別な集団における安全性 35
2.5.5.6.1　内因性要因 35
2.5.5.6.2　外因性要因 36
2.5.5.6.3　日本人集団 37
2.5.5.7　エフガルチギモド PH20 SC 自己投与 37
2.5.5.8　妊娠及び授乳時の使用 38
2.5.5.9　離脱作用、乱用の可能性、過量投与 38
2.5.5.10　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 39
2.5.5.11　市販後の使用経験 39
2.5.5.12　副作用 39
2.5.5.13　安全性のまとめ 40
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 40
2.5.6.1　治療の背景 40
2.5.6.1.1　疾患又は症状 40
2.5.6.1.2　現行の治療 40
2.5.6.2　ベネフィット 41
2.5.6.3　リスク 42
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 42
2.5.6.5　補遺 43
2.5.7　参考文献 43

表目次

表 2.5-1　現在の日本国内及び米国の MG 治療法 9
表 2.5-2　エフガルチギモド PH20 SC の臨床データパッケージ 13
表 2.5-3　MG-ADL レスポンダーの割合：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団） 24
表 2.5-4　総 IgG 及び抗 AChR 抗体の 10%小さい減少率が MG-ADL レスポンスの予測値に与える影響 27
表 2.5-5　副作用（SAF） 39

図目次

図 2.5-1　抗 AChR 抗体陽性 gMG を有する被験者での総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度及び MG-ADL 総スコアの関係（2001 試験）.....18
図 2.5-2　gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの第 3 相試験.....22
図 2.5-3　総 IgG のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（mITT 集団）と MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（ITT 集団）－全体集団.....23
図 2.5-4　全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合－2001 試験及び 1704 試験（Cycle 1）.....25

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
AChR-Ab	anti-acetylcholine receptor antibody	抗 AChR 抗体
ADA	antidrug antibodies	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
AUC	area under the concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	area under the curve over the dosing interval	投与間隔の血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time point 0 extrapolated to infinity	時間 0 から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUEC	area under the effect curve	効果－時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
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
C_{trough}	concentration at the end of a dosing interval	トラフ濃度
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod（エフガルチギモド）	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
efgartigimod IV（エフガルチギモド IV）	efgartigimod for intravenous administration	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
efgartigimod PH20 SC（エフガルチギモド PH20 SC）	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimensions 5-Level	－
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IA	interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IRR	injection- or infusion-related reaction	注射又は注入に伴う反応
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	－
ISR	injection site reactions	注射部位反応
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
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 kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NSID	nonsteroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
PB	pooling block	－
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLEX	plasmapheresis/plasma exchange	血漿交換
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血清中濃度到達時間

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

本申請の対象は、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）と配合したエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）の皮下投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド PH20 SC」）である。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*はエフガルチギモド静脈内投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）10 mg/kg に代わる治療法を提供し、全身型重症筋無力症（gMG）患者に個々の状況に合わせて治療法を選択できる柔軟性を与える。本申請時点で、エフガルチギモド PH20 SC はいずれの国でも未承認であった。米国では 2022 年 9 月に FDA に、欧州では 2022 年 11 月に EMA に承認申請を行った。米国では、2023 年 6 月に承認された。

エフガルチギモド（ARGX-113）は抗体フラグメントであり、gMG 患者の治療のために開発されたファーストインクラスの胎児性 Fc 受容体（FcRn）アンタゴニストである。重症筋無力症（MG）は、病原性免疫グロブリン G（IgG）自己抗体（Behin, 2018; Rødgaard, 1987; Hoch, 2001; Shen, 2013）によって媒介される希少な慢性の神経筋性自己免疫疾患であり（Gilhus, 2016a; Carr 2010; Grob, 2008）、衰弱し生命を脅かす筋力低下を引き起こす（Gilhus, 2019; Jacob, 2018）。

エフガルチギモド IV（販売名：ウィフガート点滴静注 400mg）は、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」の効能又は効果で、日本で 2022 年 1 月 20 日に製造販売承認を取得している。本申請で必要なエフガルチギモド IV のデータについては、提出済みのウィフガート点滴静注 400mg 申請資料を引用する。なお、エフガルチギモド IV は、gMG の治療薬として米国及び EU でも承認されている。

rHuPH20 は浸透促進剤として使用される遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］であり、より多くの液量を皮下投与することを可能にする。rHuPH20 は Halozyme 社により開発され、国内で他の有効成分との配合剤［ダラキューロ配合皮下注（ダラツムマブ）］として承認されている。

2.5.1.1 重症筋無力症

重症筋無力症（MG）は、希少な慢性の神経筋疾患である（Gilhus, 2016b; Carr, 2010; Grob, 2008）。MG は自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性の免疫グロブリン G（IgG）が介在することが知られている（Behin, 2018; Rødgaard, 1987; Hoch, 2001; Shen, 2013）。MG 患者では、神経筋伝達が低下し、衰弱及び生命を脅かす可能性のある筋力低下が認められる（Grob, 2008; Gilhus, 2019; Jacob, 2018）。患者の大多数は初期症状として眼症状が現れるが、患者の 80%以上が発症から 2 年以内に全身型に進行する（Grob,

* 本申請ではエフガルチギモド IV 10 mg/kg からエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与する試験計画であった 1907 試験ではエフガルチギモドとして 1006.5 mg（エフガルチギモド濃度が [redacted] mg/mL の製剤を用いて [redacted] mL）、2001 試験及び 2002 試験では 1008 mg（エフガルチギモド濃度が 180 mg/mL の製剤を用いて 5.6 mL）が投与されたが、本項では試験計画及び報告書の記載に従って 1000 mg と記載した。なお、推奨用量として、主要試験である 2001 試験で投与された用量に基づき 1008 mg を選択した。

2008)。全身の筋力低下は、運動、発語、嚥下及び視力の障害に加え、呼吸機能障害及び極度の疲労の原因となる（Grob, 2008; Lee, 2018)。患者の最大 20%が、人工呼吸器を必要とする呼吸不全を伴う、生命を脅かす可能性のある MG クリーゼを発現する（Grob, 2008; Wendell, 2011)。

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

患者の約 90%は、血清中に IgG 自己抗体が検出される。最もよく見られる IgG 自己抗体は、抗 AChR 抗体である。残りの 10%の患者では、実施した測定法の検出下限未満の濃度である、又は実施した測定法では検出不能なエピトープに対する抗体であるため自己抗体が検出できなかったか、若しくは未知の標的に結合する自己抗体が存在している可能性がある（Gilhus, 2016b; Leite, 2008)。自己抗体が検出されない患者では、反復刺激試験又は単線維筋電図を含む神経生理学的検査、及び抗コリンエステラーゼ薬投与後の症状改善により診断する（Gilhus, 2019)。

MG の診断は国内外ともに、症状、病因となる自己抗体、神経筋接合部障害のエビデンスに基づいて行われている（日本神経学会, 2022; Conti-Fine, 2006)。MG の症状の分類には、米国重症筋無力症研究財団（MGFA）が開発した MGFA 臨床分類（Jaretzki, 2000）が用いられる。疾患重症度と障害が出ている筋群（重症度が低い順に、眼症状のみ、軽度の全身症状、中等度の全身症状、高度の全身症状、気管挿管を必要とする MG）に基づき、5 つのクラス（I～V）及びサブクラスに分類される。MG の臨床的及び機能的重症度の評価と追跡には、Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL)、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）及び Myasthenia Gravis Composite（MGC）などのバリデートされた評価尺度が用いられる。また、MG が患者の quality of life（QOL）に及ぼす影響の評価には、15-item Quality of Life scale for Myasthenia Gravis (revised version)（MG-QoL15r）が用いられる（Wolfe, 1999; Muppidi, 2011; Katzberg, 2014; Burns, 2012; Burns, 2016; World Health Organization, 2001)。

2018 年の全国疫学調査によると、日本国内の MG 患者数は 29210 人、MG 有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と推定されている（難病情報センター, 2020)。令和 2 年度末現在の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数では MG 患者数は 25416 人であった（難病情報センター, 2021)。さらに、MG は障害が出ている筋群により眼筋型及び全身型に大別されるが、眼筋のみに筋力低下が見られる眼筋型 MG が全体の約 20%と報告されており（Murai, 2014; Suzuki, 2014)、国内の gMG の患者数は MG 全体の 80%程度、20000～23000 人程度と推定される。

2.5.1.2　重症筋無力症に対する現在の治療法

MG 治療法の主軸は国際的なガイドラインで定義されており、最近では米国神経学会が発行したガイドライン（Narayanaswami, 2021）に基づく。国内では 2014 年に日本神経学会が重症筋無力症診療ガイドラインを発行し（日本神経学会, 2014）、2022 年に更新している（日本神経学会, 2022）。現在、日本国内及び米国で gMG の治療に用いられている治療法を表 2.5-1 に示す。国内外で個々の薬剤の承認状況に相違はあるものの、gMG の主な治療法に大きな違いはない。

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

治療法は、重篤な副作用のリスクが高いことや患者の利便性の低さから、患者によっては使用が困難な場合がある（表 2.5-1）。また、シクロスポリン及びタクロリムス以外の非ステロイド性免疫抑制剤（NSID）並びにリツキシマブは MG 治療として承認されておらず、適応外使用されている。

抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者では、治療の選択肢がさらに少ない。抗 MuSK 抗体陽性の gMG 患者では抗コリンエステラーゼ薬の有効性が低いことが知られている（Sanders, 2016）。また、補体阻害剤であるエクリズマブ（遺伝子組換え）（商品名：ソリリス）及び最近承認されたラブリズマブ（遺伝子組換え）（商品名：ユルトミリス）は抗 AChR 抗体陽性患者のみに承認されており、日本では、難治性 MG の治療に限定されている（Gilhus, 2017; ソリリス添付文書; ユルトミリス添付文書）。

近年、疾患原因を標的とした革新的な作用機序を持つ新しい治療薬として、FcRn アンタゴニストが加わった。FcRn は、IgG をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルすることにより、IgG の恒常性維持に特化した役割を担っている。申請者は、利用可能な治療オプションの限界に対処するため、エフガルチギモド IV を開発した（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.5.1.2）。エフガルチギモドはファーストインクラスの FcRn アンタゴニストであり、病原性 IgG 抗体を含む循環血中の IgG を減少させる（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.5.1.3.1）。エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与は、gMG を有する被験者に対して安全で有効であることが確認されている。

表 2.5-1 現在の日本国内及び米国の MG 治療法

治療	作用機序	副作用／問題点	国内承認状況	米国承認状況
抗コリンエステラーゼ薬	アセチルコリンの分解を阻害し、神経筋接合部での濃度を増加させる。	短時間作用型で、1 日数回服用する必要がある（Grob, 2008; Gilhus, 2019）。	MG 治療として承認。	MG 治療として承認。
副腎皮質ステロイド 汎用される薬剤：経口プレドニゾロン（国内）／プレドニゾン（米国）	非特異的免疫抑制。	短期及び長期の様々な副作用（Schneider-Gold, 2019; Pascuzzi, 1984; Liu, 2013; Mehndiratta, 2014）。	MG 治療として承認。	MG の治療には承認されていない。
NSID 汎用される薬剤：アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸 その他： タクロリムス、メトトレキサート、シクロホスファミド	B 細胞及び T 細胞の抑制を含む複数の作用機序。	肝臓や骨髄の毒性、悪性腫瘍、感染症のリスクの増加など、汎用される NSID での様々な副作用（Hart, 2007; Mantegazza, 2011; Skeie, 2010）。	シクロスポリン及びタクロリムスは MG 治療として承認。 他は MG の治療には承認されていない。	MG の治療には承認されていない。
免疫グロブリン大量静注療法	自己抗体、B 細胞及び T 細胞への影響を含む複数の機序が想定される。	- 腎障害のある患者、心機能の低下している患者及び血栓塞栓症の危険性の高い患者などでは使用が制限される（献血ヴェノグロブリン添付文書, 2021）。 - 投与時の負担が大きい。 - ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、急性腎障害などの副作用。	gMG 治療として承認（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）。	MG の治療には承認されていない。
血漿交換	自己抗体と補体成分の除去。	- 処置が侵襲的。 - 入院が必要。 - 専門医の必要性及び静脈確保の問題により実施が制限される（Mantegazza, 2011; Gajdos, 2002）。	MG 治療として承認。	MG の治療には承認されていない。
リツキシマブ	CD20 阻害による B 細胞除去。	- 悪心、感染症、Infusion-related reaction。 - 進行性多巣性白質脳症。	MG の治療には承認されていない。	MG の治療には承認されていない。

治療	作用機序	副作用／問題点	国内承認状況	米国承認状況
エクリズマブ	補体阻害剤、C5 の開裂を妨げ、IgG 自己抗体による補体活性化を阻害する。	- 難治性 MG の治療に限定（Gilhus, 2017）。 - 髄膜炎菌感染のリスク増加と投与開始前のワクチン接種の必要性（ソリリス添付文書, 2022）。	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。 効能又は効果：全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。
ラブリズマブ	補体阻害剤、C5 の開裂を妨げ、IgG 自己抗体による補体活性化を阻害する。	- 難治性 MG の治療に限定（ユルトミリス添付文書, 2022）。 - 髄膜炎菌感染のリスク増加と投与開始前のワクチン接種の必要性（ユルトミリス添付文書, 2022）。	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。 効能又は効果：全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。
エフガルチギモド IV	FcRn の阻害。	-感染症及び過敏反応のリスクの増加	gMG 患者の治療として承認。 効能又は効果：全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者の治療として承認。

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

2.5.1.3 申請効能・効果及び推奨用法・用量

エフガルチギモド PH20 SC の申請効能・効果は、エフガルチギモド IV の効能・効果と同じく、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」である。

推奨用法・用量は、以下のとおりである。

「通常、成人には本剤 1 回 5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。」

2.5.1.4　臨床開発計画の概要

gMG 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床開発は、総 IgG 減少を有効性の薬力学的マーカーとして用いて、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。このアプローチは、エフガルチギモド IV の第 2 相及び第 3 相試験［それぞれ ARGX-113-1602 及び ARGX-113-1704 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）］において、総 IgG 減少と MG-ADL で評価した臨床的反応との間に強い関連が認められたことに基づくものであった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.3）。

エフガルチギモド PH20 SC の臨床開発戦略で最も重要なブリッジングマーカーとして総 IgG を用いたことは、以下の文献考察からさらに支持される。

- 総 IgG は、IgG を介する自己免疫疾患で IgG を減少させる治療戦略のマーカーである（Ulrichts, 2018）
- 総 IgG は、種々の適応症の患者集団でエフガルチギモドによる治療後に減少し、臨床的反応と相関していた（Howard, 2019; Howard, 2021; Newland, 2020; Goebeler, 2022）
- 各 IgG サブタイプは FcRn に対して同様の親和性を持ち（抗 AChR 抗体は IgG1 及び IgG3、抗 MuSK 抗体は IgG4 の IgG サブタイプである）（Abdiche, 2015）、全ての IgG サブタイプは、エフガルチギモドによる治療後に総 IgG と同様に減少する
- 他の FcRn アンタゴニストの開発プログラムで、総 IgG 減少と臨床的反応との間に良好な関連が示された（Guptill, 2022）

したがって、総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg からエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg へデータをブリッジングするのに適切な有効性の薬力学的マーカーである。gMG 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床開発は、以下に示す臨床試験から得られたデータにより支持された（表 2.5-2）。

- 健康被験者を対象とした 3 つの完了した第 1 相試験（1702 試験、1901 試験及び 1907 試験）
- gMG を有する成人被験者を対象とした 5 つの臨床試験
  - 完了した 1602 試験、1704 試験及び 2001 試験
  - 進行中の非盲検継続投与 1705 試験及び 2002 試験

gMG は病原性 IgG（すなわち抗 AChR 抗体）を介する疾患であるため、米国 FDA は、ブリッジングのための薬力学的マーカーとして抗 AChR 抗体も評価することを要求した。このため、本申請では、総 IgG について行った解析と同様の解析を抗 AChR 抗体についても行い、データを並列に提示した。しかし、申請者は、以下の理由により、主たる薬力学的マーカーとしては総 IgG のほうが優れていると考えている。

- gMG 患者で知られている病原性自己抗体は、抗 AChR 抗体だけではない（Gilhus, 2016a）
- 抗 AChR 抗体陽性の患者は、一般的に使用されている抗 AChR 抗体ラジオイムノアッセイでは検出されない他の病原性抗 AChR 抗体を保有している可能性がある（Yoganathan, 2022; Haven, 2010; Leite, 2008）

- 総 IgG 濃度は、抗 AChR 抗体濃度に比べてベースラインの均質性が高い［5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.4, 14.2.1.5.1, 14.2.1.5.2（総 IgG）、Table 14.2.2.3, 14.2.2.4（抗 AChR 抗体）］
- 抗 AChR 抗体陽性の gMG 被験者に対するエフガルチギモドの臨床効果は、抗 AChR 抗体減少と比べて、総 IgG 減少でよりよく説明できる（2.5.4.3.1）

プラセボ対照試験である 1704 試験でのエフガルチギモド IV の結果を、エフガルチギモド PH20 SC にブリッジングするため、主要試験である 2001 試験を実施した。2001 試験では、全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの薬力学的作用（Day 29 での総 IgG 減少率）が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときに対して非劣性であることが示された（マージン 10%未満）。また、抗 AChR 抗体陽性被験者では、Day 29 での抗 AChR 抗体の減少率に基づいても、エフガルチギモド PH20 SC はエフガルチギモド IV に対して非劣性を示した。本試験では、臨床的有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性の評価も行った。

2002 試験は、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性と忍容性を評価する進行中の非盲検継続投与試験である。2001 試験及び 2002 試験は、gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の臨床開発を裏付ける主要な試験と位置づけることができる。これら 2 試験に加えて、健康被験者を対象とした第 1 相試験及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg を用いた臨床試験に基づき、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の有効性及び安全性は確立された。

日本では、エフガルチギモド PH20 SC の開発のため、国際共同第 3 相試験である 2001 試験及び 2002 試験に日本人 gMG 被験者が参加した。日本人の被験者数は限られていたものの、日本人 gMG 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用及び臨床的有効性は、外国人 gMG 被験者と一貫しており、安全性に特段の懸念は認められなかった。また、エフガルチギモド IV の開発プログラムでは、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、臨床的有効性及び安全性は民族的要因の影響を受けにくいことが示されていることから、エフガルチギモド PH20 SC の外国で実施した臨床試験及び国際共同試験の結果は日本人に適用可能と考えられた。

エフガルチギモド PH20 SC の臨床データパッケージを構成する臨床試験の一覧を、健康被験者を対象とした試験及び gMG 患者を対象とした試験別に表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2 エフガルチギモド PH20 SC の臨床データパッケージ

試験番号 状況 （実施地域） ［資料区分］	試験デザイン	投与群（被験者数）	主要目的
健康被験者			
ARGX-113-1702 完了 （海外） ［参考資料］	エフガルチギモド SC（rHuPH20 なし）及びエフガルチギモド IV の第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較	EFG IV 1×10 mg/kg（8） EFG IV 4×10 mg/kg（8） EFG SC 1×10 mg/kg（8） EFG IV 2×20 mg/kg の後 EFG SC 8×300 mg（16）	薬物動態 薬力学的作用
ARGX-113-1901 完了 （海外） ［評価資料］	rHuPH20 と混合したエフガルチギモド（単回投与）の第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較	EFG SC 750 mg（8） EFG SC 1250 mg（9） EFG SC 1750 mg（8） EFG SC 10 mg/kg（8）	薬力学的作用
ARGX-113-1907 完了 （海外） ［評価資料］	エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較	EFG PH20 SC 1000 mg、週 1 回計 4 回投与（27） EFG IV 10 mg/kg、週 1 回計 4 回投与（27）	薬力学的作用
gMG を有する被験者			
エフガルチギモド IV			
ARGX-113-1602 完了 （海外） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 抗 AChR 抗体陽性	EFG IV 10 mg/kg（12） プラセボ（12） 週 1 回計 4 回投与のサイクル 1 回	安全性
ARGX-113-1704 完了 （国際共同） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG IV 10 mg/kg（84、日本人 8） プラセボ（83、日本人 7） 週 1 回計 4 回投与のサイクル 1～3 回 再治療は臨床基準に基づき開始する。	Cycle 1 での抗 AChR 抗体陽性被験者の MG-ADL レスポンダー
ARGX-113-1705 実施中（IA4、安全性データカットオフ：2022 年 1 月 31 日） （国際共同） ［参考資料］	エフガルチギモド IV の第 3 相、非盲検、1704 試験からの継続投与 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG IV 10 mg/kg（151、日本人 10） サイクルを繰り返す。 再治療は、1 年目は臨床基準に基づき、2 年目以降は 28 日以上の間隔をあけ、臨床評価に基づき開始する。	安全性
エフガルチギモド PH20 SC			
ARGX-113-2001 完了 （国際共同） ［評価資料］	エフガルチギモド PH20 SC をエフガルチギモド IV と比較する第 3 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG PH20 SC 1000 mg（55、日本人 4） EFG IV 10 mg/kg（55、日本人 4） 週 1 回計 4 回投与と 7 週間のフォローアップのサイクル 1 回	薬力学的作用：Day 29 での全体集団の総 IgG 減少

試験番号 状況 （実施地域） ［資料区分］	試験デザイン	投与群（被験者数）	主要目的
エフガルチギモド PH20 SC			
ARGX-113-2002 実施中（IA1：安全性データカットオフ：2022 年 3 月 2 日、IA2：安全性データカットオフ：2022 年 12 月 1 日） （国際共同） ［評価資料］	エフガルチギモド PH20 SC の第 3 相、非盲検、長期投与 抗 AChR 抗体陽性及び陰性	EFG PH20 SC 1000 mg、週 1 回計 4 回投与（IA1：164、日本人 14、IA2：179、日本人 16） サイクルを繰り返す。 再治療は、28 日以上の間隔をあけ、臨床評価に基づき開始する。	安全性

AChR = acetylcholine receptor; CSR=clinical study report; IA=interim analysis; IV=intravenous(ly); EFG=efgartigimod; IgG=immunoglobulin gamma; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: The complete study results are provided in the individual CSRs (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1702 CSR; 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR; 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1602 CSR; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR; 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR; 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR).
The results of ARGX-113-2002 IA2 are provided in Module 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results.

本申請に含めた臨床試験の一覧は、5.2 に示す。

さらに、2002 試験の初回の臨床データカットオフ日（2022 年 3 月 2 日）以降、米国 FDA に提出する 90-day safety update 用の臨床データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたデータに基づく 90-day safety update を 5.3.5.3-5 に添付した。

また、免疫原性に関する追加データとして、90-day safety update 用の生物学的分析データのカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られた 2002 試験のデータを、初回の生物学的分析データのカットオフ日である 2022 年 1 月 12 日以降に得られた新しいデータとして含め、エフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）及び rHuPH20 に対する抗体の発現割合及び保有割合、並びに免疫原性と薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性との相関を Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3-5, ARGX-113-9025-ISI）に記載した。

加えて、申請後に、2002 試験の有効性及び安全性データのカットオフ日を 2022 年 12 月 1 日とする中間解析 2（IA2）を実施して、追加提出した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results）。2002 試験 IA2 には、ほとんどの被験者が 1 年以上の投与を完了したデータが含まれ、2002 試験の IA1（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA CSR）と同様の有効性及び安全性解析を実施した。解析計画の詳細は IA2 の SAP（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 SAP）に示し、統計解析アウトプットは 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results に、日本人及び外国人別の部分集団解析アウトプットは 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis に示した。IA2 の結果の要約は 2.7.6.4 に記載し、有効性及び安全性データの概要をそれぞれ 2.7.3.5.1 及び 2.7.4.6.2 に示した。

本申請で提示した臨床データの根拠となる臨床試験は、ICH E6「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に準拠している。また、ヘルシンキ宣言、臨床試験及び文書化に関する治験依頼者の標準業務手順書、並びに試験を実施した地域の法律及び規制による要件も満たしている。

2.5.1.5　規制当局による助言等の経緯

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、臨床データパッケージの適切性及び電子データの提出範囲について確認した。

なお、エフガルチギモドは、gMG の他、免疫性血小板減少症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、天疱瘡及び水疱性類天疱瘡など、IgG を介する自己免疫疾患の治療薬として開発中である。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

血清中エフガルチギモド濃度の分析法は、関連するガイドラインに従ってバリデーションし、ガイドラインに規定されている全ての基準を満たした（2.7.1.1.2.1）。

エフガルチギモドの薬力学的作用を評価するために、総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）濃度の変化をバリデーションされた方法を用いて評価した。また、AChR に対する自己抗体の病理学的な役割を考慮して、抗 AChR 抗体の濃度とその変化を抗 AChR 抗体陽性 gMG 被験者で評価した（2.7.1.1.2.2）。

エフガルチギモドと rHuPH20 の免疫原性を評価した。gMG を有する被験者での第 3 相試験では、ADA 陽性が確認された全てのサンプルで中和活性を評価した。エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体又は rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体がエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）。免疫原性の分析法は関連するガイドラインに従ってバリデーションし、ガイドラインに規定されている全ての基準を満たした（2.7.1.1.2.3）。

静脈内投与製剤に加えて、皮下投与用に複数の異なる濃度の有効成分を含むエフガルチギモド製剤を開発した。rHuPH20 とエフガルチギモドの 2 種類の配合製剤を臨床試験で用いた（2.7.1.1.1.2.1）。エフガルチギモドの皮下投与製剤及びエフガルチギモド PH20 SC は注射用製剤である。エフガルチギモド PH20 SC の市販予定製剤（[redacted]; エフガルチギモド 180 mg/mL、rHuPH20 2000 U/mL）は 2001 試験及び 2002 試験で用いた。患者に投与する溶液の液量は 5.6 mL で、1000 mg のエフガルチギモド及び 11200 U の rHuPH20 が投与される。

rHuPH20 がエフガルチギモドの薬物動態に与える影響は小さい。エフガルチギモド 10 mg/kg を rHuPH20 なしで単回皮下投与したときと比較して、2000 U/mL の rHuPH20 と混合して単回皮下投与したときのエフガルチギモドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はわずかに高かった。t_{max} は、個々の値の範囲は重なり合っていたものの、中央値としては rHuPH20 と混合して投与したときに早く到達した。また、rHuPH20 の総 IgG 減少に及ぼす影響は認められなかった（2.7.1.3.1）。

エフガルチギモドを皮下投与したとき（rHuPH20 なし）の絶対バイオアベイラビリティは 47.21%と推定された。静脈内投与したときと比較して、皮下投与したときの C_{max} は低く、最小二乗幾何平均値の比（エフガルチギモドの皮下投与 vs 静脈内投与）は 8.43%（90%信頼区間: 5.57, 12.77）であった（2.7.1.2.1）。

エフガルチギモド IV に対する生物学的分析法の要約はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1 に記載されている。本申請でのエフガルチギモド PH20 SC の生物薬剤学的評価は、

臨床生物薬剤学試験、CMC 及び生物学的分析法のデータに基づき行った。これらのデータは本申請での 2.7.1 に説明する。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

エフガルチギモド PH20 SC の 1000 mg を週 1 回計 4 回投与の 1 サイクルを実施したときの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を健康被験者（1907 試験）及び gMG を有する被験者（2001 試験）で評価した。また、2002 試験では、生物学的分析のカットオフ日である 2022 年 1 月 12 日までのエフガルチギモド PH20 SC の複数回サイクル後の gMG を有する被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性のデータを得た。母集団 PK/PD 解析は、エフガルチギモド PH20 SC の固定用量の選択をサポートするために実施した。最終的に、母集団解析による共変量分析を実施し、内因性要因（体重、人種、年齢、性別、腎機能検査値、肝機能検査値など）及び外因性要因（MG 治療併用薬など）がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用プロファイルに及ぼす影響について評価した。

臨床用量では、rHuPH20 は全身循環血中で定量下限未満である（Kirschbrown, 2019）。したがって、rHuPH20 の薬物動態及び薬力学的作用は、エフガルチギモド PH20 SC の開発では評価しなかった。

2.5.3.1　用量設定

gMG 患者でのエフガルチギモド PH20 SC の推奨用法・用量は、1000 mg の週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとして投与する（2.5.1.3）。

エフガルチギモド PH20 SC の用量を選択するために、1901 試験のデータに基づく母集団 PK/PD アプローチを用いた（2.7.2.3.2）。有効性及び安全性が確認されているエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同程度の薬力学的作用を示す固定皮下投与用量を目標とした。PK/PD モデルに基づいて、典型的な体重 70 kg の被験者を想定して 25 mg 間隔で 750～1750 mg の固定皮下用量範囲でシミュレーションを行った。基準となるエフガルチギモド IV 10 mg/kg の用量について、体重は 70 kg を仮定した。エフガルチギモド PH20 SC の用量 1000 mg は、4 回投与後の Day 22～Day 29 での AUEC 及び総 IgG の最大減少並びに Day 29 での総 IgG の減少に基づいて選択した。体重がエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす影響は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。したがって、エフガルチギモド PH20 SC の固定用量 1000 mg は適切である（2.7.2.3.2、2.7.2.3.8.1）。

エフガルチギモドを浸透促進剤である rHuPH20 2000 U/mL と配合した。この濃度は他の有効成分と配合した皮下投与用製剤として承認されている（2.7.2.1.3）。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg はエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同程度の有効性を示し（2.5.4）、安全であると考えられた（2.5.5、2.7.2.3.2）。

2.5.3.2　エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与後のエフガルチギモドの薬物動態を評価した。健康被験者での 4 回目投与後の t_{max} の中央値は 48 時間で、個人ごとの値は 8～96 時間の範囲であった。4 回目皮下投与前（C_{trough}）及び 4 回目皮下投与後（C_{max}）の平均

（標準偏差）エフガルチギモド血清中濃度は、それぞれ 19.3 µg/mL（5.56）及び 50.1 µg/mL（21.2）であった（2.7.2.2.1.1.2）。

また、C_{trough} に基づくと、1 サイクル内でのエフガルチギモドの蓄積はわずかであった。2 サイクル目以降で、C_{trough} が同程度であることに裏付けられるように、エフガルチギモドの薬物動態は経時的に変化しなかった（2.7.2.3.5）。

gMG を有する被験者でのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与後の薬物曝露（$AUC_{0\text{-}168h}$）に、臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.3.3.4）。エフガルチギモド IV 10 mg/kg の 4 回目投与後と比較して、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 4 回目投与後では、C_{trough} は最大 50%高く、C_{max} は約 1/4 であった。消失半減期（3～5 日）は 2 つの投与群間で同程度であった（2.7.2.2.1.1.2）。

健康被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態は gMG を有する被験者と同様であった（2.7.2.3.6）。

2.5.3.3　エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与の 1 サイクルは、同様の総 IgG 減少の推移を示した。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の投与を受けた gMG を有する被験者での、週 1 回計 4 回の 1 サイクル投与後の Day 29 での総 IgG の減少率は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた gMG を有する被験者と比較して非劣性であった。また、Day 29 での抗 AChR 抗体の減少率に基づいた場合でも、エフガルチギモド PH20 SC は、エフガルチギモド IV に対して非劣性であった（2.7.2.2.2.2.1）。さらに、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少率についての各評価間隔及び試験期間全体での AUEC は、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与とエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与とで同程度であった。

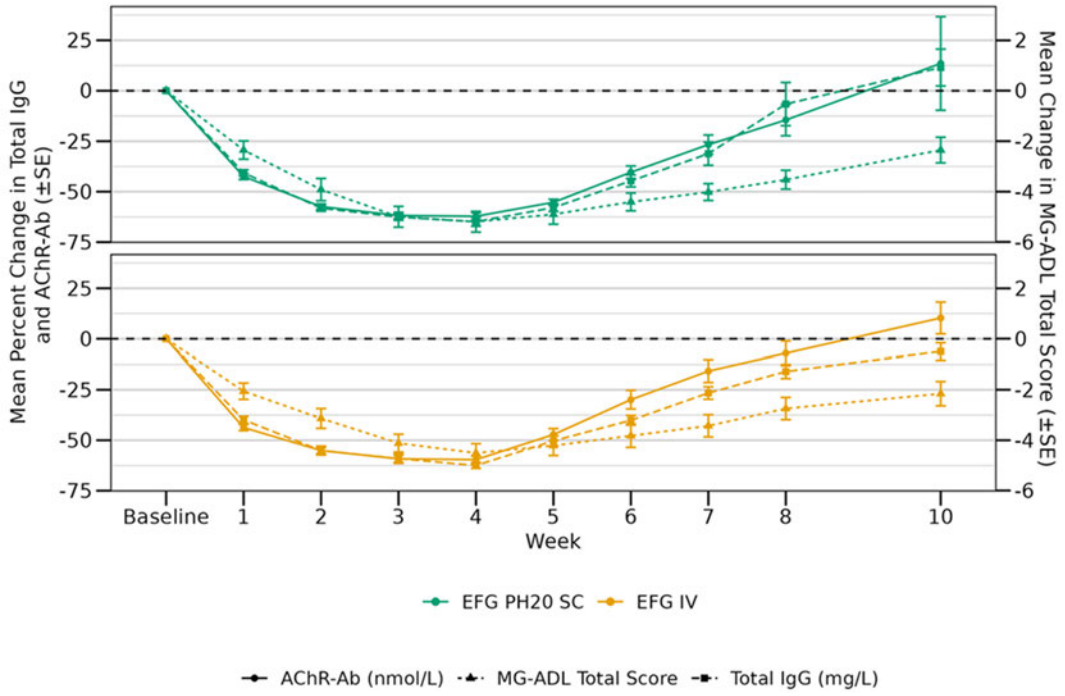
また、エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用は、gMG を有する被験者と健康被験者とで同程度であった（2.7.2.3.6）。エフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC での総 IgG 減少についての非劣性は、gMG を有する被験者及び健康被験者で示された（2.7.2.2.2.1.2、2.7.2.2.2.2.1）。

2001 試験では、週 1 回計 4 回の 1 サイクルでのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 1 回目投与 1 週間後に、平均総 IgG 濃度は 40.1%減少した。総 IgG 濃度は、その後の各投与後にさらに減少した。総 IgG の平均最大減少（64.6%）は最終投与 1 週間後（Day 29）に認められた。以後、総 IgG 濃度は緩やかに上昇してベースラインに回復し、薬物効果が可逆的であることが示された。Week 10（最終投与 7 週間後）のフォローアップ期間の終了時までに、減少は 10%未満に回復した。全体集団での結果は、抗 AChR 抗体陽性集団の結果と一貫していた。同様の結果が抗 AChR 抗体及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）で得られた（2.7.2.2.2.2.1、2.7.2.3.5）。

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の両群で、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少は、MG-ADL レスポンダーの割合として評価される gMG を有する被験者での臨床効果と関連していた（2.7.2.3.3）。また、抗 AChR 抗体陽性集団で、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群ともに、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少は同様の推移を示した（図 2.5-1）。

2002 試験では、サイクルを繰り返しても一貫した総 IgG 及び抗 AChR 抗体濃度の減少が認められた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.4.1、11.4.2）。エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与でも同様の結果が認められた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.3）。

図 2.5-1　抗 AChR 抗体陽性 gMG を有する被験者での総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度及び MG-ADL 総スコアの関係（2001 試験）



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.2, 14.2.3.2.2, and 14.2.2.4
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin gamma; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

2.5.3.4　内因性要因

2.5.3.4.1　体重

体重の薬物曝露に及ぼす影響が小さく、臨床的に重要ではないと考えることから、エフガルチギモド PH20 SC の固定用量 1000 mg は適切である（2.7.2.3.8.1）。

体重とクリアランス（CL）は中程度に相関しており、母集団薬物動態解析において体重は統計的に有意な共変量であった。体重の増加とともにエフガルチギモドの CL は増加し、固定用量で投与したとき薬物曝露は減少した。母集団薬物動態モデルに基づき、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 投与群での体重が 5 パーセンタイル値（50.4 kg）及び 95 パーセンタイル値（112.1 kg）の被験者について、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ をシミュレーションした。体重が薬物曝露に及ぼす影響は小さく、体重が中央値 78.3 kg である被験者に対する $AUC_{0\text{-}168h}$ の相対値は、生物学的同等性の基準範囲である 0.8～1.25 の範囲に含まれた（2.7.2.3.8.1、5.3.3.5-5, Population PK/PD Report 20 058）。

固定用量のエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態を体重あたりの用量のエフガルチギモド IV と比較した。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg の 4 回目投与後のエフガルチギモド $AUC_{0\text{-}168h}$ の個々の値を母集団薬物動態モデルの post hoc 推定値に基づいて推定した。エフガルチギモド PH20 SC 投与後、エフガルチギモドの $AUC_{0\text{-}168h}$ について、60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満及び 90 kg 以上の 3 つの体重群に対して評価した。体重 60 kg 以上 90 kg 未満の被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときを対照として、検討対象の体重群でのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を算出した。幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲に含まれ、体重の影響は臨床的に重要ではないと考えられる（2.7.2.3.8.1）。

2.5.3.4.2　年齢、性別、人種及び民族

母集団 PK/PD モデルに基づき、年齢、性別、人種及び民族はエフガルチギモドの薬物曝露に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.8.2、2.7.2.3.8.3、2.7.2.3.8.4）。

2.5.3.4.3　肝機能障害

肝機能障害患者での薬物動態を評価する試験は実施していない。母集団薬物動態解析で共変量として評価したとき、肝機能検査値はエフガルチギモドの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.8.6）。

肝機能障害の影響は 2.5.5.6.1 肝機能障害にも記載した。

2.5.3.4.4　腎機能障害

エフガルチギモドの分子量は約 54 kDa で、腎臓でろ過される境界線上に位置する。母集団解析での共変量解析は、エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす腎機能マーカーとしての eGFR の影響を評価した。母集団モデルでは、腎機能（eGFR）の低下に伴って、統計学的に有意な CL の減少が確認され、結果として薬物曝露が増加する。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときのシミュレーションによるカテゴリー別の評価では、軽度腎機能障害患者（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73m^2）は腎機能正常患者（eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2）と比較して $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値（90%信頼区間）は 11%（3, 19）高いと推定された（2.7.2.3.8.5）。ベースラインでの軽度腎機能障害はエフガルチギモドの全般的な安全性プロファイルには影響を及ぼさなかった（2.7.4.5.1.6.2）。

中等度（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73m^2）又は高度腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73m^2）がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響を評価するための十分なデータはなかった。

腎機能障害の影響は 2.5.5.6.1 腎機能障害にも記載した。

2.5.3.5　薬物相互作用

rHuPH20 がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響は小さく、総 IgG の減少への影響は認められなかった（2.7.2.3.9.1、2.7.1.3.1）。

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薬物動態又は薬力学的作用に影響することはないと考えられる（2.7.2.3.9.1）。

2001 試験でのステロイド及び／又は NSID での MG 併用治療の影響を、母集団 PK/PD 解析の共変量探索により評価した（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。ステロイドを併用（NSID 併用の有無に関わらず）している gMG を有する被験者では、総 IgG のベースライン濃度が 13.6%低かった。この共変量はモデル解析で統計学的に有意であったが、臨床的に重要ではないと考えられた（2.7.2.3.1.2）。

抗体医薬品をエフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 2 週間後以降に投与する場合には、抗体医薬品の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に重要な影響は与えないと考えられる（2.7.2.3.9.2）。

薬物相互作用については 2.5.5.6.2 薬物相互作用にも記載した。

2.5.3.6　日本人での薬物動態及び薬力学的作用

日本を含む国際共同第 3 相試験である 2001 試験では、主要評価項目である Week 4（Day 29）でのベースラインからの総 IgG の変化率について、日本人でのエフガルチギモド IV 群に対するエフガルチギモド PH20 SC 群の平均値の差は−2.7%（95%信頼区間: −24.86, 19.37）であった。点推定値は非劣性マージンである 10%より低く、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった。

2001 試験成績及び母集団 PK／PD／MG-ADL 解析結果から、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群ともに、日本人と外国人の薬物動態に明確な差はないことが示された。また、2001 試験での総 IgG の変化率、抗 AChR 抗体の変化率及び MG-ADL 総スコアの変化量についても、両投与群で日本人と外国人の間で明確な差は認められなかった。母集団 PK/PD 解析の結果からも、エフガルチギモドの薬力学的効果は、民族に依存しないことが示唆された。したがって、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び PK/PD 関係に、日本人と外国人とで明らかな差はないと判断した。

以上より、エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV ともに、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び PK/PD 関係に日本人と外国人で明確な差が認められなかったことから、2001 試験で総 IgG 減少率に基づいてエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg がエフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であることを示した全体集団の結果は日本人にも適用可能と判断した（2.7.2.3.10）。

2.5.3.7　免疫原性

ADA の発現割合は、エフガルチギモド IV 群（20.0%）と比較して、エフガルチギモド PH20 SC 群（34.5%）で高かったが（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.5.1）、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群のいずれでも、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体はエフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。rHuPH20 に対する抗体はエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

2001 試験の日本人集団の結果から、日本人でエフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体の発現割合が異なる傾向は見られなかった。

免疫原性の要約は 2.7.2.4.1 に記載する。エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性の全体データは、統合免疫原性解析（ISI）に示す（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）。

免疫原性の結果は 2.5.5.6.1 免疫原性にも記載した。

2.5.4　有効性の概括評価

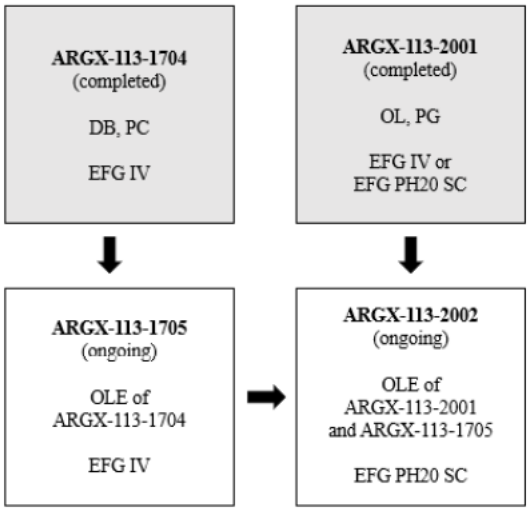
エフガルチギモド PH20 SC の開発プログラムは、エフガルチギモド IV と同様の薬力学的作用を達成することにより、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。このアプローチは、総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少と、MG-ADL レスポンダーの割合で評価した臨床的反応との間に強い関連があることに基づくものであった。この強い関連は、エフガルチギモド IV の完了した第 2 相及び第 3 相プラセボ対照試験である 1602 試験及び 1704 試験で、gMG を有する被験者にエフガルチギモド IV を投与後に認められたものであった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.3）。したがって、総 IgG 減少は有効性の適切な薬力学的マーカーである（2.7.3.3.2）。

さらに、MG は病原性 IgG（すなわち抗 AChR 抗体）を介する疾患であるため、本申請では、抗 AChR 抗体に関する解析として、総 IgG に対する解析と同様の解析を含めた（2.7.3.3.2.2）。

エフガルチギモド IV の第 3 相プラセボ対照 1704 試験の結果をエフガルチギモド PH20 SC にブリッジングするため、gMG を有する被験者を対象に、Day 29 での総 IgG 減少率を主要評価項目とする第 3 相非劣性試験（2001 試験）を実施した。薬力学的なブリッジング戦略をさらに裏付けるため、PK／PD／臨床反応（MG-ADL 総スコア）モデルに基づく臨床試験シミュレーションを実施した（2.7.2.3.3）。さらに、非盲検継続投与試験である 2002 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の長期有効性に関するデータを得た（2.7.3.2.3、2.7.3.5.1）。

エフガルチギモド PH20 SC の有効性は、表 2.7.3-1 に示す 4 つの第 3 相試験により裏付けられた。gMG 患者を対象としたエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の第 3 相試験の概観を図 2.5-2 に示す。

図 2.5-2　gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの第 3 相試験



Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR; 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR; 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR; and 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR.
DB=double-blinded; EFG IV=efgartigimod IV; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenousl(ly); OL=open-label; PC=placebo-controlled; PG=parallel group; OLE=open-label extension; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

臨床的有効性に関する情報は、臨床的有効性の概要（2.7.3）に示した。

2.5.4.1　2001 試験

2001 試験の主要評価項目は達成された。gMG を有する被験者を対象にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 の総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。2 群間の最小二乗平均差（95%信頼区間）（エフガルチギモド PH20 SC vs. エフガルチギモド IV）は、−4.2%（−7.73, −0.66）であり、エフガルチギモド PH20 SC 群でより高い反応を示した。

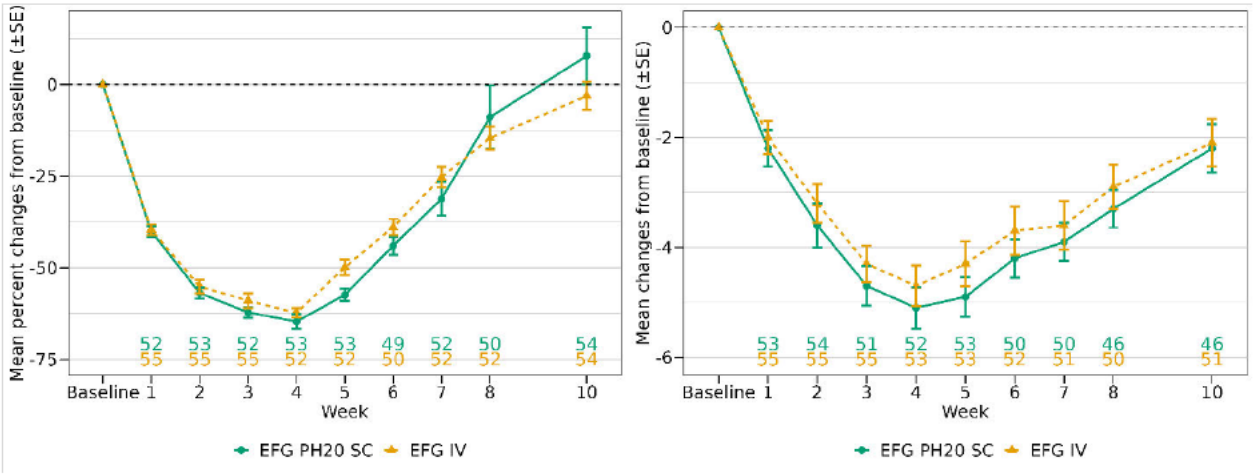
また、Day 29 での抗 AChR 抗体の減少率に基づいても、エフガルチギモド PH20 SC はエフガルチギモド IV に対して非劣性であった。2 群間の最小二乗平均差（95%信頼区間）（エフガルチギモド PH20 SC vs. エフガルチギモド IV）は、−2.5%（−7.45, 2.41）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.4.1）。

全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群のいずれでも、総 IgG の減少は、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量で評価した gMG を有する被験者での臨床的反応と関連していた（図 2.5-3）。

抗 AChR 抗体陽性被験者でも、同様の結果が見られた（図 2.5-1、図 2.7.3-2）。

図 2.5-3　総 IgG のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（mITT 集団）と MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（ITT 集団）－全体集団

(a) Percent change in total IgG levels　　(b) Change in MG-ADL total score



Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001, Tables 14.2.1.5.1 and 14.2.3.2.1
EFG IV=efgartigimod intravenous; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin gamma; ITT=intent to treat; IV=intravenous(ly); mITT=modified intent to treat; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

gMG を有する被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の臨床的有効性は、MG-ADL レスポンダーの割合に基づき、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であった（2.7.3.2.1.2.2）。全体集団では、MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同じ（69.1%）であった。抗 AChR 抗体陽性集団及び陰性集団でも、MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった（表 2.5-3）。

さらに、QMG レスポンダーの割合は、全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 65.5%及び 51.9%（報告値を用いた解析）であり、意味のある違いは認められなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.1.2.2）。また、補完値を用いた解析（QMG 総スコアの肺活量の項目の測定の quality score が grade F だった場合、最悪値 3 点で補完、以下同様）では、QMG レスポンダーの割合は、全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 58.2%及び 55.6%であった（2.7.3.2.1.2.2.4）。なお、QMG 総スコアの解析は、報告値を用いた解析のほか、補完値を用いた解析を実施した。SAP（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.9）では補完値を用いた解析が規定されているが、報告値を用いた解析が結果の評価には適切であると考えるため、2 つの解析結果を併記した。

表 2.5-3　MG-ADL レスポンダーの割合：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）

Responders	EFG PH20 SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	Difference in response (95% CI)
Overall	38/55 (69.1)	38/55 (69.1)	0.0 (−17.3 to 17.3)
AChR-Ab seropositive	32/45 (71.1)	33/46 (71.7)	−0.6 (−19.2 to 17.9)
AChR-Ab seronegative	6/10 (60.0)	5/9 (55.6)	4.4 (−40.0 to 48.9)

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; ITT=intent to treat; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: MG-ADL responders were defined as having ≥2-point reduction (improvement) from baseline on the MG-ADL total score for ≥4 consecutive weeks, with the first reduction occurring at the latest 1 week after the last administration of IMP.

MG-ADL 反応の発現は早く、MG-ADL レスポンダーに見られた反応の大きさは頑健であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.1.2.1）。

また、2001 試験で使用したエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg の用量では、MG-ADL レスポンダー及びノンレスポンダーの総 IgG 減少率及び抗 AChR 抗体減少率のベースラインから Week 4 までの AUEC は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。このことから、2 つの投与経路間で臨床的有効性（MG-ADL レスポンダーの割合）に差がないことが示唆され、薬力学的作用の差はあらかじめ設定した非劣性マージンである 10%以内であった（2.7.3.2.1.2.3）。

2.5.4.1.1　試験対象集団の選択

2001 試験に組み入れられた被験者は、gMG 患者の一般集団であった。2001 試験では、エフガルチギモド IV 承認の根拠となった 1704 試験と同様の gMG 患者集団を組み入れた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 10.4、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.2.1.1）。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性が類似していることから、2 つの試験集団間で薬力学的作用及び臨床的有効性を比較することができる。

エフガルチギモドの第 3 相試験には、重症度に関して幅広い層の gMG 患者を組み入れた。また、抗 AChR 抗体陽性及び陰性の被験者を組み入れた。エフガルチギモドは、各被験者が受けていた一定用量の MG 治療薬（抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド、又は NSID の単剤療法又は併用療法）との併用で投与した。2001 試験では、両群（エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群）の被験者の約 55.5%が前治療として NSID の投与を受けていなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 9.4.4、2.7.3.2.1.1）。

2001 試験の被験者集団については、2.7.3.2.1.1 を参照。

2.5.4.1.2　日本人集団の結果

2001 試験には 8 名の日本人被験者が組み入れられ、エフガルチギモド PH20 SC 群に 4 名、エフガルチギモド IV 群に 4 名がランダム化された。抗 AChR 抗体陽性被験者の割合は、両群とも 75.0%（3 名）であった。

主要評価項目である Day 29 での総 IgG のベースラインからの変化率の 2 群間の平均値の差（エフガルチギモド PH20 SC vs. エフガルチギモド IV）は−2.7%（95%CI：−24.86, 19.37）であった。点推定値は非劣性マージンである 10%より低く、日本人集団の結果は、全体集団の結果と同様の傾向であった。

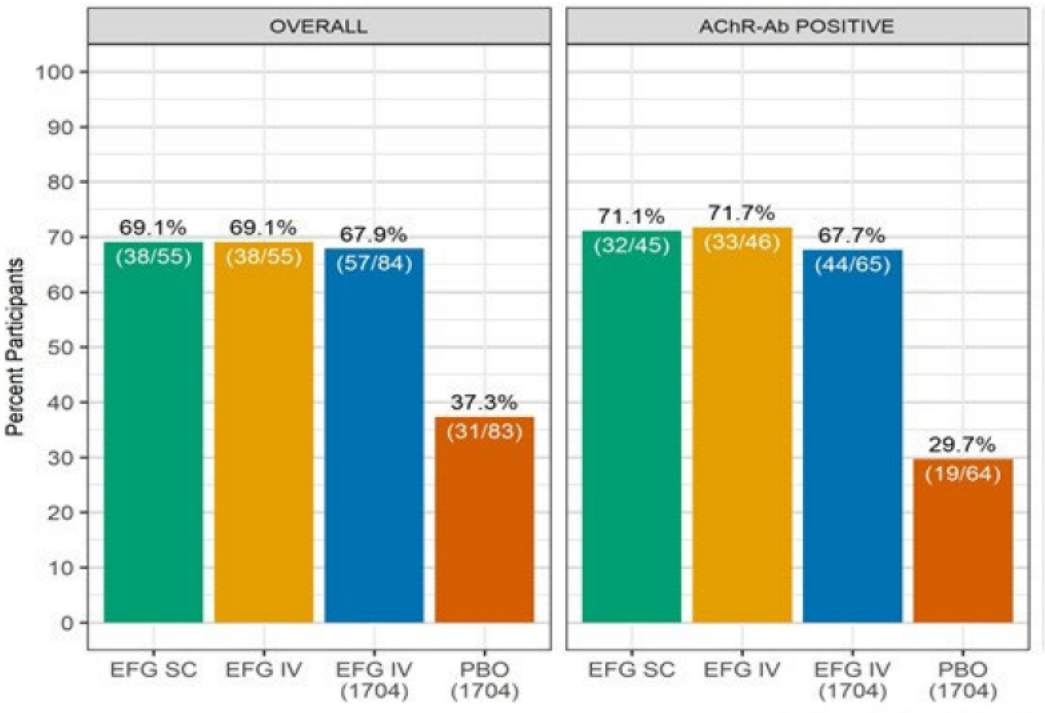
日本人集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同じであった（両群で 75.0%）。また、日本人集団の QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同じであった［両群で 100%（報告値を用いた解析）］。なお、補完値を用いた解析では、日本人集団の QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 100%及び 66.7%であった。さらに、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアで評価した臨床的反応の推移は、いずれの投与群でも日本人と外国人被験者で全般に同様であった（2.7.3.3.3.2.1.2.2）。

以上の結果は、主要評価項目（Day 29 での総 IgG 減少率）について、エフガルチギモド PH20 SC がエフガルチギモド IV に対して非劣性であるとする全体集団の結果を、日本人にも適用できることの裏付けになると考えられた。

2.5.4.2　臨床的有効性の試験間の比較

全体集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、2001 試験のエフガルチギモド IV 群及びエフガルチギモド PH20 SC 群と 1704 試験のエフガルチギモド IV 群とで同様であり、同程度の反応が認められた。抗 AChR 抗体陽性集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、2001 試験の両群と、1704 試験の Cycle 1 でのエフガルチギモド IV 群とで同程度であった（図 2.5-4）。

図 2.5-4　全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合－2001 試験及び 1704 試験（Cycle 1）



Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.5.3; 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR Table 14.2.3.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CSR=clinical study report; EFG SC=efgartigimod for subcutaneous administration coformulated with rHuPH20; EFG IV=efgartigimod for intravenous administration; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

さらに、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群の MG-ADL レスポンダーの割合は、1704 試験のプラセボ群に対して間接的に優越であることが、抗 AChR 抗体陽性被験者で固定マージン法及び統合法を用いて示された（2.7.3.3.2.3.3）。

また、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群の QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）は、1704 試験のエフガルチギモド IV 群の QMG レスポンダーの割合と同程度であった（2.7.3.3.2.4.2）。

2.5.4.3　ブリッジングのための臨床試験シミュレーション及びモデリング

2.5.4.3.1　有効性の薬力学的マーカーとしての総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少の適切性

有効性データをエフガルチギモド IV 10 mg/kg からエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg にブリッジングする裏付けとして、総 IgG 減少が gMG 患者に対する臨床的有効性の適切な薬力学的マーカーであることを 1704 試験のデータを用いて示した。総 IgG 減少は、gMG 患者に対する臨床的有効性の適切な薬力学的マーカーであることが、MG-ADL レスポンダーの割合に基づき示された。また、抗 AChR 抗体減少は、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する臨床的有効性の薬力学的マーカーであることが示された。

母集団 PK／PD／臨床反応（MG-ADL 総スコア）モデルに基づく臨床試験シミュレーションにより、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングに対して、MG-ADL 反応の薬力学的マーカーとして総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少を用いることが支持された（2.7.2.3.3）。

1704 試験に Prentice 基準（Prentice, 1989）を適用して統計解析とモデリングを行うことにより、総 IgG 減少と臨床的反応（MG-ADL 反応）との間の関係をさらに明らかにした。MG-ADL レスポンダーの割合で評価したエフガルチギモドの臨床的有効性は、総 IgG 減少を介していることが示された。また、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者では、抗 AChR 抗体の減少が臨床的有効性の薬力学的マーカーであることを裏付けるための解析も実施した。その結果、gMG 患者に対する臨床的有効性の薬力学的マーカーとしては、総 IgG 減少のほうが優れていることが示された。抗 AChR 抗体減少と比較して、総 IgG 減少はエフガルチギモドの抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者に対する臨床効果（MG-ADL レスポンダーの割合）をよりよく説明した（2.7.3.3.2）。

2.5.4.3.2　有効性の薬力学的マーカーとしての総 IgG に対する非劣性マージン

薬力学的作用の非劣性を評価するために選択された 10%のマージンは適切であり、ブリッジング戦略で薬力学的マーカーとして総 IgG 減少を使用することを支持する。

臨床試験シミュレーションの結果、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少率が 10%小さいとき、いずれの投与群でも MG-ADL レスポンダーの割合はわずかに変化（3%未満）しただけであった（2.7.2.3.3.3、表 2.5-4）。

表 2.5-4　総 IgG 及び抗 AChR 抗体の 10%小さい減少率が MG-ADL レスポンスの予測値に与える影響

	Percentage of MG-ADL responders	
	Efgartigimod IV 10 mg/kg	**Efgartigimod PH20 SC 1000 mg**
Overall population		
Based on population PK/PD/MG-ADL model	69.6%	70.9%
Based on a 10% less total IgG reduction [a)]	66.9%	68.4%
AChR-Ab seropositive population		
Based on population PK/PD/MG-ADL model	69.9%	70.9%
Based on a 10% less total IgG reduction [a)]	67.1%	68.7%

Source: 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Table 11.3:51
AChR-Ab=acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin gamma; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous(ly)
Note: Based on the simulations in 10 000 virtual subjects per treatment arm before the availability of data from studies ARGX-113-2001 and ARGX-113-2002.
a) The typical parameters of the total IgG model were adjusted to achieve a median 10% reduction in IgG levels on day 29. A 10% less reduction in total IgG corresponds with a 10% less reduction in AChR-Ab with the scaling parameter α of 0.994.

2.5.4.4　非盲検継続投与 2002 試験及び 1705 試験

2002 試験 IA1 のデータは、最大 6 サイクルまでのエフガルチギモド PH20 SC の有効性を裏付けるものであった。gMG 患者に対してエフガルチギモド PH20 SC による治療サイクルを繰り返しても、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と MG-ADL 総スコアの改善のパターンは一貫していた。MG-ADL 総スコア及び総 IgG の一貫した減少は、抗 AChR 抗体陽性集団と陰性集団とで同様に認められた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.1.1、11.4.1、11.4.2）。

臨床的有効性の改善は、疾患特異的な評価尺度（MG-QoL15r）及び一般的な評価尺度（EQ-5D-5L）で評価した QOL の改善に反映されていた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.1.2.1、11.1.2.2）。

また、2002 試験 IA2 のデータは、最大 9 サイクルまでのエフガルチギモド PH20 SC 投与で、一貫した有効性を示唆するものであった（2.7.3.5.1、5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 topline Results, 2）。

1705 試験では、最大 17 サイクルまでのエフガルチギモド IV 投与について、同様の有効性の結果が報告された。また、エフガルチギモド IV の長期投与による有効性の減弱や耐性の兆候は認められなかった（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 11.4.1）。

2.5.4.5　有効性のまとめ

総 IgG 濃度と MG-ADL 総スコアにより評価した総 IgG 減少と臨床的反応の間には強い関連が認められた。総 IgG は、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC への有効性データのブリッジングに適切な薬力学的マーカーである。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与は、gMG 患者に対して有効であった。2001 試験の結果は、薬力学的データに基づくエフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングを支持するものであった。

2001 試験と 1704 試験に組み入れられた被験者集団は類似しており、gMG 患者の一般集団であった。

2001 試験の主要評価項目は達成された。gMG 患者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 の総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。また、Day 29 の抗 AChR 抗体減少に基づいても、エフガルチギモド PH20 SC はエフガルチギモド IV に対して非劣性であった。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg による治療サイクルを 1 回実施後の臨床的有効性は、MG-ADL 及び QMG を含む複数のバリデートされた評価尺度で、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であった。

エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコアの改善、総 IgG の減少及び抗 AChR 抗体の減少の一貫したパターンが認められた。

MG-ADL レスポンダーの割合で評価した反応は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群（1704 試験及び 2001 試験）とで同様であった。

2001 試験（2.5.4.1.2）及び 2002 試験（2.7.3.3.3.2.2、2.7.3.5.1）では、日本人被験者で外国人被験者と同様の臨床的反応が認められたことから、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

エフガルチギモド PH20 SC の承認申請に含まれる資料は、健康被験者を対象とした第 1 相試験及び gMG を有する被験者を対象とした試験の結果に基づいている。加えて、gMG を有する被験者を対象とした試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者の統合解析（SC Pooling Block：SC PB）及びエフガルチギモド IV を投与した被験者の統合解析（IV Pooling Block：IV PB）の結果に基づいている。

- SC PB は、2001 試験及び 2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与した gMG を有する被験者のデータで構成される。2002 試験については、2022 年 3 月 2 日のデータカットオフ日までのデータが含まれる。
- IV PB は、1602 試験、1704 試験及び 1705 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与した gMG を有する被験者のデータで構成される。1705 試験については、2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ日までのデータが含まれる。

エフガルチギモド IV の安全性データの概要は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.4 に示した。エフガルチギモド PH20 SC の安全性評価の根拠となった臨床データを、本申請の 2.7.4 に示した。

2.5.5.1　ヒトでの安全性に関連する非臨床データ

エフガルチギモドの静脈内投与による非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験、一般毒性試験及び生殖発生毒性試験、並びにエフガルチギモドに rHuPH20 を混合して皮下投与したと

きの反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績から、望ましくない薬理作用の徴候は確認されていない。ヒトへの使用が危惧されるような特記すべき毒性徴候は認められなかった。

2.5.5.2　臨床開発プログラムでの曝露

データカットオフ日（2022 年 3 月 2 日）時点で、228 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上投与されている。内訳を以下に示す。

- 1901 試験及び 1907 試験の健康被験者 60 名（2.7.4.1.1.3）
- gMG を有する被験者 168 名（2.7.4.1.2.3.1）

本申請では、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性は、SC PB の安全性データに基づいて評価し、IV PB の安全性データで裏付けた。エフガルチギモド PH20 SC への曝露期間は、IV PB で得られた長期曝露データによってサポートされる。

曝露データの詳細については、2.7.4.1.2 を参照。

2.5.5.2.1　SC Pooling Block

全体で 168 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受けた。これには、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群の 55 名、及び 1705 試験又は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け 2002 試験に移行した被験者 113 名が含まれる。

SC PB の被験者は、最大 6 サイクルを開始し、最大 5 サイクルを完了した。全体として、フォローアップ期間を含めた治療期間は、104 名（61.9%）が 6 ヵ月以上であった。フォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は 183.5 日（67.25）であった。

累積治療期間は 84.4 総被験者・年であった（2.7.4.1.2.3.1）

2.5.5.2.2　IV Pooling Block

全体で 164 名の被験者がエフガルチギモド IV の投与を 1 回以上受けた。IV PB の被験者は最大 19 サイクルを開始した。

フォローアップ期間を含めた治療期間の平均（標準偏差）は 592.5 日（291.86）であった。全体として、フォローアップ期間を含めた治療期間は、12 ヵ月以上が 125 名（76.2%）、18 ヵ月以上が 105 名（64.0%）、24 ヵ月以上が 63 名（38.4%）であった。

累積治療期間は 266.0 総被験者・年であった（2.7.4.1.2.3.2）。

2.5.5.3　健康被験者での安全性

全般的に、エフガルチギモド PH20 SC 投与は、第 1 相試験の全投与群で、健康被験者に対して安全であり、忍容性は良好であった。

1907 試験では、エフガルチギモド PH20 SC 投与時の injection site reactions（ISR）の発現割合は 37.0%であった（表 2.7.4-10）。

2.5.5.4　gMG を有する被験者での安全性

2.5.5.4.1　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疾患特性は、年齢、性別、疾患の状態、併用 gMG 療法の点で、gMG の患者集団に典型的なものであった。

SC PB では、男性よりも女性（64.9%）の被験者が多かった。平均年齢（標準偏差）は 50.4 歳（15.31）で、18 歳以上 65 歳未満の被験者が多かった（78.6%）。

診断からの期間の平均値（標準偏差）は 8.69 年（8.025）、MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は 8.4 点（3.22）であった。被験者の大半は、抗 AChR 抗体陽性（81.5%）であり、MGFA 分類は Class II 又は III であった。ベースライン時の MG 治療は、NSID とステロイドの両方（38.7%）、ステロイドのみ（27.4%）、NSID もステロイドもなし（21.4%）、又は NSID のみ（12.5%）であった（2.7.4.1.3.3.1）。

PB IV でも、被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は同様であった（2.7.4.1.3.3.2）。

患者集団の選択については 2.5.4.1.1 を参照。

2.5.5.4.2　有害事象

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV はいずれも、gMG を有する被験者で忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、ISR を除き一貫していた。

SC PB の被験者 168 名のうち 132 名（78.6%）が 6 サイクルまでに 1 件以上の有害事象を発現した。全体で、有害事象の重症度が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 の被験者は 106 名（63.1%）であった（2.7.4.2.1：安全性統合データセット, SC Pooling Block）。SC PB で最もよく見られた（被験者の 10%以上）有害事象は、注射部位紅斑（26.8%）、頭痛（17.3%）、COVID-19（12.5%）及び注射部位そう痒感（10.1%）であった（2.7.4.2.1.1.3.1）。

SC BP での有害事象の発現割合は主に ISR によるものであり、74 名（44.0%）に発現した。ISR は、injection- or infusion-related reactions（IRR）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合が高いことにも寄与しており、それぞれ 65 名（38.7%）及び 87 名（51.8%）に発現した（2.7.4.2.1：安全性統合データセット, SC Pooling Block）。ISR の発現割合は、サイクルが増えるに従い減少した（2.5.5.4.3、2.7.4.2.1.5.2.1）。

IV PB の被験者 164 名のうち 143 名（87.2%）が 19 サイクルまでに 1 件以上の有害事象を発現した。全体で、有害事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2 の被験者は 100 名（61.0%）であった（2.7.4.2.1：安全性統合データセット, IV Pooling Block）。IV PB で最もよく見られた（被験者の 10%以上）有害事象は、頭痛（36.0%）、上咽頭炎（17.1%）、下痢（12.2%）、尿路感染（11.6%）及び COVID-19（11.0%）であった。有害事象の発現割合は、IV PB で最大 19 サイクルの長期曝露により増加しなかった（2.7.4.2.1：安全性統合データセット, IV Pooling Block）。

IV PB について、サイクル別及び全サイクル中で最もよく見られた（被験者の 10%以上）有害事象は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料で報告されたものと一致していた（ウィフガート点滴静注, 400mg 申請資料 2.7.4.2.1.1.3.2）。

エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC への切替え

合計 113 名の被験者が先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、その後 2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。この 113 名には 2001 試験のエフガルチギモド IV 群の 48 名と 1705 試験の 65 名が含まれた。

エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC に切り替えた被験者で、安全上の問題は確認されなかった。投与経路に特異的である ISR（2.7.4.5.2.3）を除き、これら 2 製剤の安全性プロファイルは同様であった。

2.5.5.4.3　Injection Site Reactions（ISR）及び Injection- or Infusion-Related Reactions（IRR）

局所性 ISR は、生物学的製剤の皮下投与に起因するよく見られる有害事象である（Grace, 2020; Thomaidou, 2019）。rHuPH20 は、一過性の ISR を引き起こす可能性が報告されている。rHuPH20 の皮下投与に起因する最もよく見られた有害事象は、軽度であり、以下の ISR が含まれた：紅斑、疼痛、斑状出血、内出血、灼熱感、そう痒感、圧痛、浮腫、硬結、刺激感、知覚異常、しびれ感及び発疹。rHuPH20 の皮下投与に起因する中等度の ISR の発現割合は低く、灼熱感、紅斑、疼痛及びしびれ感が含まれた（Knowles, 2021）。

SC PB では、局所性 ISR は、エフガルチギモド PH20 SC 投与後のいずれかの時点で発現した高位語「注射部位反応」に分類される有害事象と定義した。

SC BP では、局所性 ISR は 74 名（44.0%）の被験者で報告された。最もよく見られた事象は、注射部位紅斑 45 名（26.8%）であった。ISR はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。58 名の被験者で投与後 24 時間内に ISR が発現した。ISR のほとんどは治療なく消失した。ISR の発現割合は、サイクルが増えるに従い減少した（2.7.4.2.1.5.2.1）。

局所性 ISR とは異なり、IRR は、MedDRA 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（埋込み部位を除く）」に含まれる、注射又は注入後 48 時間以内に発現した事象と定義した。

なお、過敏症に関する SMQ には、局所性 ISR に関する特定の PT が含まれている。したがって、局所性 ISR の PT は過敏症の解析から除外した。アナフィラキシー反応や高度の過敏症は認められなかった。局所性 ISR を除くと、過敏症と関連する可能性のある有害事象として、そう痒症［4 名（2.4%））、呼吸困難、浮腫、皮膚炎及びアトピー性皮膚炎［各 2 名（1.2%）］が認められた（2.7.4.2.1.5.1.1：SC Pooling Block）。

IRR による治験薬の投与中止は認められなかった。

2.5.5.4.4　特に注目すべき有害事象

エフガルチギモドは IgG 濃度を一過性に低下させることから、感染症リスクが上昇する可能性がある。したがって、SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される全ての PT を

adverse event of special interest（AESI）と定義した。これらの感染症の種類は、gMG 患者が通常罹患しやすい感染症と違いはなかった（Kassardjian, 2020）。

2001 試験では、AESI の発現割合はエフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で一貫していた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.8）。

SC PB では、AESI の発現割合は全体で 33.9%であり、最もよく見られた（被験者の 4%以上）AESI は、COVID-19、上咽頭炎及び上気道感染であった。IV PB で最もよく見られた（被験者の 4%以上）AESI は、上咽頭炎、尿路感染、COVID-19、上気道感染、気管支炎及び帯状疱疹であった。ほとんどの感染症は CTCAE Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上の AESI の発現割合は、SC PB で 4.2%、IV PB で 6.7%）（2.7.4.2.1.4.4.1）。

SC PB では、被験者あたりのサイクル数が多いほど、AESI の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった。（2.7.4.2.1.4.4.1：SC Pooling Block）。このことは、IV PB のエフガルチギモド IV への長期曝露（最大 19 サイクルの治療）のデータによって更に裏付けられる（2.7.4.2.1.4.4.1： IV Pooling Block）。

最低 IgG 濃度の四分位数と AESI の発現割合の間に明確な関連性は認められなかった（2.7.4.2.1.4.4.1：SC Pooling Block）。

エフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者で、日和見感染は報告されなかった［日和見感染の MedDRA SMQ（狭域）を使用］（2.7.4.2.1.4.4.1：SC Pooling Block）。いずれの感染症も過去の感染の再活性化ではなかった。MG 治療薬としての免疫抑制剤の併用（例、ステロイド、NSID、又はステロイド+NSID）は、一貫して感染リスクに影響を及ぼさなかった。

AESI の詳細については、2.7.4.2.1.4.4.1 を参照。

2.5.5.4.5　治験薬の休薬及び投与中止に至った有害事象

エフガルチギモド PH20 SC の忍容性は良好であった。SC PB では、治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

SC PB では、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 5 名（3.0%）に認められた。3 名以上に認められたエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4.2.1.4.2.3）。

IV PB ではエフガルチギモド IV の投与中止に至った有害事象は 15 名（9.1%）に認められた。

SC PB では、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は 14 名（8.3%）に認められた。IV PB では、エフガルチギモド IV の休薬に至った有害事象は 24 名（14.6%）に認められた。いずれの PB でも、最もよく見られた有害事象は COVID-19［各 PB で 5 名（3.0%）］であった（2.7.4.2.1.4.3.2）。

治療コンプライアンスは高く、2001 試験ではエフガルチギモド PH20 SC 群の被験者の 89.1%、2002 試験（Cycle 1）では被験者の 98.0%が、4 回の投与を全て受けた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 10.6.3、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 10.6.3）。

2.5.5.4.6　重篤な有害事象

SC PB では、重篤な有害事象が 23 名（13.7%）に発現した。最も発現割合が高かった重篤な有害事象（3 名以上）は、重症筋無力症［10 名（6.0%）］及び COVID-19［3 名（1.8%）］であった。治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、重症筋無力症［1 名（0.6%）］のみであった（2.5.5.4.8、2.7.4.2.1.3.3.1）。

IV PB では、重篤な有害事象が 38 名（23.2%）に発現した。3 名以上に発現した重篤な有害事象は重症筋無力症のみであり、8 名（4.9%）に発現した。治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、血小板増加症 1 件（後に「骨髄増殖性新生物」に更新され、治験薬との因果関係が否定された）及び注入に伴う反応 1 件であった（2.7.4.2.1.3.3.2）。

2.5.5.4.7　死亡

2022 年 3 月 2 日のデータカットオフ日時点で、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者のうち 2 名が死亡した。1 名は、腎癌の既往歴があるが、スクリーニング時に 3 年超再発のエビデンスが認められなかった被験者で、遠隔転移を伴う腎癌により死亡した。他の 1 名は、COVID-19 のワクチン接種の有無が病歴として報告されていなかった被験者で、COVID-19 及び呼吸不全により死亡した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.5）。

2022 年 12 月 1 日の IA2 データカットオフ日時点までに、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者が新たに 2 名死亡し、エフガルチギモド PH20 SC の臨床プログラムで死亡に至った被験者は計 4 名となった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Table 14）。1 名は敗血症、呼吸不全及び昏睡の重篤な有害事象を併発し、COVID-19 から後遺症を伴って回復し、腸管穿孔及び肺炎から回復していたが、心停止により死亡した。他の 1 名は、先行の 2001 試験中に肺腫瘤が見つかった被験者で、肺腫瘤のために死亡した（2.7.4.6.2）。

エフガルチギモド IV の投与を受けた gMG を有する被験者では、死亡は 5 名に報告された（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.1.1）。

死亡に至った有害事象は全て、治験担当医師によりエフガルチギモド（PH20 SC 又は IV）との因果関係が否定された。

2.5.5.4.8　他の重要な有害事象

CTCAE Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、SC PB で 15.5%であった。被験者の 2%超で報告された Grade 3 以上の有害事象は、SC PB では重症筋無力症［10 名（6.0%）］及び COVID-19［4 名（2.4%）］、IV PB では重症筋無力症［8 名（4.9%）］であった。

曝露期間の延長による Grade 3 以上の有害事象の発現割合の増加は見られなかった（2.7.4.2.1.4.1.3）。

重症筋無力症の有害事象

MGは病態が変動する疾患である。gMG患者は、しばしば症状の消耗性悪化を示し、入院を必要とする生命を脅かすクリーゼを発現する可能性がある（Harris, 2020）。MG 増悪を誘発した因子は、不明のままであることが多い（Nelke, 2022）。

2001 試験では、重症筋無力症の有害事象の発現割合がエフガルチギモド IV 群よりもエフガルチギモド PH20 SC 群で高かった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.6）が、ベースライン特性や他の因子との関連は確認されなかった。また、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で臨床的有効性の結果が同様であったことから、発現割合の差異は臨床的有効性の結果では説明できなかった。重症筋無力症の有害事象のほとんどは、治験薬投与終了後7週間のフォローアップ期間終了時に近い時期に発現し、それに伴うMG-ADL総スコアの変化は認められなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.6）。結果として、危険因子のパターンが同定できず、この不均衡の意義は不明である。

さらに、2001 試験中に重症筋無力症の有害事象を発現した被験者は、1 名を除いて全てが2002 試験に移行し、その後のサイクルで臨床的改善が認められた（2.7.4.2.1.5.3）。

2002 試験の結果によって、関連性がないことがさらに確認された。先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者では、先行試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者と比べて重症筋無力症の有害事象の発現割合は高くなかった（2.7.4.2.1.5.3、5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Table 15）。

2.5.5.5　その他の安全性パラメータ

臨床検査値の評価

血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値のベースラインからの変化の頻度は低かった。エフガルチギモド PH20 SC を最大 9 サイクル又はエフガルチギモド IV を最大 19 サイクルまで繰り返し投与しても、臨床的に意味のある変化は認められなかった。血清アルブミン及び脂質パラメータのような FcRn 阻害に関する重要な臨床検査パラメータ（Ward, 2022）は、エフガルチギモド PH20 SC 投与の影響を受けなかった。

gMG を有する被験者を対象とした試験及び統合解析での詳細な臨床検査値評価を、それぞれ 2.7.4.3.1、2.7.4.6.2 及び 2.7.4.3.3 に示した。

バイタルサイン、身体所見、心電図所見

エフガルチギモド PH20 SC の投与により、バイタルサインパラメータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

SC PB では、ベースラインの拡張期血圧が正常（≥45 及び≤90 mmHg）で、ベースライン後の測定値が 1 回以上高値（>90 mmHg）であった被験者は 37 名（22.6%）であった。これらの被験者の多くは関連する病歴を有していた。1704 試験のプラセボ群でも同様の傾向が認められたことから（2.7.4.4.1.3）、拡張期血圧の一過性の上昇は臨床的に意味のあるものではなかった。

2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群では、身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

心電図パラメータに対するエフガルチギモド PH20 SC の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目については 2.7.4.4 及び 2.7.4.6.2 に示した。

2.5.5.6　特別な集団における安全性

2.5.5.6.1　内因性要因

内因性要因の安全性に及ぼす影響（すなわち、年齢、性別、人種、体重、抗 AChR 抗体の発現状況、肝障害及び腎障害、並びに免疫原性）を、2.7.4.5.1 に示した。部分集団解析の解釈には、特定の部分集団の被験者が少数であるため限界がある。

年齢

エフガルチギモド PH20 SC の第 3 相試験には gMG を有する成人を組み入れた。65 歳以上の被験者は、65 歳未満の被験者よりも、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったが、この年齢カテゴリーでは起こりうることと考えられる。本申請のデータカットオフ日である 2022 年 3 月 2 日までに死亡した被験者 2 名は 65 歳以上であったが、これらの死亡は、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された（2.5.5.4.7、2.7.4.5.1.1）。また、2022 年 12 月 1 日までに報告された新たな 2 名の死亡のうち 1 名は 65 歳以上、1 名は 65 歳未満であったが、これらの死亡は治験担当医師により因果関係が否定された（2.5.5.4.7、2.7.4.6.2）。

現在、2～17 歳の MG を有する小児を対象としたエフガルチギモド IV の試験が進行中である。

性別

有害事象の発現割合は、女性被験者が男性被験者よりも高かった（2.7.4.5.1.2）。女性被験者で男性被験者より発現割合が高かった有害事象は IRR 及び ISR であった（2.7.4.2.1.5.2.1）。

人種

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、いずれの人種についても特異的な安全性の懸念は確認されなかった。しかしながら、被験者集団は主に白人であった（2.7.4.5.1.3）。

体重

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の投与は、広範囲の体重にわたって安全であると考えられた。エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルに、ベースライン体重カテゴリー（50 kg 未満、50 kg 以上 75 kg 未満、75 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上 125 kg 未満、又は 125 kg 以上）間で臨床的に意味のある差は確認されなかった。

Grade 3 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、100 kg 以上 125 kg 未満の体重カテゴリーで他の体重カテゴリーよりも高かったが、各体重カテゴリーの被験者数は少なかった（2.7.4.5.1.4）。

抗 AChR 抗体発現状況

抗 AChR 抗体陽性集団と陰性集団との間で有害事象の発現割合に一定の傾向は認められず、安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

肝機能障害

試験の選択基準及び除外基準では肝機能障害を有する gMG 患者の参加は許容されていたが、実際には肝機能障害を有する被験者はエフガルチギモドの臨床試験に組み入れられなかった。したがって、肝機能障害を有する患者での安全性データは得られていない（2.7.4.5.1.6.1）。

腎機能障害

腎機能障害被験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が、エフガルチギモド PH20 SC の臨床試験では腎機能障害を有する被験者が組み入れられた（2.7.4.5.1.6.2）。腎機能正常被験者と軽度腎機能障害被験者との間で、安全性データに臨床的に意味のある差は認められなかった。軽度腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。中等度及び高度腎機能障害患者のデータは限られている。

免疫原性

エフガルチギモド PH20 SC は免疫原性のリスクが低い。これは、製剤、患者、疾患及び治療に関連する因子の評価、並びに検出されたエフガルチギモドに対する ADA 又は rHuPH20 に対する抗体に臨床的意味がないことを示す臨床免疫原性のデータに基づいている（2.7.4.5.1.7）。

2.5.5.6.2　外因性要因

地理的地域

地域別（米国、日本、その他の地域）の解析により、エフガルチギモド PH20 SC を長期間、繰り返し投与したときの、安全性に関する新たな所見は認められなかった（2.7.4.5.2.1）。

薬物相互作用

エフガルチギモド PH20 SC の薬物相互作用を評価する試験は実施していない。2.5.3.5 参照。

エフガルチギモドは、ヒト 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）の濃度を減少させる可能性がある。注意事項として、これらの薬剤を投与中にエフガルチギモド PH20 SC を投与する場合には、当該薬剤の意図した有効性反応を注意深く観察すべきである。可能であれば、任意のサイクルのエフガルチギモド PH20 SC の最終投与から 2 週間後まで、これらの薬剤による治療の開始を延期することが推奨される（2.7.2.3.9）。

ワクチン接種

エフガルチギモド投与中のワクチンによる免疫付与については評価していない。生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる免疫付与の安全性、及びワクチンによる免疫付与に対する反応は不明である。エフガルチギモド投与開始の 4 週間前までに、予防接種のガイドラインに従ってワクチン接種を行うべきである。エフガルチギモドを投与中の患者には、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は推奨されない。他の全てのワクチンについては、サイクルの最終投与から少なくとも 2 週間後以降、かつ次のサイクル開始の 4 週間前までに接種すべきである（2.7.4.5.3.1）。

2.5.5.6.3　日本人集団

日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の安全性は国際共同第 3 相試験である 2001 試験及び 2002 試験で評価した。日本人部分集団での安全性解析の結果は、2.7.4.5.9 及び 2.7.4.6.2 に示した。

2001 試験の日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群では、4 名中 3 名に有害事象が認められた。1 名に Grade 3 の重篤な有害事象（PT：重症筋無力症）が認められたが、治験担当により治験薬との因果関係が否定された。治験薬の休薬に至った有害事象が 1 名に 1 件認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 名以上に報告された有害事象は、注射部位発疹のみであった。

2001 試験の日本人集団のエフガルチギモド IV 群では、4 名中 2 名に有害事象が認められた。重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。2 名以上に報告された有害事象はなかった。

2002 試験の日本人集団では、IA1 のデータカットオフ日までに、14 名中 10 名に有害事象が認められた。1 名に Grade 3 の重篤な有害事象（PT：重症筋無力症）が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬の休薬に至った有害事象が 1 名に認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 名以上に報告された有害事象は、注射部位疼痛、頭痛、注射部位紅斑、注射部位発疹、胃腸炎及び背部痛であった。また、IA2 のデータカットオフ日までに、16 名中 12 名に有害事象が認められた。新たに 2 名に Grade 3 の重篤な有害事象（PT：重症筋無力症 2 名、卵巣腺腫 1 名）が認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。新たに治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 名以上に報告された有害事象は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位発疹、貧血、回転性めまい、頭痛、重症筋無力症、耳鳴、上腹部痛、下痢、痔核、胃腸炎、上咽頭炎、背部痛、浮動性めまい、閉経期症状及び皮下出血であった。

2001 試験及び 2002 試験で、エフガルチギモド PH20 SC は日本人被験者に対して忍容性が高く安全であった。また、日本人被験者に、全体集団の安全性の結果から予測できないと思われる新たな特段の安全性上の懸念は観察されなかった。

以上より、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の安全性は全体集団の結果を基に評価可能であると考えられた。

2.5.5.7　エフガルチギモド PH20 SC 自己投与

エフガルチギモド PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングを受けた後、患者又は介護者が投与することができる。2002 試験では、IA1 データカットオフ時点で被験者又はその介護者 145 名（88.4%）がエフガルチギモド PH20 SC を投与するための十分なトレーニングを受けたと判断され、ほとんどの場合、必要なトレーニング来院の回数は 3 回以下であった。Cycle 4 の 2 回目の投与来院時までに、70%を超える被験者がエフガルチギモドの自己投与を実施していた（2.7.4.5.2.2）。エフガルチギモド PH20 SC の総投与数のうち、30.5%が在宅自己投与であり、24.8%が治験実施施設での自己投与であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 12）。

2002 試験の IA2 データカットオフ時点では、ほとんどの被験者又はその介護者が 4 回以内のトレーニング来院で十分なトレーニングを受けたと判断され（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Table 12）、Cycle 9 までに 80%を超える投与が在宅で行われた（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 7）。

gMG を有する被験者がエフガルチギモド PH20 SC を自己投与したとき、有効性への影響は認められなかった（2.7.3.2.3.4.1、2.7.3.5.1）。エフガルチギモド PH20 SC を自己投与した被験者で局所性 ISR が認められたが、サイクル数が増えるに従って発現割合は減少した（2.7.4.5.2.2.1、2.7.4.6.2）。

2.5.5.8　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中のエフガルチギモド PH20 SC 投与に関するデータは得られていない。治療用モノクローナル抗体を含む抗体は、FcRn に結合することにより、妊娠 30 週以降、能動輸送により胎盤を通過することが知られており（Pentsuk, 2009）、エフガルチギモドは母体から胎児へ移行する可能性がある。ラット及びウサギにエフガルチギモドを 100 mg/kg/day まで静脈内投与しても、母動物及び出生児にエフガルチギモドに関連した毒性徴候はみられなかった。エフガルチギモドは母体の抗体レベルを低下させると予想されることから、新生児に対する受動的防御の低下が懸念される。したがって、エフガルチギモドに子宮内曝露した出生児に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与する前に、リスク・ベネフィットを検討する必要がある。

妊婦でのエフガルチギモド PH20 SC 治療は、臨床上のベネフィットがリスクを上回る場合にのみ検討すべきである。

ヒト乳汁中のエフガルチギモドの有無、授乳児への影響、乳汁産生への影響に関する情報はない。エフガルチギモドの乳汁中への移行に関する非臨床試験は実施されていないため、乳汁への移行の可能性は排除できない。ヒトでは母体の IgG が乳汁中に存在することが知られている。

授乳中の女性患者でのエフガルチギモド PH20 SC 治療は、臨床上のベネフィットがリスクを上回る場合にのみ検討すべきである。

詳細は 2.7.4.5.4 を参照。

2.5.5.9　離脱作用、乱用の可能性、過量投与

エフガルチギモドの離脱作用及び反跳現象の可能性を評価するための試験又は系統的解析は実施されていない。数ヵ月にわたって臨床的改善が認められた被験者、又は他の被験者よりも頻繁に投与を必要とした被験者で、離脱作用及び反跳現象の徴候は認められなかった（2.7.4.5.7）。

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標的を調節する薬剤ではない。これまでのところ、エフガルチギモド PH20 SC の薬物乱用又は依存症のエビデンスはない（2.7.4.5.6）。

エフガルチギモド PH20 SC は、正確な量を採取できるよう約 4%の製剤を過量充てんした単回投与用バイアルで提供する。よって、各投与で 1 バイアルを使用した場合、過量投与は不可能である（2.7.4.5.5）。

2.5.5.10　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されていない。エフガルチギモドの作用機序に基づくと、影響は予想されない（2.7.4.5.8）。

2.5.5.11　市販後の使用経験

本申請時点でエフガルチギモド PH20 SC 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。

ウィフガート点滴静注 400mg の市販後データについて以下に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、国内で約[redacted] 名の患者がウィフガート点滴静注 400mg の投与を受けた。

初回安全性定期報告（承認日の 2022 年 1 月 20 日から 2022 年 6 月 16 日）では、PMDA への報告対象となる副作用及び感染症は国内では認められなかった（外国症例を除く）（2.7.4.7）。

申請者は、通常の医薬品安全性監視活動の一環として、ウィフガート点滴静注 400mg に関する全ての重要なベネフィット・リスク情報をモニターしている。規制当局又は製造販売業者により、安全上の理由によるエフガルチギモドに対する措置は実施されていない。

2.5.5.12　副作用

エフガルチギモドの副作用プロファイルは、二重盲検プラセボ対照試験である 1704 試験で、エフガルチギモド IV を投与した gMG を有する被験者のデータに基づいて確立された。

エフガルチギモド PH20 SC に関する新たな副作用は、投与経路と関連している。エフガルチギモド PH20 SC の副作用は、2001 試験の安全性データに基づいて特定した（表 2.5-5）。これらの副作用はいずれも軽度から中等度であり、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至ったものはなかった。

2002 試験及び SC PB の安全性データに基づく新たな副作用は確認されなかった。

詳細は 2.7.4.2.1.5.4 を参照。

表 2.5-5　副作用（SAF）

Adverse reaction	EFG PH20 SC (N=55) n (%)	EFG IV (N=55) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位発疹	8 (14.5)	0
注射部位紅斑	7 (12.7)	0
注射部位そう痒感	5 (9.1)	0
注射部位疼痛	3 (5.5)	0

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.8
AE=adverse event; EFG=efgartigimod; IV=intravenous(ly); N=number of participants per arm in the analysis set, which was the denominator for the percentages; n=number of participants with at least 1 event; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: Adverse drug reactions were defined as PTs reported in ≥5% of participants in the efgartigimod PH20 SC arm of ARGX-113-2001. AEs were coded by SOC and PT according to MedDRA Version 24.1 (Sep 2021). Participants with multiple events within the same SOC or PT were only counted once under those categories.

2.5.5.13 安全性のまとめ

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV はいずれも、gMG を有する被験者で忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

サイクル数が多いほど、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg では最大 9 サイクル、エフガルチギモド IV 10 mg/kg では最大 19 サイクル）。

一過性の IgG 濃度低下は感染症のリスクを増加させる可能性がある。しかし、発現した感染症の種類は、gMG 患者が通常罹患しやすい感染症と違いはなかった（Kassardjian, 2020）。ほとんどの感染症は軽度から中等度であり、投与中止に至った事象はなかった。

ISR は皮下投与経路に特異的であり、確認された唯一の新規副作用である。ISR はいずれも軽度から中等度であり、投与中止に至った事象はなかった。ISR の発現割合は、サイクルが増えるに従い減少した。

疾患の重症度の変動は MG の特徴である（Harris, 2020）。重症筋無力症の有害事象は、SC PB 及び IV PB のいずれでも報告された。2001 試験では、重症筋無力症の有害事象の発現割合はエフガルチギモド PH20 SC 群がエフガルチギモド IV 群よりも高かったが、この不均衡はエフガルチギモドの投与経路に関連する真の影響とは考えられない。

エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC への切替えが、原疾患の悪化や新たな安全性シグナルの誘発と関連するという兆候は認められなかった。被験者はエフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へ安全に切り替えることができる。

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、臨床的有効性及び安全性パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

エフガルチギモド PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングを受けた後、自己投与又は介護者による投与が可能である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

MG は、希少な重症の自己免疫疾患である。MG の病因は、IgG 自己抗体が神経筋接合部の重要な分子、特に AChR を標的とし、神経筋接合部の障害を引き起こすことにある。この神経筋接合部の障害は、眼筋、口蓋筋、呼吸筋、四肢骨格筋などに影響し、衰弱や生命を脅かす可能性のある筋力低下を引き起こす（Gilhus, 2016a）。

2.5.6.1.2 現行の治療

確立された治療法が使用されているにもかかわらず、gMG 患者の疾患負荷は依然として高く、症状及び病態は患者の QOL に悪影響を及ぼしている（Boldingh, 2015）。多くの治療法は重篤な副作用のリスクを伴うため、その使用が制限される場合がある。また、gMG 患

者の 10～15%は現在利用可能な治療法が無効であり、治療関連疾患を発現する患者が多い（Gilhus, 2015）。アンメットメディカルニーズは依然として高い（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.5.1.2）。

エフガルチギモドは、MG の病態生理の中心となる IgG 自己抗体を標的とする新規の作用機序を有する。MG 患者に対するエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与は、安全で有効であることが確認された。エフガルチギモド IV は、種々の MG 患者集団に対して有効であり、現行の治療法より忍容性が改善されていることから、いくつかのアンメットメディカルニーズにこたえることができる（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.5.6）。

エフガルチギモド PH20 SC は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に代わる治療法を提供し、gMG 患者に個々の状況に合わせて治療法を選択できる柔軟性を与える新しい製剤である。

2.5.6.2 ベネフィット

2001 試験の主要評価項目は達成された。gMG 患者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 の総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。また、Day 29 の抗 AChR 抗体減少に基づいても、エフガルチギモド PH20 SC のエフガルチギモド IV に対する非劣性は確立された。

1704 試験では、MG-ADL レスポンダーの割合で評価したエフガルチギモド IV の有効性が、プラセボに対して検証された。さらに、総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少と、MG-ADL レスポンダーの割合で評価した臨床的反応との間に強い関連が認められた。

gMG 患者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の臨床的有効性は、抗 AChR 抗体陽性／陰性にかかわらず、複数のバリデートされた評価尺度でエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であった。エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV は、いずれも治療効果の発現が早く、その大きさは頑健で同程度であった。2001 試験では、MG-ADL レスポンダーの割合はエフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群で同様であった。また、QMG の結果でも、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群の間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。さらに、2001 試験での MG-ADL レスポンダーの割合は、1704 試験と同程度であった。

gMG 患者にエフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返したとき、抗 AChR 抗体陽性／陰性にかかわらず、MG-ADL 総スコアの改善、総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少の一貫したパターンが見られた。臨床的有効性の改善は、MG-QoL15r 及び EQ-5D-5L 尺度で評価した QOL の改善にもつながった。

日本人集団でも、上述の全体集団の結果と一貫した薬力学的作用、並びに MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア、MG-QoL15r スコア及び EQ-5D-5L 尺度の改善が 2001 試験及び 2002 試験で見られており、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の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。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に代わる治療法を提供し、gMG 患者に個々の状況に合わせて治療法を選択できる柔軟性を与える。エフガルチギモド PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングの後、患者自身又は介護者が投与することができる。

2.5.6.3 リスク

エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、エフガルチギモド IV の確立した安全性プロファイルと一貫していた。

エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた SC PB の被験者の 44%に局所性 ISR が報告された。全ての ISR は軽度から中等度であり、投与中止には至らなかった。また、ISR の多くは無治療で消失し、その発現割合は治療サイクルを繰り返すにつれて減少した。

局所性 ISR とは対照的に、注射部位に関連しない IRR の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV とで同程度であった。また、IRR のうち、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。アナフィラキシー反応や高度の薬物過敏症の有害事象は報告されなかった。

また、エフガルチギモド PH20 SC の臨床試験では、日本人被験者に、全体集団の安全性の結果から予測できないと思われる新たな特段の安全性上の懸念は観察されなかった。

エフガルチギモドの作用機序から、エフガルチギモド PH20 SC の投与により感染症のリスクが高まる可能性があるが、ほとんどの感染症は軽度又は中等度であった。感染症の発現割合が治療サイクルを繰り返すにつれて増加する傾向は見られなかった。感染症の兆候や症状について、患者を注意深く観察する必要がある。患者が全身性感染症に罹患している場合には、エフガルチギモド PH20 SC を慎重に投与する必要がある。

安全性データを総合すると、エフガルチギモド PH20 SC と エフガルチギモド IV の安全性プロファイルは、ISR を除き一貫していた。

エフガルチギモド PH20 SC で追加となった副作用は、ISR に関連する事象であり、注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛などであった。

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体は、エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用、臨床的有効性及び安全性パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

エフガルチギモドは、抗 AChR 抗体などの病原性 IgG を含む IgG を選択的に減少させ、MG の病態生理に直接的に働きかける新しい作用機序を有する。エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与は、gMG 患者に対して安全かつ有効であり、リスクを上回るベネフィットが確立している。

エフガルチギモド PH20 SC は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に代わる治療法を提供し、gMG 患者に個々の状況に合わせて治療法を選択できる柔軟性を与える。エフガルチギモド PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングの後、患者本人又は介護者による投与が可能である。

本申請では、エフガルチギモド IV 10 mg/kg のデータをエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg にブリッジングするために、総 IgG の減少が適切な有効性の薬力学的マーカーであるというエビデンスを示した。抗 AChR 抗体の減少でも同様の結果が得られたため、ブリッジングの薬力学的マーカーとして抗 AChR 抗体も有効であるが、主要な薬力学的マーカーとしては総 IgG のほうが優れている。2001 試験の結果では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1

回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の臨床的有効性は、複数のバリデートされた評価尺度でエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であることが示された。MG-ADL 反応の発現は早く、MG-ADL レスポンダーの反応の大きさは頑健であった。MG-ADL レスポンダーの割合で評価した反応はエフガルチギモド IV 群（1704 試験及び 2001 試験）とエフガルチギモド PH20 SC 群とで同様であった。

2002 試験及び 1705 試験での長期投与データから、エフガルチギモドの治療サイクルを繰り返しても、gMG 患者での MG-ADL 総スコアの改善、総 IgG の減少及び抗 AChR 抗体の減少のパターンは一貫していることが示された。次の治療サイクルは臨床評価に基づいて開始されるため、臨床効果が長期間認められている患者に対して、個別の治療法が提供できる。

非臨床試験では、臨床的に重要となる安全性に関する所見は認められなかった。

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV はいずれも、gMG 患者で高い忍容性と、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg は、gMG 患者で高い忍容性と、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。IV PB（266.0 総被験者・年）でのエフガルチギモド IV の安全性プロファイルは、エフガルチギモドの長期使用の安全性と高い忍容性をさらに裏付けるものであった。エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、生物学的製剤の皮下投与に特有の ISR 以外は、エフガルチギモド IV と一貫していた。

また、先行試験でエフガルチギモド IV を使用していた被験者がエフガルチギモド PH20 SC に切り替えた場合でも、安全性に関する懸念は特に認められず、エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC 間の切替えの安全性が裏付けられた。

以上のことから、エフガルチギモド PH20 SC の成人 gMG 患者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性）に対するベネフィットは総合的にリスクを上回り、患者に利便性のある新たな治療選択肢を提供できると考える。

2.5.6.5　補遺

なし

2.5.7　参考文献

Abdiche YN, Yeung YA, Chaparro-Riggers J, et al. The neonatal Fc receptor (FcRn) binds independently to both sites of the IgG homodimer with identical affinity. MAbs. 2015;7(2):331-343.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015;14:1023-1036.

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

Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-68. [2016b]

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

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

Goebeler M, Bata-Csörgő Z, De Simone C, et al; ARGX-113-1701 Investigator Study Group. Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial. Br J Dermatol. 2022 Mar;186(3):429-439.

Grace E, Goldblum O, Renda L, et al. Injection site reactions in the Federal Adverse Event Reporting System (FAERS) post-marketing database vary among biologics approved to treat moderate-to-severe psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Feb;10(1):99-106.

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

Guptill J, Antozzi C, Bril V, et al. Serum IgG and autoantibody lowering by the anti-FcRn monoclonal antibody, nipocalimab, correlates with improvement in MG-ADL in generalized myasthenia patients (S25.007). Neurology. 2022;98 (18 Supplement):407.

Harris L, Allman PH, Sheffield R, Cutter G. Longitudinal analysis of disease burden in refractory and nonrefractory generalized myasthenia gravis in the United States. J Clin Neuromuscul Dis. 2020;22(1):11-21.

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

Haven TR, Astill ME, Pasi BM, et al. An algorithm for acetylcholine receptor antibody testing in patients with suspected myasthenia gravis. Clin Chem. 2010 Jun;56(6):1028-1029.

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.

Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, et al; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology. 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673.

Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536.

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

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

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

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

Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the phase Ib dose-finding study. J Clin Pharm. 2019:59(5);702-716.

Knowles SP, Printz MA, Kang DW, LaBarre MJ, Tannenbaum RP. Safety of recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2021 Nov;18(11):1673-1685.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nelke C, Stascheit F, Eckert C, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. J Neuroinflammation. 2022 Apr 12;19(1):89.

Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2020 Feb;95(2):178-187.

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

Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86(4):328-344.

Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med. 1989;8(4):431-440.

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.

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

Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-161756286419832242.

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.

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

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

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

Thomaidou E, Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. Dermatol Ther. 2019 Mar;32(2):e12817.

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.

Ward ES, Gelinas D, Dreesen E, et al. Clinical significance of serum albumin and implications of FcRn inhibitor treatment in IgG-mediated autoimmune disorders. Front Immunol. 2022 Jun 1;13:892534.

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

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

World Health Organization (website). International classification of functioning, disability and health (ICF). 2001. Available from https://apps.who.int/iris/handle/10665/42407. Accessed August 12, 2022.

Yoganathan K, Stevenson A, Tahir A, Sadler R, Radunovic A, Malek N. Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. J Neurol. 2022 Jun;269(6):3372-3384.

献血ヴェノグロブリン添付文書.日本血液製剤機構. 2022 年 12 月改訂(第 40 版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/580842_6343428A1050_2_26. Accessed December 9, 2022.

ソリリス添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2022 年 9 月改訂(第 4 版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/870056_6399424A1023_1_18. Accessed November 20, 2022.

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

難病情報センター.令和 2 年度末現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別衛生行政報告例. 2021. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211.pdf. Accessed September 30, 2022.

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

日本神経学会.「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」作成委員会編. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂. 2022.

ユルトミリス添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2022 年 8 月改訂(第 6 版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/870056_6399427A1027_1_08. Accessed September 30, 2022.