目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法....4
2.7.1.1　背景及び概観....4
2.7.1.1.1　物理化学的性質と製剤開発の概要....6
2.7.1.1.1.1　エフガルチギモド原薬....6
2.7.1.1.1.2　エフガルチギモド製剤....6
2.7.1.1.2　生物学的分析法の概要とバリデーション....8
2.7.1.1.2.1　薬物動態....8
2.7.1.1.2.2　薬力学的作用....8
2.7.1.1.2.3　免疫原性....10
2.7.1.2　個々の試験結果の要約....14
2.7.1.2.1　1702 試験（第 1 相）....14
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析....16
2.7.1.3.1　rHuPH20 を非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用の比較....16
2.7.1.4　付録....18
2.7.1.5　参考文献....59

表目次

表 2.7.1-1　エフガルチギモド皮下投与製剤及び静脈内投与製剤の原薬の一般的性質....6
表 2.7.1-2　エフガルチギモド製剤の概要....7
表 2.7.1-3　2000 U/mL の rHuPH20 と非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下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比較....17
表 2.7.1-4　血清中エフガルチギモド定量の分析法ライフサイクル....19
表 2.7.1-5　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2....22
表 2.7.1-6　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #3....24
表 2.7.1-7　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－Method #2 と Method #3 のクロスバリデーション....28
表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法ライフサイクル....30
表 2.7.1-9　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2 32
表 2.7.1-10　血清中 IgG サブタイプ定量の分析法ライフサイクル....33
表 2.7.1-11　血清中 IgG サブタイプ定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #1....36
表 2.7.1-12　血清中 IgG サブタイプ定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2....37
表 2.7.1-13　抗 AChR 抗体定量の分析法ライフサイクル....42
表 2.7.1-14　抗 AChR 抗体定量の分析法パフォーマンスの要約....43
表 2.7.1-15　抗 MuSK 抗体定量の分析法ライフサイクル....44

表 2.7.1-16　抗 MuSK 抗体定量の分析法パフォーマンスの要約.....45
表 2.7.1-17　エフガルチギモドに対する ADA の分析法ライフサイクル.....46
表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA の分析法パフォーマンスの要約－補足バリデーション Method #2.....48
表 2.7.1-19　エフガルチギモドに対する ADA の分析法パフォーマンスの要約－再バリデーション Method #2.....49
表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル.....51
表 2.7.1-21　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約.....52
表 2.7.1-22　rHuPH20 に対する抗体検出の分析法ライフサイクル.....53
表 2.7.1-23　rHuPH20 に対する抗体検出の分析法パフォーマンスの要約.....54
表 2.7.1-24　rHuPH20 に対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル.....56
表 2.7.1-25　rHuPH20 に対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約.....57

図目次

図 2.7.1-1　エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの平均血清中濃度推移.....15
図 2.7.1-2　2000 U/mL の rHuPH20 と非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときの平均血清中濃度推移.....16
図 2.7.1-3　2000 U/mL の rHuPH20 非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときのベースラインからの総 IgG の平均変化率の推移.....17

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）
ACE	affinity capture elution	---
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 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
BEAD	biotin-drug extraction and acid dissociation	ビオチン－薬剤抽出及び酸解離
CCP	confirmatory cut point	確認カットポイント
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CPF	cut point factor	カットポイント係数
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for intravenous infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod formulation for subcutaneous 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
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
Fc	crystalized fragment	---
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
[redacted]	[redacted]	---
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
QC	quality control	---
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）
RIA	radio immunoassay	ラジオイムノアッセイ
SCP	screening cut point	スクリーニングカットポイント
t_{max}	time to C_{max}	最高血清中濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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, 2016; Carr, 2010; Grob, 2008）、衰弱、致命的な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。

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、国内では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。製剤開発の概要は、2.7.1.1.1 に記載する。

エフガルチギモドは、FcRn と結合することにより疾患の原因となる血中の病原性 IgG を減少させる。エフガルチギモドによる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）の濃度の変化を評価した。また、アセチルコリン受容体（AChR）及び筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）に対する自己抗体の病原性を考慮して、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の存在と推移を gMG 患者で評価した。

ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1 での記載に加えて、2.7.1.1.2 に以下の生物学的分析法について記載し、説明する。

---

* 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。

- 健康被験者を対象とした第 1 相試験［5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 試験（以下、試験名の「ARGX-113-」は省略）及び 5.3.3.1-2, 1907 試験］並びに gMG 患者を対象とした第 3 相試験（5.3.5.1-1, 2001 試験）及び非盲検継続投与試験（5.3.5.2-1、2002 試験）におけるエフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価、並びに rHuPH20 の免疫原性の評価に使用した生物学的分析法。
- 1901 試験、1907 試験及び 2001 試験での生物学的分析法のパフォーマンス評価。本製造販売承認申請では、2002 試験の生物学的分析結果についてはカットオフ日（2022 年 1 月 12 日）までの中間データが含まれる。2002 試験は実施中のため、2002 試験での生物学的分析法のパフォーマンス評価については記載していない。
- 1705 試験（エフガルチギモド IV での第 3 相試験である 1704 試験の非盲検継続投与試験）のパート A での総 IgG、IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の生物学的分析法のパフォーマンスを評価した。1705 試験のパート B は実施中であるため、抗薬物抗体（ADA）分析の最終報告書は試験終了時に作成される。

臨床用量では、rHuPH20 の循環血中濃度は定量下限未満である（Kirschbrown, 2019）。したがって、エフガルチギモド PH20 SC の開発では、rHuPH20 の薬物動態は評価しなかった。

エフガルチギモドの免疫原性は全ての臨床試験で評価した。関連ガイドラインに従って、3 ステップからなる段階的アプローチを採用した。まずスクリーニングアッセイで全てのサンプルを分析し、続いて確認アッセイで、陽性サンプルについて測定された ADA 反応の特異性を評価した。エフガルチギモド特異的であることが確認されたサンプルについて、滴定により、抗体反応を半定量した。また、gMG 患者での第 3 相試験（1704 試験、1705 試験、2001 試験及び 2002 試験）では、ADA 陽性であることが確認された全てのサンプルについて、中和抗体分析で中和活性を評価した。また、ADA と中和抗体が安全性及び有効性に与える影響を評価した（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）。さらに、rHuPH20 の免疫原性はエフガルチギモドに対する ADA と同様の方法で評価した。

gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の推奨用法・用量はエフガルチギモド PH20 SC の週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとする。本製造販売承認申請では、Day 29（最終投与後 7 日目）でのベースラインからの総 IgG の変化率に基づいて、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与がエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与に対して非劣性であることを示すブリッジング戦略を採用した。上記を目的として、gMG 患者での第 3 相試験（2001 試験）及び健康被験者での第 1 相試験（1907 試験）で、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 を週 1 回計 4 回投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を評価した。1907 試験と 2001 試験の薬物動態及び薬力学的作用の結果は、それぞれ 2.7.2.2.1 及び 2.7.2.2.2 に示す。

1702 試験では、健康被験者にエフガルチギモドを静脈内投与又は皮下投与（rHuPH20 なし）したとき、並びに静脈内投与に続いて反復皮下投与したときのエフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を評価した。1702 試験の治験総括報告書はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料に提出済みであり、分析法の詳細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。絶対バイオアベイラビリティの評価を含むエフガルチギモド 10 mg/kg 皮下投与時（rHuPH20 なし）の薬物動態及び薬力学的作用の結果は 2.7.1.2.1 に記載した。

rHuPH20 がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に与える影響は、2000 U/mL の rHuPH20 を非混合（1702 試験）又は混合（1901 試験）でエフガルチギモド 10 mg/kg を皮下投与したときの単回投与時のデータの比較に基づいて評価した（2.7.1.3.1）。

2.7.1.1.1　物理化学的性質と製剤開発の概要

エフガルチギモドは静脈内投与製剤及び皮下投与製剤として開発されている。静脈内投与製剤及び皮下投与製剤の一般的性質の概要及び各製剤の要約を含むエフガルチギモド製剤開発の概要について下記に示す。製剤開発の詳細は 3.2.P.2.2 に示す。

2.7.1.1.1.1　エフガルチギモド原薬

エフガルチギモドはチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いフェドバッチ培養法により製造される。このタンパク質を一連のクロマトグラフィー及びウイルス除去／不活化工程を経て精製し、最終的な製剤化緩衝液への透析ろ過及び濃縮を経て、エフガルチギモドを製造する。エフガルチギモドの分子量は約 54000Da である。エフガルチギモド皮下投与製剤及び静脈内投与製剤の原薬の物理化学的性質を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　エフガルチギモド皮下投与製剤及び静脈内投与製剤の原薬の一般的性質

Property	**Efgartigimod SC Drug Substance**	**Efgartigimod IV Drug Substance**
Appearance	Clear to slightly opalescent and yellowish solution	Clear and colorless solution
pH at [redacted] ± [redacted] °C	6.0 ±0.3	6.7 ±0.2
Viscosity	[redacted] mPa × s	[redacted] mPa × s
Biological activity	Determined by measuring [redacted] relative to a reference material	Determined by measuring [redacted] relative to a reference material
icIEF profile	pI of [redacted] is [redacted]	pI of [redacted] is [redacted]
Molecular weight by ESI-MS	[redacted] kDa	[redacted] kDa
Purity by reducing CE-SDS	[redacted] % [redacted]	[redacted] % [redacted]
Purity by GP-HPLC	[redacted] % [redacted] monomer [redacted] % aggregates	[redacted] % [redacted] monomer [redacted] % aggregates

CE-SDS=capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate; ESI-MS=electron spray ionization-mass spectrometry; [redacted] = [redacted]; GP-HPLC=gel permeation-high performance liquid chromatography; [redacted] = [redacted]; icIEF=imaged capillary isoelectric focusing; IV=intravenous; SC=subcutaneous

2.7.1.1.1.2　エフガルチギモド製剤

2.7.1.1.1.2.1　製剤開発

異なる有効成分濃度のエフガルチギモド製剤が静脈内投与用及び皮下投与用に開発された。製剤の概要を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2　エフガルチギモド製剤の概要

Formulation	Efgartigimod concentration (mg/mL)	Formulation buffer	rHuPH20 concentration (U/mL)	Used in study number
Efgartigimod concentrate for solution for infusion (for IV administration)				
[redacted]	20	25 mM sodium phosphate, 100 mM sodium chloride, 150 mM L-arginine HCl, 0.02% w/v polysorbate 80, pH 6.7	NA	ARGX-113-1501 ARGX-113-1602 ARGX-113-1702 ARGX-113-1704 ARGX-113-1705 ARGX-113-1907 ARGX-113-2001
Efgartigimod solution for injection (for SC administration)				
[redacted]	[redacted]	[redacted] mM L-histidine/L-histidine HCl, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] mM sucrose, [redacted]% w/v polysorbate 20, pH [redacted]	NA	ARGX-113-1702
[redacted]	[redacted]	[redacted] mM L-histidine/L-histidine HCl, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] mM sucrose, [redacted] mM L-methionine, [redacted]% w/v polysorbate 20, pH [redacted]	NA[a]	ARGX-113-1901
Efgartigimod + rHuPH20 solution for injection (for SC administration)				
[redacted]	[redacted]	[redacted] mM L-histidine/L-histidine HCl, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] mM sucrose, [redacted] mM L-methionine, [redacted]% w/v polysorbate 20, pH [redacted]	2000	ARGX-113-1907
[redacted]	180	20 mM L-histidine/L-histidine HCl, 100 mM sodium chloride, 60 mM sucrose, 10 mM L-methionine, 0.04% w/v polysorbate 20, pH 6.0	2000	ARGX-113-2001 ARGX-113-2002

IV=intravenous; NA=not applicable; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; w/v=weight per volume.
[a] In study ARGX-113-1901, the efgartigimod SC drug product and rHuPH20 were provided in separate vials and comixed into 1 syringe immediately prior to dose administration.

エフガルチギモド濃度 20 mg/mL の静脈内投与製剤（[redacted]）を、健康被験者を対象とした複数の第 1 相試験並びに gMG 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験に用いた。エフガルチギモド静脈内投与製剤は用時希釈して用いる注射用製剤で、静脈内投与前に生理食塩水で最終液量 125 mL になるように希釈する。エフガルチギモド製剤の必要液量は、投与量（mg/kg）及び体重に基づいて患者ごとに算出した。エフガルチギモド IV を用いた第 3 相試験では体重 120 kg 以上の患者には、1 回あたりの投与量 1200 mg を上限とした。

静脈内投与製剤に続いて、皮下投与用の高濃度製剤を開発した（3.2.P.2.2）。1702 試験では皮下投与製剤（エフガルチギモド [redacted] mg/mL、[redacted]）を用い、1901 試験では改良した皮下投与製剤（エフガルチギモド [redacted] mg/mL、[redacted]）を用いた。

また、rHuPH20 とエフガルチギモドの皮下投与用配合製剤を 2 種類開発した（[redacted] 及び [redacted]）。rHuPH20 はボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）で、皮下投与したときに、配合した主薬の拡散と吸収を促進するために用いられる酵素である。最初に開発したエフガルチギモド PH20 SC（[redacted]）は第 1 相 1907 試験で用いた。第 3 相 2001 試験及び非盲検継続投与試験である 2002 試験で用いたエフガルチギモド PH20 SC（[redacted]）はエフガルチ

ギモドがより高濃度（[redacted] は 180 mg/mL、[redacted] は [redacted] mg/mL）であり、皮下投与液量を低減した。

エフガルチギモド皮下投与製剤及びエフガルチギモド PH20 SC は注射用溶液である。市販予定製剤である [redacted]（エフガルチギモド PH20 SC）の gMG 患者に対する投与液量は 5.6 mL である。エフガルチギモド濃度及び rHuPH20 濃度はそれぞれ 180 mg/mL 及び 2000 U/mL であり、5.6 mL で、エフガルチギモドが 1000 mg 及び rHuPH20 が 11200 U 投与される。

2.7.1.1.2　生物学的分析法の概要とバリデーション

2.7.1.1.2.1　薬物動態

2.7.1.1.2.1.1　血清中エフガルチギモド濃度の測定

1901 試験及び 1907 試験の血清中エフガルチギモドの定量には定量的酵素結合免疫吸着法（ELISA）を用いた。分析法は [redacted] 社でバリデーションされた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185065）。1901 試験の投与には高濃縮原薬を用いたため、分析バリデーションに用いた低濃縮原薬 [redacted] とのクロスバリデーションを実施した。長期安定性は CP190517（5.3.1.4）で評価した。

ELISA 法では、エフガルチギモドはラマ重鎖抗体クローン 2D11 の可変領域とマウス Fc フラグメントからなるキメラ分子 2D11-mFc に結合させ、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ F(ab')2 抗ヒト Fc 抗体を用いて検出した。

2001 試験及び 2002 試験の血清中エフガルチギモド濃度は、[redacted] システムを用いたサンドイッチ免疫学的測定法により測定した。本分析法は [redacted] 社でバリデーションされ（5.3.1.4, [redacted]327456QB10）、ELISA 法（5.3.1.4, ARGX-PTBA-0447）とクロスバリデーションした。[redacted] 法では、エフガルチギモドは [redacted] に結合させ、[redacted] を用いて検出した。クロスバリデーションにより、ELISA 法と [redacted] 法が 10 µg/mL を超える濃度で一致することを確認した。10 µg/mL 未満の濃度での不一致は試験間での比較において問題にならないと考えられた（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。[redacted] 法を用いたエフガルチギモドの長期安定性評価は実施中で、20[redacted] 年 [redacted] 月に 24 ヵ月の安定性データが得られる予定である。

血清中エフガルチギモド濃度分析法のライフサイクルの概要を表 2.7.1-4 に示す。血清中エフガルチギモド濃度分析法のバリデーションの詳細は各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータとともに表 2.7.1-5、表 2.7.1-6 及び表 2.7.1-7 に示す。

2.7.1.1.2.2　薬力学的作用

総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の濃度は健康成人被験者及び gMG 被験者で評価した。抗 AChR 抗体濃度は抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者で評価し、1705 試験では抗 MuSK 抗体についても評価した。

2.7.1.1.2.2.1　総 IgG

血清中総 IgG 濃度の測定法である定量的 ELISA は[redacted]社でバリデーションされた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185073）。本定量法は、1901 試験、1907 試験、1705 試験、2001 試験及び 2002 試験で使用し、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1.1.2.2.1 に記載されている。

ELISA 法では、ヒト総 IgG は抗ヒト IgG マウスモノクローナル抗体で捕捉し、HRP 標識マウス抗ヒト IgG Fc ポリクローナル抗体を用いて検出した。

分析法のライフサイクルの概要を表 2.7.1-8 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータは表 2.7.1-9 に示す。

2.7.1.1.2.2.2　IgG サブタイプ

血清中の IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4 濃度を定量するために、[redacted]社の市販キット［[redacted], [redacted]（catalog No. [redacted]）］を購入し、[redacted]社で、測定前に使用可否を検討し、バリデーションした（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP155243）。本分析法は、1901 試験、1907 試験及び 1705 試験で用い、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1.1.2.2.2 に記載されている。2001 試験での IgG サブタイプの評価用には同じ市販キットを[redacted]社でバリデーションした（5.3.1.4, [redacted]314330QB11）。

[redacted]アッセイは磁気ビーズを用いた免疫測定法であり、測定原理はサンドイッチ ELISA と類似している。対象のバイオマーカーに対する捕捉抗体はビーズに共有結合する。結合したビーズは、対象バイオマーカーが含まれるサンプルと反応する。非結合のタンパク質を除去するために数回洗浄し、ビオチン標識検出抗体を添加してサンドイッチ複合体を作成する。最終的な検出複合体は、ストレプトアビジンーフィコエリトリンコンジュゲートの添加により形成される。フィコエリトリンは蛍光レポーターとして機能する。各ビーズに結合した測定対象の濃度は、レポーターシグナルの蛍光強度の中央値に比例する。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-10 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12 に示す。

2.7.1.1.2.2.3　抗アセチルコリン受容体抗体

血清中の抗 AChR 抗体の測定をするため、[redacted]から市販キットを購入し、[redacted]でバリデーションした（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP155456）。本分析法は、1705 試験、2001 試験及び 2002 試験でのサンプル分析に用い、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1.1.2.2.5 に記載している。

要約すると、ヒトの筋肉からの AChR を、ラジオイムノアッセイ（RIA）での抗原として使用する。受容体は ^{125}I-α-bungarotoxin で標識する。このヘビ毒は受容体に最も特異的かつほぼ不可逆的に結合する。患者の血清に発現している自己抗体は、標識された受容体に付着する。得られた免疫複合体は抗ヒト IgG 抗体で沈殿し、沈殿物の放射活性はサンプル中の抗 AChR 抗体の濃度に比例する。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-13 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-14 に示す。

2.7.1.1.2.2.4　筋特異的受容体型チロシンキナーゼに対する抗体

血清中の抗 MuSK 抗体を測定するため、[redacted] から市販キットを購入し、[redacted] で部分的にバリデーションした（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185285）。本分析法は、1705 試験でのサンプル分析に用い、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1.1.2.2.6 に記載している。

要約すると、分析法は定量的 ELISA で、抗 MuSK 抗体を抗原でプレコートされたウェルに結合させ、シグナル増幅システムによって検出する。基質反応は、アルカリホスファターゼ結合検出抗体に触媒され、発色強度は、検出された抗 MuSK 抗体の量に比例する。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-15 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-16 に示す。

2.7.1.1.2.3　免疫原性

全ての臨床試験で目的の一つとして、ヒトでのエフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性を評価した。免疫原性プロファイルを十分に評価するために、ベースラインサンプルと多数のエフガルチギモド投与後のサンプルを採取した。

エフガルチギモドに対する ADA の分析は、統計的に確立されたスクリーニングカットポイント（SCP）に対するスクリーニング、推定陽性サンプルの特異性の確認、及び特異性が確認された陽性サンプルの力価測定からなる 3 段階の段階的方法で評価した。統計解析に基づいたスクリーニングのためのカットオフポイント、特異性の確認及び力価分析を確立した。gMG 患者を対象とした第 3 相試験では、ADA が確認された陽性サンプルについて中和抗体（NAb）アッセイでさらに分析した。

rHuPH20 に対する抗体の検出及び特性評価についても、エフガルチギモドに対する ADA と同様の段階的方法を採用した（2.7.1.1.2.3.2）

2.7.1.1.2.3.1　エフガルチギモドの免疫原性

2.7.1.1.2.3.1.1　エフガルチギモドの抗薬物抗体アッセイ

薬物干渉耐性を改善する affinity capture elution（ACE）ブリッジング ELISA は、[redacted] で開発し、バリデーションした（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP165082、CP165083）。このアッセイでは、ACE 前処理により ADA を抽出し、続いてビオチン標識エフガルチギモドで捕捉し、ジゴキシゲニン標識エフガルチギモドを用いて検出した。

この ACE ブリッジング ELISA 法について、FDA ガイダンス（2016 年にドラフト、2019 年 1 月に最終ガイダンスとして発行）に準拠し、陽性対照抗体の新バッチを定量するために、追加バリデーションパラメータの評価を含む補足バリデーションを実施した（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185295）。本アッセイは、エフガルチギモドを静脈内投与した第 3 相試験及びエフガルチギモドを皮下投与した試験（1901 試験及び 1907 試験）で用いた。

また、分析法の大幅な変更と考えられる重要な試薬の新しいバッチへの実装のため、分析法の再バリデーションを行った（5.3.1.4, CP210206）。再バリデーション後の分析法は 2001 試験及び 2002 試験で用いた。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-17 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-18 及び表 2.7.1-19 に示す。

2.7.1.1.2.3.1.1.1　抗薬物抗体スクリーニングアッセイ

本アッセイは、ELISA 法での ACE ブリッジングアッセイに基づいている。要約すると、血清サンプルを酸で前処理して ADA／エフガルチギモド複合体を解離させ、ストレプトアビジンでコーティングしたプレートでビオチン標識エフガルチギモドによって ADA を捕捉する。続いてプレートを洗浄し、過剰な遊離エフガルチギモドを除去する。

次に、ADA を酸解離により、ストレプトアビジンでコーティングしたプレートから溶出させ、ビオチン標識エフガルチギモドとジゴキシゲニン標識エフガルチギモドの両方を含む緩衝液で中和する。ADA ブリッジビオチン標識及びジゴキシゲニン標識エフガルチギモド並びにこれらの複合体を別のストレプトアビジンコーティングプレートで捕捉し、HRP 結合抗ジゴキシゲニン抗体によって検出する。

カットポイント係数（CPF）は、最低 [redacted] 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清を計 [redacted] 回分析することにより、[redacted]%の偽陽性率を保証するように算出した。SCP を超えるサンプルは、確認アッセイで分析した（SCP = CPF×ネガティブコントロールのアッセイ反応の平均値）。1704 試験及び 2001 試験のベースラインサンプルを評価したところ、CPF は gMG 患者の血清サンプルの測定にも適切であることが示された（5.3.1.4, CP200435）。

2.7.1.1.2.3.1.1.2　抗薬物抗体確認アッセイ

本アッセイは、サンプルを過剰の非標識エフガルチギモド（1000 µg/mL）とインキュベートすることを除いて、スクリーニングアッセイと同様の方法で実施した［ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP165083（1702 試験）、CP185295（1901 試験及び 1907 試験）］。2001 試験及び 2002 試験の分析をするために、ADA 確認アッセイを再バリデーションし、100%マトリックスへの direct spike から、10.0 µg/mL の非標識エフガルチギモドを含む確認用の Master Mix の使用に変更した（5.3.1.4, CP210206）。

確認カットポイント（CCP）は、最低 [redacted] 名のエフガルチギモド投与歴のない被験者の血清を分析することより、[redacted]%の偽陽性率を保証するように算出した。CCP より高い阻害を示すサンプルについて、力価測定を行った（2.7.1.1.2.3.1.1.3）。

2.7.1.1.2.3.1.1.3　抗薬物抗体タイトレーションアッセイ

ADA タイトレーションアッセイは、サンプルの種々の希釈液を用いて、スクリーニングアッセイと同様の方法で行った。力価は、1901 試験及び 1907 試験におけるプレートカットポイントの切片（線形回帰を用いて算出）での相互希釈と定義した。力価は、2001 試験及び 2002 試験におけるエンドポイント力価（すなわち、SCP を超える反応を示した最大希釈係数）として算出した。

2.7.1.1.2.3.1.2　中和抗体アッセイ

gMG 患者を対象とした第 3 相試験で得られた全ての ADA 陽性サンプルについて、中和抗体アッセイを用いて、ADA の中和活性を測定した。本方法は、2001 試験及び 2002 試験並びにエフガルチギモド IV での第 3 相試験（1704 試験及び 1705 試験）で用い、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1.1.2.3.2 に記載されている。

本アッセイは、pH 6.0 の条件下でのエフガルチギモド及び組換え野生型ヒト IgG3 のヒト FcRn への in vitro での競合結合に基づく [redacted]（[redacted]）プラットフォームでの間接競合電気化学発光免疫測定法（ECLIA）である。このアッセイは、IgG のヒト FcRn への結合を競合阻害することにより、内因性 IgG の減少を促進するエフガルチギモドの主な作用機序をモニターするために適した in vitro 分析法である。

この分析法には、アッセイの薬物干渉耐性を改善するために、ビオチン－薬剤抽出及び酸解離（BEAD）手順により ADA を抽出する前処理ステップが含まれる（Xu, 2015）。つまり、ADA／薬物複合体は、最初に酸解離処理によって解離し、続いて過剰のビオチン標識薬物の存在下で中和される。次に、ADA／ビオチン標識薬物複合体がストレプトアビジンビーズに捕捉され、2 回目の酸処理によって ADA を溶出させる。溶出後、ADA を溶液中のエフガルチギモドとプレインキュベートする。この混合液を [redacted] 標識ヒト IgG3 とプレインキュベートし、[redacted] ストレプトアビジンプレートに添加したビオチン標識ヒト FcRn の混合液に添加する。

エフガルチギモドは FcRn と野生型ヒト [redacted] 標識 IgG3 との結合を阻害するが、エフガルチギモドに対する中和抗体はアッセイシグナルを回復する。中和抗体アッセイで観察されたアッセイシグナルの増加は、抗体の中和活性に比例する。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-20 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-21 に示す。

2.7.1.1.2.3.2　rHuPH20 の免疫原性

2.7.1.1.2.3.2.1　rHuPH20 に対する抗体アッセイ

rHuPH20 に対する抗体を検出するために、エレクトロケミルミネッセンスに基づくブリッジング免疫アッセイを Halozyme 社で開発し、タンパク質医薬品の免疫原性試験に対する FDA ガイダンス（2019）に準じて、[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA、元 [redacted] 社）でバリデーションした（5.3.1.4, HALO 20079 Rev2）。本分析法は、1907 試験、2001 試験及び 2002 試験のサンプル分析に用いた。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-22 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-23 に示す。

2.7.1.1.2.3.2.1.1　rHuPH20 に対する抗体のスクリーニングアッセイ

要約すると、1:5 で希釈した血漿サンプルをビオチン標識 rHuPH20（250 ng/mL）及び [redacted] 標識 rHuPH20（250 ng/mL）と一晩インキュベートした。血漿中抗体は、ビオチン標識 rHuPH20 及び [redacted] 標識 rHuPH20 とブリッジを形成し、形成された免疫複

合体をストレプトアビジンでコーティングしたプレートで捕捉し、[redacted] プラットフォームにより検出する。

Halozyme 社独自のアッセイを[redacted] 社で正常ヒト血漿を用いてバリデーションし、エフガルチギモドによる干渉及び病態マトリックス（MG 患者）サンプルに対してさらにバリデーションした（5.3.1.4, HALO 21111 Rev1）。スクリーニング CPF は、計 51 名のエフガルチギモド投与歴のない健康被験者の血漿サンプルを用いて、5%の偽陽性率をターゲットに統計解析により決定した。SCP を超えるサンプルは確認アッセイを行い、タイトレーションアッセイを行う陽性サンプルを確認した。治療を受けていない gMG 患者の血漿サンプルをバリデーションされたカットポイントの適用性確認に用いた（5.3.1.4, 8468-208）。

2.7.1.1.2.3.2.1.2　rHuPH20 に対する抗体の確認アッセイ

本アッセイは、Master Mix に 100.0 µg/mL の非標識 rHuPH20 を加えること以外、スクリーニングアッセイと同じ方法で実施した。CCP は 80%信頼確率で 1%の偽陽性率に基づいて決定した。CCP 以上の阻害を示すサンプルを陽性が確認されたとし、力価測定を行った（2.7.1.1.2.3.2.1.3）。

2.7.1.1.2.3.2.1.3　rHuPH20 に対する抗体のタイトレーションアッセイ

抗薬物抗体のタイトレーションアッセイはサンプルを段階希釈し（2 倍希釈）、スクリーニングアッセイと同じ方法で実施した。タイトレーション CPF は 0.1%の偽陽性をターゲットに統計分析に基づいて決定した。力価はエンドポイント力価（すなわち、タイトレーションカットポイントより高い反応を示す最大希釈係数）として計算した。

2.7.1.1.2.3.2.2　rHuPH20 に対する中和抗体アッセイ

rHuPH20 に対して陽性が確認された全てのサンプルについて中和抗体アッセイを行った。中和抗体は、[redacted] 社で正常ヒト血漿を用いてバリデーションした Halozyme 社独自のアッセイ法（5.3.1.4, HALO 20078 Rev3）で分析し、さらに、エフガルチギモドによる干渉及び病態マトリックス（MG 患者）に対してバリデーションした（5.3.1.4, HALO 22047）。本分析法は、2001 試験及び 2002 試験のサンプル分析に用いた。

本アッセイは、ELISA プレートをコーティングしているヒアルロン酸を分解する rHuPH20 活性と干渉するヒト血漿中の中和抗体を検出する。ビオチン標識 TSG6/Fc を添加し、表面に残る未分解のヒアルロン酸を検出する。ストレプトアビジン HRP は検出ツールとして使用する。試験サンプル中のヒアルロニダーゼ活性の阻害は、各プレート上の無酵素対照の平均光学密度で決定したアッセイカットポイントと比較して評価する。アッセイカットポイントを超える中和活性を示すサンプルを陽性とし、エンドポイント中和抗体力価を決定するために追加の分析を行う。

分析法ライフサイクルの概要を表 2.7.1-24 に示す。分析法バリデーションの詳細情報及び各臨床試験での分析パフォーマンスパラメータを表 2.7.1-25 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　1702 試験（第 1 相）

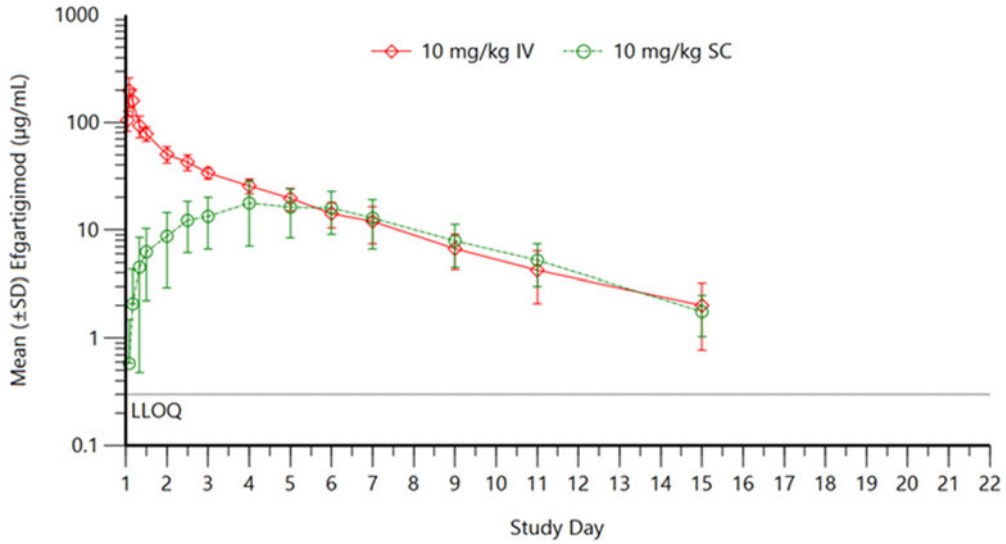
1702 試験では、さまざまな用法・用量で健康被験者に静脈内投与及び皮下投与を行ったときのエフガルチギモドの薬物動態と薬力学的作用を評価した。本試験では、エフガルチギモド（rHuPH20 なし）10 mg/kg を単回皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価しており、結果を以下に説明する（投与群 B 及び投与群 A）。また、投与群 C の皮下投与の結果（すなわち、Day 1 と Day 4 にエフガルチギモド 20 mg/kg を静脈内投与、続いて Day 8 から 8 週間、週 1 回エフガルチギモド 300 mg を皮下投与）について要約する。投与群 C の評価では、被験者はスクリーニング時の体重で層別化した（50～70 kg が 8 名、80～100 kg が 8 名）。

1702 試験での反復静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学的作用の結果（投与群 D）は、それぞれウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.2.1.1.2 及び 2.7.2.2.2.1.2 に記載されている。

<u>エフガルチギモド 10 mg/kg の皮下投与（投与群 B）及びエフガルチギモド 10 mg/kg の静脈内投与（投与群 A）</u>

エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与（rHuPH20 なし）及びエフガルチギモド 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.1-1 に示す。エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与（rHuPH20 なし）したときの絶対バイオアベイラビリティは 47.21%（90%信頼区間：34.36, 64.86）であった。静脈内投与と比較して、皮下投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）は低く、最小二乗幾何平均値の比は 8.43%（90%信頼区間：5.57, 12.77）であった。C_{max} 及び時間 0 から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の平均値（標準偏差）は、エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときにそれぞれ 19.4 µg/mL（9.99）及び 3260 µg·h/mL（1470）、エフガルチギモド 10 mg/kg を単回静脈内投与したときにそれぞれ 206 µg/mL（55.5）及び 6340 µg·h/mL（1060）であった。皮下投与後の C_{max} 到達時間（t_{max}）の中央値は 108 時間（4.5 日）であった。

図 2.7.1-1　エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの平均血清中濃度推移



Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-9 and Table 14-10
IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantitation; SC=subcutaneous; SD=standard deviation

エフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、ベースラインからの総 IgG の減少は Day 15 に最大に到達し、平均（標準誤差）最大減少率は 35.28%（3.45）で、単回静脈内投与したときは Day 9 に最大に到達し、最大減少率は 44.56%（2.46）であった。エフガルチギモドの皮下投与及び静脈内投与を受けた被験者での、ベースラインでの平均（標準誤差）総 IgG 濃度はそれぞれ 12425 µg/mL（810）及び 11511 µg/mL（1511）で、最大減少時の総 IgG 濃度は 8078 µg/mL（751）及び 6496 µg/mL（990）であった。IgG サブタイプについても同様の結果が認められた。エフガルチギモド 10 mg/kg の単回皮下投与と単回静脈内投与の間の総 IgG の減少率の差は Day 11 まで統計学的に有意であった（$p<0.05$）。

投与群 C：Day 1 及び Day 4 にエフガルチギモド 20 mg/kg を静脈内投与し、Day 8 から 8 週間、週 1 回エフガルチギモド 300 mg を皮下投与

Day 57 でのエフガルチギモド 300 mg の最終皮下投与後のトラフ濃度（C_{trough}、最終投与から 1 週間後の血清中エフガルチギモド濃度）、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、体重の軽い被験者（50～70 kg）で体重の重い被験者（80～100 kg）と比較して高かった。体重の軽い被験者及び体重の重い被験者で、C_{trough} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 3.25 µg/mL（0.637）及び 2.71 µg/mL（1.01）、C_{max} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 12.4 µg/mL（2.29）及び 5.78 µg/mL（2.02）、$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ 1750 µg·h/mL（257）及び 1140 µg·h/mL（316）であった。

総 IgG のベースラインからの平均（標準誤差）最大減少率は、全体集団で 63.44%（1.01）、体重の軽い被験者（50～70 kg）で 65.06%（1.46）、体重の重い被験者（80～100 kg）で 61.81%（1.21）であった。最大減少には Day 15 に到達した。ベースラインでの総 IgG 濃度の平均値（標準誤差）は、全体集団、体重の軽い被験者及び体重の重い被験者でそれぞれ 11328 µg/mL（725）、12723 µg/mL（1248）及び 9933 µg/mL（370）で、最大減少時（Day 15）ではそれぞれ 4131 µg/mL（286）、4465 µg/mL（530）及び 3796 µg/mL（191）であった。

Day 57 でのエフガルチギモド 300 mg の最終皮下投与後、総 IgG のベースラインからの平均（標準誤差）減少率は全体集団で 52.09%（2.10）、体重の軽い被験者で 58.18%（2.70）及び体重の重い被験者で 46.00%（1.04）で、総 IgG 濃度はそれぞれ 5296 µg/mL（265）、5226 µg/mL（496）及び 5365 µg/mL（234）であった。Day 85（エフガルチギモド 300 mg の最終皮下投与の 28 日後）の総 IgG 濃度はほぼ正常域に回復した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

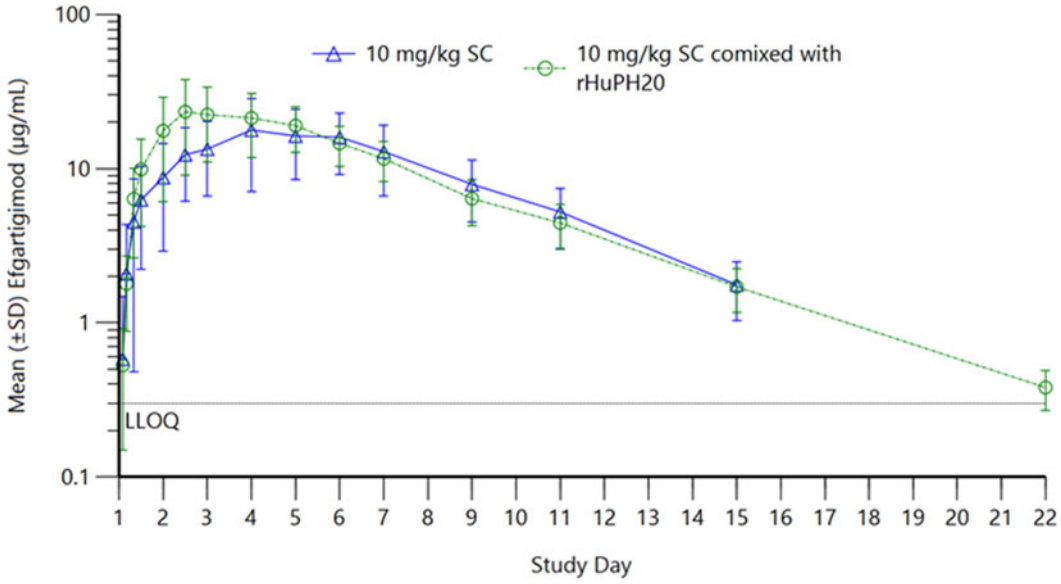
健康被験者に 2000 U/mL の rHuPH20 を非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を 1702 試験及び 1901 試験の成績を利用して比較した。1901 試験の詳細は 2.7.2.3.4 に記載する。

2.7.1.3.1　rHuPH20 を非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用の比較

健康被験者に 2000 U/mL の rHuPH20 を非混合（1702 試験）又は混合（1901 試験）でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.1-2 に示す。

エフガルチギモド 10 mg/kg を皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は rHuPH20 の非混合時と比較して、混合時に若干高かった。rHuPH20 と混合したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ 25.6 µg/mL（12.9）及び 3632 µg·h/mL（1185）で、非混合時では、それぞれ 19.4 µg/mL（9.99）及び 3260 µg·h/mL（1470）であった。t_{max} の中央値は rHuPH20 混合時に早く到達したが、個人ごとの値は重なり合っていた。皮下投与したときの消失半減期は rHuPH20 の混合時と非混合時で同程度であった（表 2.7.1-3）。

図 2.7.1-2　2000 U/mL の rHuPH20 と非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときの平均血清中濃度推移



Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-10 and Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.2.1
rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; LLOQ=lower limit of quantitation

表 2.7.1-3　2000 U/mL の rHuPH20 と非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下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比較

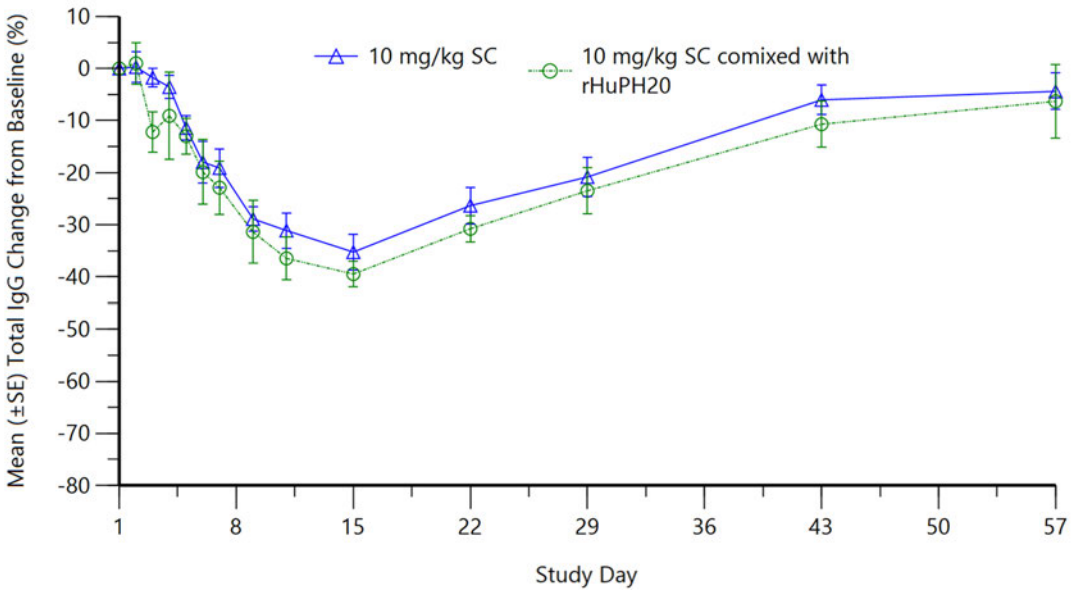
	10 mg/kg Efgartigimod SC (ARGX-113-1702)	**10 mg/kg Efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20 SC (ARGX-113-1901)**
n	8	8
C_{max} (µg/mL)	19.4 (9.99)	25.6 (12.9)
t_{max} (h)	107.60 (71.07-120.18)	59.99 (35.99-95.99)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg.h/mL)	3260 (1470)	3632 (1185)
$t_{½}$ (h)	76.3 (14.2)	77.6 (6.83)

Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-14 and Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.2.8
AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$=AUC from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed concentration; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; $t_{½}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}
Note: Values reported are mean (SD), except for t_{max} where median (min-max) is presented.

健康被験者で 2000 U/mL の rHuPH20 非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときのベースラインからの総 IgG の平均変化率の推移を図 2.7.1-3 に示す。

ベースラインからの総 IgG の減少は Day 15 に最大に到達し、平均（標準誤差）最大減少率は rHuPH20 混合時で 39.5%（2.47）、非混合時で 35.3%（3.45）であった。

図 2.7.1-3　2000 U/mL の rHuPH20 非混合又は混合でエフガルチギモド 10 mg/kg を単回皮下投与したときのベースラインからの総 IgG の平均変化率の推移



Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1702 CSR, Table 14-3 and Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.3.1
IgG=immunoglobulin G; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; SE=standard error

2.7.1.4　付録

以下の表には、1901 試験、1907 試験、2001 試験及び 1705 試験でのエフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価のための分析法を記載する。これらの臨床試験に対する分析法のバリデーションレポートも含め、また、rHuPH20 の免疫原性を評価する分析法についても記載する。ウィフガート点滴静注 400mg の製造販売承認申請に含まれている臨床試験で用いた分析法については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1.4 を参照する。

表 2.7.1-4　血清中エフガルチギモド定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #2[a]	Clinical study ARGX-113-1901	Clinical study ARGX-113-1907
Analyte	Efgartigimod	Efgartigimod	Efgartigimod
Validation type	Validation	In-study	In-study
eCTD reference number	CP185065 CP190517 (LTS)	CP190125	CP190521
Method ID	[redacted] versions [redacted] to [redacted]	[redacted] version [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present (CP185065) [redacted] 20[redacted] to present (CP190517)	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], France		
Matrix	Serum		
Platform	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)		
Format	Sandwich ELISA using 2D11-mFc as capture and goat F(ab)2 anti-human IgG Fc coupled with HRP as detection reagent.		
Stock reference, batch/lot number, expiration date	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	300 to 4000 ng/mL in 100% matrix	300 to 4000 ng/mL in 100% matrix	300 to 4000 ng/mL in 100% matrix
Matrix study population	Healthy, healthy Japanese, MG	Healthy	Healthy
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185065, 5.3.1.4, CP190517	5.3.1.4, CP190125	5.3.1.4, CP190521
Synopsis of amendment history	NA	Cross validation of efgartigimod Batch/Lot No. [redacted] and [redacted] Qualification of a new HRP batch	Qualification new calibration standards and QC samples
	Method validation #3	**Cross validation**	**Clinical study ARGX-113-2001**
Analyte	Efgartigimod	Efgartigimod	Efgartigimod
Validation type	Validation	Cross validation	In -study
eCTD reference number	[redacted]327456QB10 349622QB10	CP200323, [redacted]327456QB10, ARGX-PTBA-0447	[redacted]338396QB20
Method ID	[redacted] versions [redacted] to [redacted]	[redacted]: [redacted] version	[redacted] version [redacted]

		[redacted]: [redacted] version [redacted]	
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present ([redacted]327456QB10) [redacted] 20[redacted] to present ([redacted]349622QB10)	[redacted] 20[redacted] to present (CP200323) [redacted] 20[redacted] to present ([redacted]327456QB10)	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], UK	[redacted], France (CP200323) [redacted], UK ([redacted]327456QB10)	[redacted], UK
Matrix	Serum	Serum	Serum
Platform	Sandwich immunoassay format applying a [redacted] system	ELISA vs [redacted]	Sandwich immunoassay format applying a [redacted] system
Format	Sandwich immunoassay using [redacted] as capture and coupled with [redacted] as detection reagent	See validation reports [redacted]327456QB10 and CP185065	Sandwich immunoassay using [redacted] as capture and coupled with [redacted] as detection reagent
Stock reference, batch/lot number, expiration date	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	See validation reports [redacted]327456QB10 and CP185065	Efgartigimod, Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	200 to 5000 ng/mL	[redacted]: 300 to 4000 ng/mL [redacted]: 200 to 5000 ng/mL	200 to 5000 ng/mL
Matrix study population	Healthy, CIDP, ITP, MG, PV, healthy Japanese	Healthy	MG
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4, [redacted]327456QB10, 5.3.1.4, [redacted]349622QB10	5.3.1.4, CP200323, 5.3.1.4, [redacted]327456QB10, 5.3.1.4, ARGX-PTBA-0447, ウィフガート点滴静注400mg 申請資料, CP185065	5.3.1.4, [redacted]338396QB20

Synopsis of amendment history	Additional partial validation of truncated curve range due to unsuccessful bridging of high concentration batches Cross validation with [redacted]	NA	Qualification of new standard working stock Qualification of new labeled critical reagents [redacted]) and [redacted]

2D11-mFc=chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a mouse Fc; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Exp.=expiration; F(ab)=fragment antibody; Fc=crystalized fragment; [redacted]; HRP=horseradish peroxidase; ID=identification; IgG=immunoglobulin G; ITP=immune thrombocytopenia; LLOQ=lower limit of quantitation; LTS=long-term stability; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris; ULOQ=upper limit of quantitation

[a] For the bioanalytical method life-cycle information for determination of efgartigimod in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-2.

表 2.7.1-5　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Method full re-validation for the determination of efgartigimod in human serum (with interference standard from new cell line) (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185065)**	
Method description	The method is a quantitative ELISA. 2D11-mFc is coated on an ELISA plate and after the capture of efgartigimod a detection step is performed by using HRP labeled goat F(ab')2 anti-hFc. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-4.	
Method performance in study ARGX-113-1901 (5.3.1.4, CP190125)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	CP190125, Table 21.1
Standard curve performance	Inter assay bias range: [redacted]% to [redacted]0% Inter assay precision: [redacted]% CV	CP190125, Table 21.14
QC performance	Inter assay bias range: [redacted]% to [redacted]% Inter assay precision: [redacted]% CV	CP190125, Table 21.15
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted]% of study samples, and [redacted]% of the samples met the prespecified criteria.	CP190125, Table 21.16
Cross validation of efgartigimod batches	A new reference substance (Batch/Lot No. [redacted]) was cross-validated and successfully compared with the old reference substance (Batch/Lot No. [redacted]).	CP190125, Tables 21.2 to 21.7
Qualification runs	HRP batch, Batch/Lot No. [redacted] (new batch) was compared to [redacted] (old batch) and accepted for further use.	CP190125, Tables 21.8 to 21.13
Study sample analysis/ stability	Stability of efgartigimod in human serum at [redacted]°C ± [redacted]°C was demonstrated for [redacted] days (CP185065). This stability period covers the maximum length of time from specimen collection to analysis ie, [redacted] days.	CP190125, Section 9
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Calibration curve contains [redacted] standards from LLOQ to ULOQ	NA
Method performance in study ARGX-113-1907 (5.3.1.4, CP190521)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	CP190521, Table 22.1
Standard curve performance	Inter assay bias range: [redacted]% to [redacted]% Inter assay precision: [redacted]% CV (Results presented are of accepted runs)	CP190521, Table 22.8
QC performance	Inter assay bias range: [redacted]% to [redacted]% Inter assay precision: [redacted]% CV (Results presented are of accepted runs)	CP190521, Table 22.12
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted]% of study samples, and [redacted]% of the samples met the prespecified criteria.	CP190521, Table 22.14
Cross validation of efgartigimod batches	NA	NA

Qualification runs	Qualification of new calibration standards and QC samples was successful.	CP190521, Tables 22.2 to 22.4
Study sample analysis/ stability	Stability of efgartigimod in human serum at [redacted] °C ± [redacted] °C was demonstrated for up to [redacted] days (CP190517). This stability period covers the maximum length of time from specimen collection to analysis ie, [redacted] days.	CP190521, Section 9
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Calibration curve contains [redacted] standards from LLOQ to ULOQ	NA

2D11-mFc=chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a mouse Fc; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; F(ab)=fragment antibody; Fc=crystalized fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantitation; NA=not applicable; No.=number; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantitation

表 2.7.1-6　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション
Method #3

Bioanalytical method validation report name	**Validation of a PK assay for the determination of ARGX-113 in human serum using the [redacted] platform (5.3.1.4, [redacted]327456QB10)** **Selectivity testing of Japanese sera within the ARGX-113 PK method (5.3.1.4, [redacted]349622QB10)**			
Method description	The method is a sandwich immunoassay format applying a [redacted] system, using [redacted] as capture and [redacted] coupled with [redacted] as detection for the determination of efgartigimod.			
Materials used for standard calibration curve and concentration	**Efgartigimod**			
	Batch/Lot No.: [redacted][a] [redacted] mg/mL Exp. date: [redacted]	Batch/Lot No.: [redacted] [redacted] mg/mL Exp. date: [redacted]	Batch/Lot No.: [redacted] [redacted] mg/mL Exp. date: [redacted]	
Validated assay range	200 to 5000 ng/mL in 100% matrix			
Material used for QCs and concentration	**Efgartigimod**			
	Batch/Lot No.: [redacted][a] [redacted] mg/mL Exp. date: [redacted]	Batch/Lot No.: [redacted] [redacted] mg/mL Exp. date: [redacted]	Batch/Lot No.: [redacted] [redacted] mg/mL Exp. date: [redacted]	
MRD	1/5			
Source and lot of reagents	[redacted] batch/Lot No. [redacted], [redacted] [redacted] at [redacted], Batch No. [redacted] Conjugated to [redacted] at [redacted], Batch No. [redacted]			
Regression model and weighting	4 parameter logistical model with weighting factor of 1/Y2			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ.	[redacted] calibrators		[redacted]327456QB10, Table 11
	Inter assay accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	[redacted]% to [redacted]% (Data presented is from all validation runs)		
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	[redacted]% to [redacted]% (Data presented is from all validation runs)		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Intra run accuracy (%bias) in 5 QCs**	LLOQ ([redacted] ng/mL) LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ ([redacted] ng/mL)	[redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]%	[redacted]327456QB10, Table 14
	Inter batch precision %CV	LLOQ ([redacted] ng/mL) LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL)	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	

		ULOQ (ng/mL)	%
	Total error (%TE) - Inter batch	LLOQ (ng/mL) LQC (ng/mL) MQC (ng/mL) HQC (ng/mL) ULOQ (ng/mL)	% % % % %
Selectivity and matrix effect	lots from healthy subjects observed bias at LLOQ concentration: % to % observed bias at HQC concentration: % to % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, % of the spiked matrices were determined within % of the LLOQ concentration, % of the spiked matrices were determined within % of the HQC concentration lots from ITP patients observed bias at LLOQ concentration: % to % observed bias at HQC concentration: % to % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, % of the spiked matrices were determined within % of the LLOQ concentration, % of the spiked matrices were determined within % of the HQC concentration lots from CIDP patients observed bias at LLOQ concentration: % to % observed bias at HQC concentration: % to % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, % of the spiked matrices were determined within % of the LLOQ concentration, % of the spiked matrices were determined within % of the HQC concentration lots from PV patients observed bias at LLOQ concentration: % to % observed bias at HQC concentration: % to % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, % of the spiked matrices were determined within % of the LLOQ concentration, % of the spiked matrices were determined within % of the HQC concentration lots from MG patients observed bias at LLOQ concentration: % to % observed bias at HQC concentration: % to % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, % of the spiked matrices were determined within % of the LLOQ concentration, % of the spiked matrices were determined within % of the HQC concentration	327456QB10, Tables 18, 19, 25, 26, 27, and 28
	lots from healthy Japanese subjects observed bias at LLOQ concentration: % to % (outside acceptance criteria) observed bias at HQC concentration: % to % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, % of the spiked matrices were determined within % of the LLOQ concentration, % of the spiked matrices were determined within % of the HQC concentration	349622QB10, Table 5, Section 6
Interference and specificity	Interference and specificity were not tested during this validation.	NA
Hemolysis effect	hemolytic lots from healthy subjects observed bias at LLOQ concentration: % to % observed bias at HQC concentration: % to %	327456QB10, Tables 20 and 21

	All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted] % of the spiked matrices were determined within [redacted] % of the LLOQ concentration, [redacted] % of the spiked matrices were determined within [redacted] % of the HQC concentration.	
Lipemic effect	[redacted] lipemic lots from healthy subjects observed bias at LLOQ concentration: [redacted] % to [redacted] % observed bias at HQC concentration: [redacted] % to [redacted] % All unspiked sera were determined below LLOQ of the assay, [redacted] % of the spiked matrices were determined within [redacted] % of the LLOQ concentration, [redacted] % of the spiked matrices were determined within [redacted] % of the HQC concentration.	[redacted] 327456QB10, Tables 22, 23, and 24
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity was tested with 7 dilution factors up to 1/2000 (in addition to the 1/5 MRD dilution). Bias observed at a dilution of 1/2000 was [redacted] % to [redacted] % No hook effect was observed.	[redacted] 327456QB10, Tables 16 and 17
Bench-top/process stability	Bench-top and stability was investigated by storing initially frozen ([redacted] °C ± [redacted] °C for at least [redacted] hours) stability samples for [redacted] and [redacted] hours at room temperature. On board instrument stability was assessed by running CDs on one occasion. All stability results were within the preset acceptance criteria. Up to [redacted] CDs can be run at any one time.	[redacted] 327456QB10, Tables 29, 30, and 39
Freeze-thaw stability	Freeze-thaw stability was investigated by submitting stability samples stored at [redacted] °C ± [redacted] °C to [redacted] freeze-thaw cycles. All stability results were within the preset acceptance criteria.	[redacted] 327456QB10, Table 31
Long-term storage	Long-term stability was investigated by storing stability samples at [redacted] °C ± [redacted] °C for [redacted] days and [redacted] °C ± [redacted] °C for [redacted] days. Further stability assessment up to 24 months is ongoing and performed under LTS study [redacted] 327456QB40. The [redacted] month stability time point expected in [redacted] 20[redacted].	[redacted] 327456QB10, Tables 32 to 36
Robustness	The method can be performed on different [redacted] instruments	[redacted] 327456QB10, Tables 41 and 42
Parallelism	NA	NA
Carry over	The method is not susceptible to carry-over.	[redacted] 327456QB10, Table 40
Reference material bridging	Analytical comparability between batches [redacted] and [redacted] failed and resulted in partial revalidation. Analytical comparability was shown during partial revalidation between batches [redacted] and [redacted].	[redacted] 327456QB10, Tables 43 to 52
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, [redacted] 338396QB20)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted] % passing rate)	[redacted] 338396QB20, Section 7.4, Table 1
Standard curve performance	Inter assay bias range: [redacted] % to [redacted] % Inter assay precision: [redacted] % CV	[redacted] 338396QB20, Table 2
QC performance	Inter assay bias range: [redacted] % to [redacted] % Inter assay precision: [redacted] % CV	[redacted] 338396QB20, Table 4
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in [redacted] % of study samples, and [redacted] % of the samples met the prespecified criteria.	[redacted] 338396QB20, Section 12.5
Cross validation of	NA	NA

efgartigimod batches		
Qualification runs	New standard working stock [redacted] was successfully bridged. New labeled [redacted] and [redacted] were successfully bridged against the old labeled [redacted] and [redacted], respectively	[redacted]338396QB20, Tables 5, 6, and 7
Study sample analysis/ stability	Stability of efgartigimod in human serum at [redacted]°C ± [redacted]°C was demonstrated for [redacted] days ([redacted]27456QB40). All analytical project samples were analyzed within the established stability period for efgartigimod in human serum. Stability assessment is still ongoing.	[redacted]338396QB20, Sections 7.1, 7.4, 12.4
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Calibration curve contains [redacted] standards from LLOQ to ULOQ	NA

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CV=coefficient of variation; Exp.=expiration; His=histamine; HQC=higher quality control; ITP=immune thrombocytopenia; LLOQ=lower limit of quantitation; LQC=lower quality control; LTS=long-term stability; MG=myasthenia gravis; MQC=middle quality control; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; No.=number; PK=pharmacokinetic; PV=pemphigus vulgaris; QC=quality control; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation.

[a] Batch used for calibration and QC, other batches for calibration and QC in drug batch bridging.

表 2.7.1-7　血清中エフガルチギモド定量の分析法パフォーマンスの要約－Method #2 と Method #3 のクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Determination of ARGX-113 in cross validation QC samples provided by argenx (5.3.1.4, CP200323)** **Validation of a PK assay for the determination of ARGX-113 in human serum using the [redacted] platform (5.3.1.4, [redacted]327456QB10)** **Statistical analysis of PK cross validation data for efgartigimod obtained with the ELISA and [redacted] methods at [redacted] and [redacted] respectively (5.3.1.4, ARGX-PTBA-0447)**		
Changes in method	Comparison of ELISA method ([redacted], validated in report CP185065) with [redacted] method ([redacted], validated in report [redacted]327456QB10).		
New validated assay range if any	Range [redacted]: 300-4000 ng/mL (CP185065) Range [redacted]: 200-5000 ng/mL ([redacted]327456QB10)		
Validation parameters	**Cross validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ**		
	[redacted] Intra-run accuracy	[redacted] to [redacted]%	CP200323, Table 17.2, run 2
	[redacted] Intra-run accuracy	[redacted] to [redacted]%	[redacted]327456QB10, Table 10, run 41-45, run 47
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	[redacted] Intra-run precision from all cross validation runs	[redacted]%	CP200323, Table 17.2, run 2
	[redacted] Intra-run precision from all cross validation runs	[redacted]%	[redacted]327456QB10, Table 10, run 41-45, run 47
Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs**		
	[redacted] Intra-run accuracy	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted]% [redacted]% [redacted]% NA	CP200323, Table 17.6, run 2
	[redacted] Intra-run accuracy	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted]% to [redacted]0% [redacted]% to [redacted]% [redacted]% to [redacted]% NA	[redacted]327456QB10, Table 55, run 41-45, run 47
	Intra-run precision %CV		

	[redacted]	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted]% [redacted]% [redacted]8% NA	CP200323, Table 17.6, run 2
	[redacted]	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted]% [redacted]% [redacted]% NA	[redacted]327456QB10, Table 55, run 41-45, run 47
	Total error (TE)			
	[redacted]	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA [redacted]% [redacted]% [redacted]% NA	CP200323, Table 17.6, run 2
	[redacted]	LLOQ LQC ([redacted] ng/mL) MQC ([redacted] ng/mL) HQC ([redacted] ng/mL) ULOQ	NA NA NA NA NA	[redacted]327456QB10, Table 55, run 41-45, run 47
Cross validation	[redacted] **incurred samples**			
	All concentrations (n=[redacted])	Average difference of [redacted]%; [redacted] incurred samples within [redacted]% difference Bland-Altman interval [[redacted]%; [redacted]%] PCC = [redacted]		ARGX-PTBA-0447, Table 4, Table 8, Figure 2, Figure 3
	≤[redacted] ng/mL (n=[redacted])	Average difference [redacted]%; [redacted] incurred samples within [redacted]% difference Bland-Altman interval [[redacted]%; [redacted]%] PCC = [redacted]		ARGX-PTBA-0447, Table 4, Table 8, Figure 5, Figure 6
	>[redacted] ng/mL (n=[redacted])	Average difference [redacted]%; [redacted] incurred samples within [redacted]% difference Bland-Altman interval [[redacted]%; [redacted]%] PCC = [redacted]		ARGX-PTBA-0447, Table 4, Table 8, Figure 8, Figure 9
	[redacted] **cross validation QC samples**			
	[redacted] spiked QCs with range [redacted] ng/mL to [redacted] ng/mL [redacted]nce (ELISA): accuracy [redacted]% to [redacted]% ([redacted] of [redacted] did not meet criteria) [redacted] ([redacted]): accuracy [redacted]% to [redacted]% % difference ELISA vs [redacted]: [redacted]% to [redacted]%			ARGX-PTBA-0447, Table 3
List other parameters	NA			NA

CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HQC=higher quality control; LLOQ=lower limit of quantitation; LQC=lower quality control; MQC=middle quality control; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; PCC=Pearson correlation coefficient; QC=quality control; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation.

表 2.7.1-8　血清中総 IgG 定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #2[a]	Clinical study ARGX-113-1705	Clinical study ARGX-113-1901	Clinical study ARGX-113-1907	Clinical study ARGX-113-2001
Analyte	Total IgG	Total IgG	Total IgG	Total IgG	Total IgG
Validation type	Validation	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	CP185073	CP185289	CP190126	CP190522	CP200434
Method ID	[redacted] versions [redacted] to [redacted]	[redacted] versions [redacted] to [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] version [redacted]	[redacted] versions [redacted] to [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], France				
Matrix	Serum				
Platform	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)				
Format	Human IgG is captured by an anti-human IgG mouse monoclonal antibody and detected with a HRP labeled anti-human IgG Fc mouse monoclonal antibody.				
Stock reference, batch/lot number, expiration date	Purified human IgG, Ref [redacted], [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End of use date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End-of-use date: [redacted] 20[redacted]	Purified human IgG, Ref [redacted], [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End of use date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End-of-use date: [redacted] 20[redacted]	Purified human IgG, Ref [redacted], [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End-of-use date: [redacted] 20[redacted]	Purified human IgG, Ref [redacted], [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End-of-use date: [redacted] 20[redacted]	Purified human IgG, Ref [redacted], [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] End-of-use date reconstituted [redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS	1.56 to 50 ng/mL	1.56 to 50 ng/mL	1.56 to 50 ng/mL	1.56 to 50 ng/mL	1.56 to 50 ng/mL
Matrix study population	Healthy	MG	Healthy	Healthy	MG

	Method validation #2[a]	Clinical study ARGX-113-1705	Clinical study ARGX-113-1901	Clinical study ARGX-113-1907	Clinical study ARGX-113-2001
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185073	5.3.1.4, CP185289	5.3.1.4, CP190126	5.3.1.4, CP190522	5.3.1.4, CP200434
Synopsis of amendment history	NA	Qualification of new batches of coating and HRP reagents Comparison of human total IgG stock solutions Qualification of an analyst	NA	NA	Qualification of new coating and new HRP batch Qualification of new QC samples

eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Fc=crystalized fragment; HCS=high calibration standard; HRP=horseradish peroxidase; ID=identification; IgG=immunoglobulin G; LCS=low calibration standard; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; No.=number; QC=quality control.

[a] For the bioanalytical method life-cycle information for determination of total IgG in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-6.

表 2.7.1-9　血清中総 IgG 定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Feasibility and validation of an immunoassay for the determination of total IgG in human serum (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185073)**	
Method description	The assay to determine the total IgG concentration is a quantitative ELISA where an anti-human IgG mouse monoclonal antibody captures human IgG. Human IgG is than detected with an HRP labeled anti-Human IgG Fc mouse polyclonal antibody. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-8.	
Method performance in study ARGX-113-1901 (5.3.1.4, CP190126)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP190126, Section 6
Method performance in study ARGX-113-1907 (5.3.1.4, CP190522)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP190522, Section 6
Method performance in study ARGX-113-1705 (5.3.1.4, CP185289)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP185289, Section 6
Qualification new batch purified IgG	Batch/Lot No.: [redacted] was qualified and accepted for further use	CP185289, Tables 21.6 to 21.10
Qualification new HRP batch	HRP batch number [redacted] (new batch) and coating reagent batch [redacted] was qualified and accepted for further use.	CP185289, Tables 21.2 to 21.5
Qualification of a new analyst	New analyst qualified	CP185289, Tables 21.11 and 21.12
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, CP200434)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	CP200434, Section 6, Table 19.1
Qualification new coating batch and new HRP batch	Batch/Lot No.: [redacted] (coating batch) and [redacted] (HRP batch) was qualified and accepted for further use.	CP200434, Tables 19.2 and 19.3
Qualification new QC samples	New QC samples were qualified and accepted for further use.	CP200434, Tables 19.4 to 19.8

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Fc=crystalized fragment; gMG=generalized myasthenia gravis; HRP=horseradish peroxidase; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; No.=number; QC=quality control

表 2.7.1-10　血清中 IgG サブタイプ定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	Clinical study ARGX-113-1901	Clinical study ARGX-113-1907
Analyte	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
Validation type	Full validation	In-study	In-study
eCTD reference number	CP155243	CP190126	CP190522
Method ID	[redacted] version [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] version [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], France		
Matrix	Serum		
Platform	[redacted]		
Format	A validated [redacted] assay format using magnetic beads coupled with Anti-IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA and IgM as capture and streptavidin-phycoerythrin as detection.		
Stock reference, batch/lot number, expiration date	[redacted], Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted], [redacted], Cat. No.: Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted], Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS at MRD	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.382 to 783 ng/mL IgG2: 8.59 to 8790 ng/mL IgG3: 0.0574 to 235 ng/mL IgG4: 0.0150 to 123 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.531 to 1090 ng/mL IgG2: 13.7 to 14000 ng/mL IgG3: 0.0924 to 379 ng/mL IgG4: 0.0162 to 133 ng/mL	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.366 to 751 ng/mL IgG2: 9.00 to 9210 ng/mL IgG3: 0.0937 to 384 ng/mL IgG4: 0.0231 to 190 ng/mL	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 1.02 to 2090 ng/mL IgG2: 2.87 to 2940 ng/mL IgG3: 0.0611 to 250 ng/mL IgG4: 0.0242 to 199 ng/mL
Matrix study population	Healthy, MG, ITP, PV	Healthy	Healthy
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP155243	5.3.1.4, CP190126	5.3.1.4, CP190522
Synopsis of amendment history	Long-term stability based on samples of ARGX-113-1501 (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP190133)	Pre-study assay qualification (old kit nr [redacted] vs new kit nr [redacted])	NA

	Clinical study ARGX-113-1705	Method validation #2
Analyte	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
Validation type	In-study	Full validation
eCTD reference number	CP185289	[redacted]314330QB11
Method ID	[redacted] version [redacted]	[redacted] version [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] (restart validation [redacted] 20[redacted]) to present
Bioanalytical site	[redacted], France	[redacted], UK
Matrix	Serum	
Platform	[redacted]	
Format	A validated [redacted] assay format using magnetic beads coupled with Anti-IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA and IgM as capture and streptavidin-phycoerythrin as detection.	
Stock reference, batch/lot number, expiration date	[redacted], Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted], Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS at MRD	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 1.02 to 2090 ng/mL IgG2: 2.87 to 2940 ng/mL IgG3: 0.0611 to 250 ng/mL IgG4: 0.0242 to 199 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 1.09 to 2240 ng/mL IgG2: 2.68 to 2740 ng/mL IgG3: 0.0624 to 256 ng/mL	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.454 to 993 ng/mL IgG2: 1.74 to 1270 ng/mL IgG3: 0.194 to 1280 ng/mL IgG4: 0.0166 to 326 ng/mL
Matrix study population	MG	Healthy, ITP, CIDP
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4, CP185289	5.3.1.4, [redacted]314330QB11
Synopsis of amendment history	Qualification of new batch of kit (batch no [redacted]). Qualification failed for IgG4.	Repeat of validation experiments due to hook effect and assay performance issues in initial validation, introduction of bridging strategy to ensure between lot consistency; investigation of IgG1 CV issues; introduction of multiple procedures to prepare ULOQ or LLOQ; update of acceptance criteria based on precision and accuracy results; inclusion of ITP for test article specificity; inclusion of CIDP for parallelism + additional [redacted]h RT stability assessments for IgG2 in healthy, ITP and CIDP matrix; correction of original amendment wording, contact details and evaluation of stability against established nominal rather that measured concentration at T=0

	Supplemental method validation #2	Clinical study ARGX-113-2001
Analyte	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
Validation type	Supplemental validation - LTS	NA
eCTD reference number	[redacted]314330QB41	[redacted]338398QB20
Method ID	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], UK	
Matrix	Serum	
Platform	[redacted]	
Format	A validated [redacted] assay format using magnetic beads coupled with Anti-IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA and IgM as capture and streptavidin-phycoerythrin as detection.	
Stock reference, batch/lot number, expiration date	[redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted] Cat. No.: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS at MRD	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.454 to 993 ng/mL IgG2: 1.74 to 1270 ng/mL IgG3: 0.194 to 1280 ng/mL IgG4: 0.0166 to 109 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.493 to 1080 ng/mL IgG2: 1.55 to 1130 ng/mL IgG3: 0.204 to 1340 ng/mL IgG4: 0.0172 to 113 ng/mL	Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.454 to 993 ng/mL IgG2: 1.74 to 1270 ng/mL IgG3: 0.194 to 1280 ng/mL IgG4: 0.0166 to 109 ng/mL Batch/Lot No.: [redacted] IgG1: 0.493 to 1080 ng/mL IgG2: 1.55 to 1130 ng/mL IgG3: 0.204 to 1340 ng/mL IgG4: 0.0172 to 113 ng/mL
Matrix study population	Healthy	MG
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4, [redacted]314330QB41	5.3.1.4, [redacted]338398QB20
Synopsis of amendment history	Qualification of new batch of kit (Batch No. [redacted])	NA

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CV=coefficient of variation; eCTD=electronic common technical document; Exp.=expiration; HCS=high calibration standard; IgG=immunoglobulin G; ID=identification; ITP=immune thrombocytopenia; LCS=low calibration standard; LLOQ=lower limit of quantification; LTS=long term stability; MG=myasthenia gravis; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; No.=number; PV=pemphigus vulgaris; RT=room temperature; ULOQ=upper limit of quantification.
Note: For the bioanalytical method life-cycle information for determination of IgG subtypes in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-9.

表 2.7.1-11　血清中 IgG サブタイプ定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション
Method #1

Bioanalytical method validation report name	**Feasibility and validation of a multiplex immunoassay for the determination of IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgM in human serum (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP155243)**	
Method description	[redacted] assays are solid phase immunoassays where magnetic beads are coated with capture antibodies against the IgG subtypes and IgA and IgM that bind these analytes in serum sample. Samples are analyzed in a [redacted] system which quantifies the different markers. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-10.	
Method performance in study ARGX-113-1901 (5.3.1.4, CP190126)		
Assay passing rate	IgG1 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG2 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG3 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG4 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP190126, Section 6
Method performance in study ARGX-113-1907 (5.3.1.4, CP190522)		
Assay passing rate	IgG1 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG2 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG3 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG4 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP190522, Section 6
Method performance in study ARGX-113-1705 (5.3.1.4, CP185289)		
Assay passing rate	IgG1 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG2 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG3 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG4 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP185289, Section 6
Qualification runs	Batch Lot No.: [redacted] was qualified and accepted for further use (IgG4 qualification failed). Samples analyzed with [redacted] were not analyzed for IgG4.	CP185289, Section 14.2, Tables 21.53 to 21.76

IgG=immunoglobulin G; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous; No.=number

表 2.7.1-12　血清中 IgG サブタイプ定量の分析法パフォーマンスの要約－バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Validation of a PD immunoassay method for the measurement of IgG subtypes IgA and IgM in human serum in the presence of ARGX-113 (5.3.1.4, [redacted] 314330QB11)**
Method description	[redacted] assays are solid phase immunoassays where magnetic beads are coated with capture antibodies against the IgG subtypes and IgA and IgM that bind these analytes in serum sample. Samples are analyzed in a [redacted] system which quantifies the different markers.
Materials used for standard calibration curve	Calibration curve materials were included in the [redacted] kits.
Validated assay range (LLOQ to ULOQ): −80°C	IgG1 0.088 to 30 mg/mL IgG2 0.162 to 20.3 mg/mL IgG3 0.0375 to 44.0 mg/mL IgG4 0.0018 to 4.24 mg/mL (in 100% matrix, at sample level)
Validated assay range (LLOQ to ULOQ): −20°C	IgG1 0.103 to 7.04 mg/mL IgG2 0.452 to 26.9 mg/mL IgG3 0.0187 to 42.4 mg/mL IgG4 0.001153 to 4.88 mg/mL (in 100% matrix, at sample level)
Material used for QCs	Quality controls were prepared using serum from healthy volunteers containing endogenous analyte.
MRD	1/40000 for IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
Source and lot of reagents	Batch/Lot No.: Expiry date: [redacted] [redacted] 20[redacted] (used throughout validation)
Regression model and weighting	5-parameter logistic model fitting curve. 1/Y2 weighting.

Validation parameters	Method validation summary								Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LCS to HCS	IgG1 [redacted] calibrators IgG2 [redacted] calibrators IgG3 [redacted] calibrators IgG4 [redacted] calibrators							[redacted]314330QB11, Tables 5 to 16
	Inter assay accuracy (%bias) from LCS to HCS	IgG1 [redacted] to [redacted] % IgG2 [redacted] to [redacted] % IgG3 [redacted] to [redacted] % IgG4 [redacted] to [redacted] %							
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	IgG1 [redacted] % IgG2 [redacted] % IgG3 [redacted] % IgG4 [redacted] %							
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra assay accuracy (%bias) in QCs (−80°C)								[redacted]314330QB11, Tables 29 to 40
	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4		
	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC5 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC5 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC6 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] 2 to [redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	ULOQ4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	ULOQ3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	Intra assay accuracy (%bias) in QCs (−20°C)								
	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4		
	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC6 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	ULOQ3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	

	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] to [redacted] %	
	Inter batch %CV (−80°C)								[redacted]314330QB11, Tables 29 to 40
	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4		
	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC5 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC5 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC6 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	ULOQ4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	ULOQ3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	Inter batch %CV (−20°C)								
	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4		
	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC6 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	EQC3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC4 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC2 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	ULOQ3 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	EQC1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ULOQ1 ([redacted] ng/mL)	[redacted] %	
Selectivity and matrix effect	NA								NA
Interference and specificity	Interference of efgartigimod was investigated by spiking different lots of sera from healthy subjects and ITP diseased subjects and the target population with concentrations of efgartigimod of [redacted] and [redacted] µg/mL. No interference was observed from efgartigimod for IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Observed bias range								[redacted]314330QB11, Tables 41 to 52
		Healthy (min [redacted] lots)		ITP ([redacted] lots)					
	IgG1	[redacted] to [redacted] %		[redacted] to [redacted] %					
	IgG2	[redacted] to [redacted] %		[redacted] to [redacted] %					

	IgG3	[redacted] to [redacted]%	[redacted] to [redacted]%	
	IgG4	[redacted] to [redacted]%	[redacted] to [redacted]%	
Hemolysis effect	EQC sample was spiked with whole blood to yield [redacted]% haemolysed matrix. Matrix effects were not observed at concentrations of [redacted] mg/dL of free haemoglobin in healthy human serum. Observed bias: IgG1 [redacted] to [redacted] % IgG2 [redacted] to [redacted] % IgG3 [redacted] to [redacted] IgG4 [redacted] to [redacted] %			[redacted]314330QB11, Tables 71 to 76
Lipemic effect	EQC sample was spiked with intralipid [redacted]% to give a final concentration of [redacted] mg/mL. Matrix effects were not observed at concentrations of [redacted] mg/mL triglyceride in healthy human serum. Observed bias: IgG1 [redacted] to [redacted]% IgG2 [redacted] to [redacted]% IgG3 [redacted] to [redacted]% IgG4 [redacted] to [redacted]%			[redacted]314330QB11, Tables 77 to 82
Dilution linearity and hook effect	See parallelism results			NA
Bench-top/ process stability	Bench-top and refrigerator ([redacted]°C) stability for [redacted] hours and [redacted]4 hours was shown for all analytes except IgA. IgA demonstrated no room temperature stability or refrigerator stability. Due to lack of prioritization for IgA, this was not further investigated.			[redacted]314330QB11, Tables 83 to 94
Freeze-thaw stability	Stability after [redacted] freeze-thaw cycles was shown for all analytes with stability samples stored at [redacted]°C.			[redacted]314330QB11, Tables 95 to 100
Long-term storage	All analytes are stable in human serum up to at least [redacted] days at [redacted]°C or at least [redacted] days at [redacted]°C. Further stability assessments will be performed under [redacted]314330QB41			[redacted]314330QB11, Tables 101 to 112
Parallelism	Parallelism was investigated with [redacted] lots of healthy subject sera and [redacted] lots of disease state sera (ITP and CIDP) which were assessed at [redacted] dilutions post-MRD ([redacted]x, [redacted]x, [redacted]x, [redacted]x and [redacted]x). Parallelism was demonstrated down to following dilutions for the following analytes:			[redacted]314330QB11, Tables 53 to 70
		Healthy	ITP	CIDP
	IgG1	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x
	IgG2	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x
	IgG3	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x
	IgG4	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x	MRD+[redacted]x

Qualification new Kit Lot No.	Kit Lot No.: [redacted] was qualified and accepted for further use	[redacted]314330QB41, Section 6.2, Tables 75 to 82
Carry over	NA	NA
Long-term stability	Stability of IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 in human serum stored at [redacted] °C is demonstrated up to [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] days respectively.	[redacted]314330QB41, Section 6.2, Section 9.2.1, Tables 57, 59, 61, and 63
	Stability of IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 in human serum stored at [redacted] °C is demonstrated up to [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] days respectively.	[redacted]314330QB41, Section 6.2, Section 9.2.1, Tables 44, 34, 36, and 52
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, [redacted]338398QB20)		
Assay passing rate	IgG1 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG2 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG3 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate). IgG4 [redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	[redacted]338398QB20, Section 7.4

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CV=coefficient of variation; EQC=endogenous QC; HCS=high calibration standard; IgG=immunoglobulin G; ITP=idiopathic thrombocytopenic purpura; LCS=low calibration standard; LLOQ=lower limit of quantification; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; No.=number; PD=pharmacodynamic; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantification

表 2.7.1-13　抗 AChR 抗体定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	Clinical study ARGX-113-1705	Clinical study ARGX-113-2001
Analyte	AChR-Ab	AChR-Ab	AChR-Ab
Validation type	Validation	In-study	In-study
eCTD reference number	CP155456	CP185289	CP200434
Method ID	[redacted] version [redacted]	[redacted] version [redacted]	[redacted] version [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to Present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], France		
Matrix	Serum		
Platform	Radioimmunoassay (RIA)		
Format	Acetylcholine receptor from human muscle is labeled with 125I-alpha-bungarotoxin. Autoantibodies present in the patient's serum bind to the radioactive labeled receptors and are precipitated with anti-human IgG.		
Kit reference, batch/lot number, expiration date	[redacted] Cat. No. [redacted]; Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted] Cat. No. [redacted]; Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted] Cat. No. [redacted]; Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS	0.200 to 1.50 nmol/L	0.200 to 3.00 nmol/L	0.200 to 3.00 nmol/L
Matrix study population	Healthy, MG	MG	MG
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP155456	5.3.1.4, CP185289	5.3.1.4, CP200434
Synopsis of amendment history	NA	New preparation of QC samples was qualified.	Qualification of new kit batch [redacted] and [redacted] and [redacted]. Qualification of new HQC nominal value.

AChR=acetylcholine receptor; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor autoantibodies; Cat.=catalogue; eCTD=electronic common technical document; Exp.=expiration; HCS=high calibration standard; HQC=higher quality control; ID=identification; IgG=immunoglobulin G; LCS=low calibration standard; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; No.=number; RIA=radioimmunoassay; RRA=radio receptor assay

Note: For the bioanalytical method life-cycle information for determination of AChR-Ab in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-15.

表 2.7.1-14　抗 AChR 抗体定量の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Implementation and validation of a method for the determination of AChR-Ab in human serum by RIA (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP155456)**	
Method description	Acetylcholine receptor from human muscle are labeled with 125I-alpha-bungarotoxin. Autoantibodies present in the patient's serum bind to the radioactive labeled receptors and are precipitated with anti-human IgG. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-16.	
Method performance in study ARGX-113-1705 (5.3.1.4, CP185289)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate)	CP185289, Section 6
Qualification runs	Qualification of new QC samples	CP185289, Tables 21.88 to 21.90
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, CP200434)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP200434, Section 6, Table 19.1
Qualification runs	Qualified new kit batches: [redacted], [redacted], and [redacted]	CP200434, Tables 19.15 to 19.18
	Qualified new HQC nominal value	CP200434, Table 19.19

AChR=acetylcholine receptor; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibodies; gMG=generalized myasthenia gravis; HQC=higher quality control; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; QC=quality control; RIA=radioimmunoassay.

表 2.7.1-15　抗 MuSK 抗体定量の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	**Clinical study ARGX-113-1705**
Analyte	Anti-MuSK antibodies	Anti-MuSK antibodies
Validation type	Partial validation	In-study
eCTD reference number	CP185285	CP185289
Method ID	[redacted] version [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], France	
Matrix	Serum	
Platform	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	
Format	Anti-MuSK antibodies bind to the antigen pre-coated wells and were detected via an alkaline phosphatase coupled detection antibody on an ELISA platform.	
Kit reference, batch/lot number, expiration date	[redacted], Cat. No.: [redacted], Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted]	[redacted], Cat. No.: [redacted], Batch/Lot No.: [redacted], Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LCS to the HCS	0.400 to 12.0 U/mL	0.400 to 12.0 U/mL
Matrix study population	Healthy, MG	MG
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185285	5.3.1.4, CP185289
Synopsis of amendment history	NA	Qualification new kit Lot No. [redacted]

Ab=antibody; Cat.=catalogue; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; eCTD=electronic common technical document; Exp.=expiration; HCS=high calibration standard; ID=identification; LCS=low calibration standard; MG=myasthenia gravis; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; NA=not applicable; No.=number
Note: For the bioanalytical method life-cycle information for determination of Anti-MuSK antibodies in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-19.

表 2.7.1-16　抗 MuSK 抗体定量の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Method implementation and partial validation for the determination of anti-MuSK antibodies in human serum (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185285)**	
Method description	Anti-MuSK antibodies bind to the antigen pre-coated wells and were detected via an alkaline phosphatase coupled detection antibody on an ELISA platform. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-20.	
Method performance in study ARGX-113-1705 (5.3.1.4, CP185289)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP185289, Section 16.1
Qualification run	New kit Lot No. [redacted] was qualified and accepted for further use.	CP185289, Tables 21.93 to 21.94

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous; MuSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase; No.=number

表 2.7.1-17　エフガルチギモドに対する ADA の分析法ライフサイクル

	Supplemental validation method #2[a]	**Clinical study ARGX-113-1901**	**Clinical study ARGX-113-1907**	**Re-validation method #2**	**Clinical study ARGX-113-2001**
Analyte	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod	ADA against efgartigimod
Validation type	Supplemental validation	In-study	In-study	Re-validation	In-study
eCTD reference number	CP185295	CP190125	CP190521	CP210206	CP200435
Method ID	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]	[redacted] versions [redacted] and [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to present	[redacted] to [redacted]
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], France				
Matrix	Human serum				
Platform	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)				
Format	ACE bridging format				
Stock reference, batch/lot number, expiration date	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	**Efgartigimod:** Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] **Positive control:** 2D11hFc Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]
Matrix study population	Healthy, MG, ITP	Healthy	Healthy	Healthy	MG
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185295	5.3.1.4, CP190125	5.3.1.4, CP190521	5.3.1.4, CP210206	5.3.1.4, CP200435

	Supplemental validation method #2[a]	Clinical study ARGX-113-1901	Clinical study ARGX-113-1907	Re-validation method #2	Clinical study ARGX-113-2001
Synopsis of amendment history	NA	NA	Efgartigimod batches compared in CP185212	NA	NA

ACE=affinity capture elution; ADA=anti-drug antibody; eCTD=electronic common technical document; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Exp.=expiration; Fc=crystalized fragment; ID=identification; ITP=idiopathic thrombocytopenic purpura; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; No.=number

[a] For the bioanalytical method life-cycle information for detection of ADA against efgartigimod in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-21.

表 2.7.1-18　エフガルチギモドに対する ADA の分析法パフォーマンスの要約－補足バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Complement of validation of an immunogenicity method with improved drug tolerance for the detection of anti-efgartigimod antibodies in human serum by ELISA to fully comply with FDA Guidance 2016 (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185295)**	
Method description	Anti-drug antibodies against efgartigimod will be detected with an ACE bridging ELISA. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-24.	
Method performance in study ARGX-113-1901 (5.3.1.4, CP190125)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP190125, Section 6
Method performance in study ARGX-113-1907 (5.3.1.4, CP190521)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP190521, Section 6

ACE=affinity capture elution; ADA=anti-drug antibody; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous

表 2.7.1-19　エフガルチギモドに対する ADA の分析法パフォーマンスの要約－再バリデーション Method #2

Bioanalytical method validation report name	**Re-validation of a method for the detection of anti-ARGX-113 antibodies in human serum by ELISA (5.3.1.4, CP210206)**		
Method description	Anti-drug antibodies against efgartigimod will be detected with an ACE bridging ELISA.		
Material used QCs	Positive control antibody (PC): 2D11hFc (chimeric molecule consisting of efgartigimod-specific binding variable domain of a llama heavy chain-only antibody clone 2D11 and a human crystallized fragment (Fc)) Batch/Lot No.: [redacted] Conc. [redacted] mg/mL		
Source and lot of critical reagents	Biotinylated efgartigimod, batch [redacted] Digoxigenylated efgartigimod, batch [redacted] Efgartigimod, Batch/Lot No. [redacted]		
MRD	Samples are tested undiluted (MRD=1)		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Screening cut-point factor (CPF) determination	The multiplicative screening cut-point factor of [redacted] was determined with sera from [redacted] healthy subjects, assuring a [redacted]% false positive rate (FPR). The same CPF is used for the ADA titration assay.		CP210206, Table 16.2, Section 11.5.2
Confirmation cut-point (CCP) determination	Confirmatory cut-point of [redacted] % inhibition was determined with [redacted] sera from healthy subjects, assuring a [redacted] % false positive rate. The drug concentration in the confirmatory tier is [redacted] µg/mL efgartigimod spiked in the master mix		CP210206, Table 16.2
Titer range	Titer range: [redacted] ≤ titer ≤ [redacted] Titer precision: all titer values are within [redacted] dilution step from the rounded mean end-point titer value		CP210206, Table 16.10
Sensitivity	Average relative assay sensitivity at [redacted]% rejection rate was calculated as [redacted] ng/mL and [redacted] ng/mL PC in the ADA screening and confirmatory assay, respectively. Average relative assay sensitivity at [redacted]% rejection rate was calculated as [redacted] ng/mL and [redacted] ng/mL PC in the ADA screening and confirmatory assay, respectively.		CP210206, Section 11.3, Table 16.3
Selectivity	In healthy subjects: [redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LSP level of [redacted] ng/mL in the ADA screening and confirmatory assay.		CP210206, Table 16.11
Precision of QCs (screening assay)	**Intra batch %CV (OD values)**	HSP ([redacted] ng/mL) MSP ([redacted] ng/mL) LSP1 ([redacted] ng/mL) LSP2 ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	CP210206, Table 16.9
	Inter batch %CV (OD values)	HSP ([redacted] ng/mL) MSP ([redacted] ng/mL) LSP1 ([redacted] ng/mL) LSP2 ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	CP210206, Table 16.8

Precision of QCs (confirmatory assay)	**Intra batch %CV (OD values)**	HSP (ng/mL) % MSP (ng/mL) % LSP1 (ng/mL) % LSP2 (ng/mL) % NC %	CP210206, Table 16.9
	Inter batch %CV (OD values)	HSP (ng/mL) % MSP (ng/mL) % LSP1 (ng/mL) % LSP2 (ng/mL) % NC %	CP210206, Table 16.8
Drug tolerance	ng/mL ADA is detectable in presence of µg/mL efgartigimod (screening) and µg/mL (confirmatory). ng/mL ADA is detectable in presence of µg/mL efgartigimod (screening) and at least µg/mL (confirmatory). ng/mL ADA is detectable in presence of at least µg/mL efgartigimod (screening and confirmatory). ng/mL ADA is detectable in presence of at least µg/mL efgartigimod (screening and confirmatory).		CP210206, Tables 16.4 to 16.7
Hemolysis effect	No hemolytic effect. LSP (ng/mL) scores positive in / (%) haemolysed samples in the screening and confirmatory assay.		CP210206, Tables 16.12 to 16.14
Lipemic effect	No lipemic effect. LSP (ng/mL) scores positive in / (%) lipemic samples in the screening and confirmatory assay.		CP210206, Tables 16.12 to 16.14
Bench-top/ process stability	Stability of PC in human serum at room temperature was demonstrated for up to hours and minutes. Stability of PC in human serum at °C ± °C was demonstrated for up to hours and minutes.		CP210206, Table 16.19
Freeze-thaw stability	Stability of PC in human serum was demonstrated up to freeze/thaw cycles (°C ± °C)		CP210206, Table 16.18
Long-term storage	Stability of PC in human serum at °C ± °C was demonstrated for up to days.		CP210206, Table 16.20
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, CP200435)			
Assay passing rate	of the analytical runs passed (% passing rate).		CP200435, Section 6, Table 22.1
Cut-point factor in diseased population	The representativeness of the validation CP (CPF 1.114) for the MG study population was verified by assessing the FPR in baseline samples. The validation CPF of was found to be suitable for use in the MG study population.		CP200435, Section 16.3, Table 22.6

ACE=affinity capture elution; ADA=anti-drug antibody; CCP=confirmatory cut point; CP=cut point; CPF=cut point factor; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; Fc=crystalized fragment; FPR=false positive rate; HSP=high screen positive (ie, high positive control); LSP=low screen positive (ie, low positive control); MG=myasthenia gravis; MRD=minimum required dilution; MSP=mid screen positive (ie, mid-level positive control); NC=negative control; No.=number; OD=optical density; PC=positive control; QC=quality control

表 2.7.1-20　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	**Clinical study ARGX-113-2001**
Analyte	Neutralizing anti-efgartigimod antibodies	Neutralizing anti-efgartigimod antibodies
Validation type	Validation	NA
eCTD reference number	CP185186	CP200435
Method ID	[redacted] version [redacted]	[redacted] versions [redacted] to [redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], France	
Matrix	Serum	
Platform	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)	
Format	The NAb assay against efgartigimod is an indirect competition assay where anti-drug antibodies are extracted using the BEAD procedure.	
Stock reference, batch/lot number, expiration date	**Positive control:** Anti-ARGX-113 polyclonal antibody purified from immunized rabbit Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]	**Positive control:** Anti-ARGX-113 polyclonal antibody purified from immunized rabbit Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] 20[redacted]
Matrix study population	Healthy, MG	MG
Link to reports and applicable amendments	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185186	5.3.1.4, CP200435
Synopsis of amendment history	NA	Qualification of biotinylated ARGX-113 batch no [redacted], qualification of new analyst, qualification of [redacted] batch no [redacted]

ARGX-113=efgartigimod; BEAD=biotin-drug extraction and acid dissociation; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; eCTD=electronic common technical document; Exp.=expiration; ID=identification; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; NAb=neutralizing antibody; No.=number
Note: For the bioanalytical method life-cycle information for detection of NAb of efgartigimod in support of clinical studies included for the submission of efgartigimod IV, ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.1, 表 2.7.1-25.

表 2.7.1-21　エフガルチギモドに対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Validation of a method for the detection of neutralizing anti-efgartigimod antibodies in human serum (ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, CP185186)**	
Method description	The NAb assay is an indirect ECLIA competition assay where anti-drug antibodies are extracted using the BEAD procedure. For more details, refer to gMG IV submission, Module 2.7.1, Table 271-26	
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, CP200435)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	CP200435, Section 6

BEAD=biotin-drug extraction and acid dissociation; ECLIA=electrochemiluminescence immunoassay; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous; NAb=neutralizing antibody.

表 2.7.1-22　rHuPH20 に対する抗体検出の分析法ライフサイクル

	Supplemental validation method 1#	**Clinical study ARGX-113-1907**	**Clinical study ARGX-113-2001**
Analyte	ADA against recombinant human PH20 (hyaluronidase)	ADA against recombinant human PH20 (hyaluronidase)	ADA against recombinant human PH20 (hyaluronidase)
Validation type	Validation	In-study	In-study
eCTD reference number	HALO 20079 Rev2	8442-924	8468-208
Method ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] to present	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Bioanalytical site	[redacted], USA		
Matrix	Human Plasma ([redacted])		
Platform	[redacted] platform		
Format	anti-rHuPH20 ADA in human plasma are detected by applying a bridging format using biotinylated rHuPH20 as capture and [redacted]-labeled rHuPH20 as detection tool.		
Stock reference, batch/lot number, expiration date	**rHuPH20:** Batch/Lot No.: [redacted] Re-test date: [redacted] **Positive control:** Rabbit polyclonal Anti-PH20 antibody Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	**rHuPH20:** Batch/Lot No.: [redacted] Re-test date: [redacted] **Positive control:** Rabbit polyclonal Anti-PH20 antibody Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]	**rHuPH20:** Batch/Lot No.: [redacted] Re-test date: [redacted] **Positive control:** Rabbit polyclonal Anti-PH20 antibody Batch/Lot No.: [redacted] Exp. date: [redacted]
Matrix study population	Healthy	Healthy	MG
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4, HALO 20079 Rev2	5.3.1.4, 8442-924	5.3.1.4, 8468-208
Synopsis of amendment history	NA	NA	NA

ADA=anti-drug antibody; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; Exp.=expiration; MG=myasthenia gravis; [redacted]=[redacted]; NA=not applicable; No.=number; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20

表 2.7.1-23　rHuPH20 に対する抗体検出の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Validation of an immunoassay for detection, confirmation, and titration of anti-rHuPH20 antibodies in human plasma ([redacted]) (5.3.1.4, HALO 20079 Rev2, HALO 21111 Rev1)**		
Method description	Anti-drug antibodies against recombinant human rHuPH20 (hyaluronidase) are detected with a bridging ADA assay on the [redacted] platform.		
Material used for QCs	Positive control antibody (PC): Rabbit polyclonal Anti-PH20 antibody Batch/Lot No.: [redacted] Conc. [redacted] mg/mL (for preparation PCs)		
Source and lot of reagents	rHuPH20: Batch/Lot No.: [redacted] Biotin conjugated rHuPH20: Batch/Lot No.: [redacted] [redacted] conjugated rHuPH20: Batch/Lot No.: [redacted]		
MRD	1:5		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Screening cut-point factor (CPF) determination	The multiplicative screening CPF of [redacted] was determined with plasma from [redacted] healthy subjects, assuring a [redacted]% false positive rate (FPR) with [redacted]% lower limit of confidence (LCL).		HALO 20079 Rev2, Appendix D
Confirmation cut-point (CCP) determination	CCP of [redacted]% inhibition was determined with [redacted] plasma from healthy subjects, assuring a [redacted] % FPR with [redacted]% LCL.		HALO 20079 Rev2, Appendix D
Titer CPF determination	The multiplicative screening CPF of [redacted] was determined with plasma from [redacted] healthy subjects, assuring a [redacted]% FPR.		HALO 20079 Rev2, Appendix D
Sensitivity	Estimated sensitivity for screening was calculated at [redacted] ng/mL PC at [redacted]% confidence interval.		HALO 20079 Rev2, Table 4
Selectivity	In healthy subjects: [redacted] ([redacted]%) individuals confirmed positive at LPC level of [redacted] ng/mL. In patients with MG: [redacted] ([redacted]%) individuals confirmed positive at LPC level of [redacted] ng/mL.		HALO 20079 Rev2, Table 9 HALO 21111 Rev1, Table 5
Precision of QCs (screening assay)	**Intra batch %CV (OD values)**	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	HALO 20079 Rev2, Table 5
	Inter batch %CV (OD values)	HPC ([redacted] ng/mL) MSP ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL) NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	
Target titer	**Median titer**	[redacted]		HALO 20079 Rev2, Table 4
Precision of QCs (confirmatory assay)	**Intra batch %CV (OD values)**	HPC ([redacted] ng/mL) MPC ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL)	[redacted]% [redacted]% [redacted]%	HALO 20079 Rev2, Table 6
	Inter batch %CV (OD values)	HPC ([redacted] ng/mL) MSP ([redacted] ng/mL) LPC ([redacted] ng/mL)	[redacted]% [redacted]% [redacted]%	
Titer precision	Titer precision: all titer values are within [redacted] dilution step from the median titer			HALO 20079 Rev2, Table 4

Interference	All PC samples at concentrations [redacted] ng/mL ([redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] ng/mL) were determined to be positive at all rHuPH20 concentrations tested ([redacted] ng/mL). No interference of ARGX-113 concentration [redacted] µg/mL is observed	HALO 20079 Rev2, Table 8 HALO 21111 Rev1, Table 3
Specificity	Irrelevant antibody HYAL2 is not detected (negative result) at [redacted] ng/mL and [redacted] ng/mL.	HALO 20079 Rev2, Table 11
Hook effect	Hook effect was evaluated by testing human serum spiked with PC at a maximum concentration of [redacted] ng/mL and further dilutions. Mean RLU for all samples above the LPC ([redacted] ng/mL) was greater than PSCP.	HALO 20079 Rev2, Table 10
Hemolysis effect	LPC ([redacted] ng/mL) confirms positive in [redacted] ([redacted]%) hemolytic samples.	HALO 20079 Rev2, Table 9
Lipemic effect	LPC ([redacted] ng/mL) confirms positive in [redacted] ([redacted]%) lipemic samples.	HALO 20079 Rev2, Table 9
Bench-top/ process stability	Bench-top stability was shown up to [redacted] hours and [redacted] minutes with samples initially stored at ([redacted]°C ± [redacted]°C). At [redacted]°C stability was shown up to [redacted] hours and [redacted] minutes.	HALO 20079 Rev2, Tables 13 and 14
Freeze-thaw stability	Freeze-thaw stability was shown up to [redacted] freeze-thaw cycles with samples initially stored at [redacted]°C ± [redacted]°C.	HALO 20079 Rev2, Table 12
Long-term storage	Stability of PC samples stored at [redacted]°C to [redacted]°C was shown for [redacted] days. [redacted] days at [redacted]°C or [redacted]°C to [redacted]°C.	HALO 20079 Rev2, Table 15
Method performance in study ARGX-113-1907 (5.3.1.4, 8442-924)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	8442-924, Table 1
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, 8468-208)		
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).	8468-208, Section 13, Table 1
Screening cut-point factor in diseased population	The representativeness of the validation SCP (CPF [redacted]) for the MG study population was verified by assessing the FPR in baseline samples. The validation CPF of [redacted] was found to be suitable for use in the MG study population.	8468-208, Table 10

ADA=anti-drug antibody; ARGX-113=efgartigimod; CCP=confirmation cut point; CPF=cut point factor; CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; FPR=false positive rate; HPC=high positive control; LCL=lower confidence limit; LPC=low positive control; MG=myasthenia gravis; MPC=medium positive control; MRD=minimum required dilution; [redacted]; NC=negative control; No.=number; OD=optic density; PC=positive control; PSCP=plate specific cut point; QC=quality control; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RLU=relative light unit; SCP=screening cut point

表 2.7.1-24　rHuPH20 に対する中和抗体検出の分析法ライフサイクル

	Method validation #1	**Clinical study ARGX-113-2001**
Analyte	Neutralizing anti-rHuPH20 antibodies	Neutralizing anti-rHuPH20 antibodies
Validation type	Validation	In-study
eCTD reference number	HALO 20078 Rev3	8468-208
Method ID	[redacted]	[redacted]
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], USA	
Matrix	Human [redacted] Plasma	
Platform	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	
Format	The NAb assay against rHuPH20 is an assay to detect NAb that interfere with rHuPH20 activity to digest hyaluronate (HA) (coated on ELISA plate). [redacted] is added to detect remaining undegraded HA on the surface. Streptavidin-HRP is used as detection tool.	
Stock reference, batch/lot number, expiration date	**Positive control:** Rabbit anti-rHuPH20 IgG fraction Batch/Lot No.: [redacted] Re-test. date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Re-test. date: [redacted] 20[redacted]	**Positive control:** Rabbit anti-rHuPH20 IgG fraction Batch/Lot No.: [redacted] Re-test date: [redacted] 20[redacted] Batch/Lot No.: [redacted] Re-test. date: [redacted] 20[redacted]
Matrix study population	Healthy	MG
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4, HALO 20078 Rev3	5.3.1.4, 8468-208
Synopsis of amendment history	NA	NA

eCTD=electronic common technical document; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HA=hyaluronate; HRP=horseradish peroxidase; ID=identification; IgG=immunoglobulin G; MG=myasthenia gravis; NA=not applicable; NAb=neutralizing antibody; No.=number; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20

表 2.7.1-25　rHuPH20 に対する中和抗体検出の分析法パフォーマンスの要約

Bioanalytical method validation report name	**Validation of Enzyme Activity Assay for the Detection of rHuPH20-Neutralizing Activity in Human [redacted] Plasma (5.3.1.4, HALO 20078 Rev3, HALO 22047 Rev0)**			
Method description	The NAb assay against rHuPH20 is an assay to detect NAb that interfere with rHuPH20 activity to digest hyaluronate (HA) (coated on ELISA plate). [redacted] is added to detect remaining undegraded HA on the surface. Streptavidin-HRP is used as detection tool.			
Material used QCs	Positive control antibody: Rabbit anti-rHuPH20 IgG fraction, Batch/Lot No.: [redacted] Positive control antibody: Rabbit anti-rHuPH20 IgG fraction, Batch/Lot No.: [redacted]			
Source and lot of reagents	[redacted] ([redacted]), Batch/Lot No.: [redacted], supplied by Halozyme Peroxidase-conjugated streptavidin, Batch/Lot No.: [redacted], [redacted] (HALO 20078 Rev3) rHuPH20 reference standard, Batch/Lot No.: [redacted], supplied by Halozyme (HALO 22047 Rev0) rHuPH20 reference standard, Batch/Lot No.: [redacted], supplied by Halozyme (HALO 20078 Rev3, HALO 22047 Rev0) Sodium Hyaluronate, Batch/Lot No.: [redacted], [redacted]			
MRD	1:100			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Determination of the cut-point factor (CPF)	A parametric NF of [redacted] was determined with [redacted] plasma samples from healthy subjects assuring a [redacted]% false positive error rate. PSCP=NEC/NF			HALO 20078 Rev3, Table 2 and Appendix D
Assay sensitivity	Positive control Lot#[redacted]: Assay sensitivity was calculated to be [redacted] µg/mL PC at [redacted]% CI. The LPC is set at a concentration of [redacted] µg/mL.			HALO 20078 Rev3, Tables 3 and 4A
	Positive control lot#[redacted]: Assay sensitivity was calculated to be [redacted] µg/mL PC at 95% CI. The LPC concentration was set at a concentration of [redacted] µg/mL at [redacted]% false-negative error rate.			HALO 20078 Rev3, Tables 4B
Selectivity	Healthy subjects: (positive control Lot#[redacted]) [redacted]/[redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] µg/mL and at HPC level of [redacted] µg/mL.			HALO 20078 Rev3, Table 7A
	Patients with PV: (positive control lot#[redacted]) [redacted]/[redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] µg/mL and at HPC level of [redacted] µg/mL.			HALO 22047 Rev0, Table 4
	Patients with CIDP: (positive control lot#[redacted] [redacted]/[redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] µg/mL and [redacted]/[redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at HPC level of [redacted] µg/mL.			HALO 22047 Rev0, Table 5
	Patients with MG: (positive control lot#[redacted]) [redacted]/[redacted] ([redacted]%) individuals scored positive at LPC level of [redacted] µg/mL and at HPC level of [redacted] µg/mL.			HALO 22047 Rev0, Table 6
Precision of QCs Positive control lot#[redacted]	Intra batch %CV	HPC ([redacted] µg/mL) LPC ([redacted] µg/mL)	[redacted]% [redacted]%	HALO 20078 Rev3, Table 5A
	Inter batch %CV	HPC ([redacted] µg/mL) LPC ([redacted] µg/mL) NEC	[redacted]% [redacted]% [redacted]%	HALO 20078 Rev3, Table 5A

		NC	[redacted]%	
Precision of QCs Positive control lot#[redacted]	Intra batch %CV	HPC ([redacted] µg/mL) LPC ([redacted] µg/mL)	[redacted]% [redacted]%	HALO 20078 Rev3, Table 5B and 5C
	Inter batch %CV	HPC ([redacted] µg/mL) LPC ([redacted] µg/mL) NEC NC	[redacted]% [redacted]% [redacted]% [redacted]%	HALO 20078 Rev3, Table 5B and 5C
Interference	LPC ([redacted] µg/mL) is detectable in presence of [redacted] µg/mL free hyaluronate. HPC ([redacted] µg/mL) is detectable in presence of [redacted] µg/mL free hyaluronate.			HALO 20078 Rev3, Table 8
	The method is suitable for the detection of neutralizing activity of anti-rHuPH20 antibodies in the presence of efgartigimod up to [redacted] µg/mL			HALO 22047 Rev 0, Table 7
Hook effect	Hook effect was not evaluated in this validation.			NA
Hemolysis effect	LPC ([redacted] µg/mL) and HPC ([redacted] µg/mL) scores positive in [redacted] ([redacted]%) hemolytic samples			HALO 20078 Rev3, Table 7B
Lipemic effect	LPC ([redacted] µg/mL) and HPC ([redacted] µg/mL) scores positive in [redacted] ([redacted]%) lipemic samples			HALO 20078 Rev3, Table 7C
Bench-top/ process stability	Bench-top stability was shown up to [redacted] hours and [redacted] minutes with samples initially stored at [redacted]°C ± [redacted]°C. Refrigerator stability ([redacted]°C-[redacted]°C) was acceptable for up to [redacted] hours.			HALO 20078 Rev3, Tables 10 and 11
Freeze-thaw stability	Freeze-thaw stability was shown up to [redacted] freeze-thaw cycles with samples initially stored at [redacted]°C ± [redacted]°C.			HALO 20078 Rev3, Table 9
Long-term storage	Long-term stability is up to [redacted] days at [redacted]°C to [redacted]°C and [redacted]°C to [redacted]°C.			HALO 20078 Rev3, Table 12 to 16
Method performance in study ARGX-113-2001 (5.3.1.4, 8468-208)				
Assay passing rate	[redacted] of the [redacted] analytical runs passed ([redacted]% passing rate).			8468-208, Section 13, Table 1

CI=confidence interval; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CPF=cut point factor; CV=coefficient of variation; EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HA=hyaluronate; HPC=high positive control; HRP=horseradish peroxidase; IgG=immunoglobulin G; LPC=low positive control; MG=myasthenia gravis; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; NAb=neutralizing antibody; NC=negative control; NEC=no enzyme control; NF=normalization factor; No.=number; PC=positive control; PSCP=plate specific cut point; PV=pemphigus vulgaris; QC=quality control; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20

2.7.1.5　参考文献

Behin A, Le Panse RL. 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. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.

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

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 Pharmacol. 2019;59(5):702-716.

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.

Xu W, Jiang H, Titsch C, et al. Development and characterization of a pre-treatment procedure to eliminate human monoclonal antibody therapeutic drug and matrix interference in cell-based functional neutralizing antibody assays. J Immunol Methods. 2015;416:94-104.

目次

2.7.2　臨床薬理試験 8
2.7.2.1　背景及び概観 8
2.7.2.1.1　臨床薬理試験と gMG を有する被験者での臨床試験の概要 9
2.7.2.1.2　分析法と解析法 11
2.7.2.1.2.1　生物学的分析法と測定対象 11
2.7.2.1.2.2　薬物動態解析 12
2.7.2.1.2.3　母集団 PK/PD 解析 12
2.7.2.1.3　rHuPH20 12
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 13
2.7.2.2.1.2　gMG 患者での薬物動態 16
2.7.2.2.2　薬力学的作用 18
2.7.2.2.2.1　健康被験者での薬力学的作用 18
2.7.2.2.2.2　gMG 患者での薬力学的作用 21
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1　母集団 PK/PD 解析 29
2.7.2.3.1.1　母集団薬物動態モデル及び共変量の評価 32
2.7.2.3.1.2　母集団 PK/PD モデル及び共変量の評価 34
2.7.2.3.1.3　母集団 PK／PD／MG-ADL モデル 38
2.7.2.3.2　用量設定 42
2.7.2.3.3　エフガルチギモド IV 10 mg/kg のエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg へのブリッジング 43
2.7.2.3.3.1　仮想被験者でのシミュレーション 45
2.7.2.3.3.2　2001 試験のデザインによる臨床試験シミュレーション 46
2.7.2.3.3.3　総 IgG の減少率が 10%小さい場合の MG-ADL レスポンダーの割合に与える影響を検討する臨床試験シミュレーション 49
2.7.2.3.3.4　$AUC_{0\text{-}168h}$ の比較 50
2.7.2.3.4　用量比例性 51
2.7.2.3.5　薬物動態の蓄積性と時間依存性 52
2.7.2.3.6　健康被験者と gMG 患者の比較 53
2.7.2.3.7　個体間変動 55
2.7.2.3.8　内因性要因 55
2.7.2.3.8.1　体重 56
2.7.2.3.8.2　年齢 60
2.7.2.3.8.3　性別 60
2.7.2.3.8.4　人種と民族 60
2.7.2.3.8.5　腎機能障害 60
2.7.2.3.8.6　肝機能障害 61
2.7.2.3.8.7　抗 AChR 抗体陽性／陰性 61
2.7.2.3.9　外因性要因（薬物相互作用） 61

2.7.2.3.9.1　併用薬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.....61
2.7.2.3.9.2　エフガルチギモドが併用薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響.....62
2.7.2.3.10　日本人での薬物動態及び薬力学的作用.....62
2.7.2.3.10.1　薬物動態.....63
2.7.2.3.10.2　薬力学的作用.....67
2.7.2.3.10.3　MG-ADL 総スコアと総 IgG 及び抗 AChR 抗体との関係.....75
2.7.2.3.10.4　結論.....77
2.7.2.4　特別な試験.....77
2.7.2.4.1　免疫原性.....77
2.7.2.5　付録.....79
2.7.2.6　参考文献.....99

表目次

表 2.7.2-1　健康被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性評価の概要.....10
表 2.7.2-2　gMG を有する被験者でエフガルチギモド PH20 SC を評価した試験での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性評価の概要.....11
表 2.7.2-3　健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモド薬物動態パラメータの要約統計量.....16
表 2.7.2-4　健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG パラメータの要約.....21
表 2.7.2-5　Day 29 でのベースラインからの総 IgG の変化率に対する ANCOVA.....22
表 2.7.2-6　gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG パラメータの要約（全体集団）.....24
表 2.7.2-7　gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの抗 AChR 抗体陽性／陰性別の総 IgG パラメータの要約.....25
表 2.7.2-8　抗 AChR 抗体陽性 gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモドを IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの抗 AChR 抗体パラメータの要約.....27
表 2.7.2-9　総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースライン濃度及び試験ベースラインからの減少率の要約.....28
表 2.7.2-10　総 IgG のベースライン濃度及び試験ベースラインからの減少率の抗 AChR 抗体陽性／陰性別での要約.....28
表 2.7.2-11　エフガルチギモド PH20 SC の開発をサポートした母集団 PK/PD モデリング&シミュレーションの概要.....30
表 2.7.2-12　最終母集団薬物動態モデルパラメータ推定値.....33
表 2.7.2-13　最終 PK／総 IgG／AChR-Ab モデルの母集団パラメータ推定値.....38
表 2.7.2-14　最終 MG-ADL モデルの母集団パラメータ推定値.....39

表 2.7.2-15　総 IgG 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 50
表 2.7.2-16　パワーモデルで評価した rHuPH20 と混合してエフガルチギモドを皮下投与したときの薬物動態の用量比例性 52
表 2.7.2-17　日本人／外国人別のエフガルチギモド薬物動態パラメータの記述統計量（PK Analysis Set） 63
表 2.7.2-18　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 を週 1 回計 4 回投与したときの日本人／外国人別の総 IgG 及び IgG サブタイプのパラメータの要約（全体集団） 68
表 2.7.2-19　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 を週 1 回計 4 回投与したときの日本人／外国人別の抗 AChR 抗体パラメータの要約（抗 AChR 抗体陽性集団） 69
表 2.7.2-20　日本人／外国人別での総 IgG の試験ベースライン値及び各サイクルでの総 IgG の試験ベースラインからの減少率（全体集団） 70
表 2.7.2-21　日本人／外国人別での抗 AChR 抗体の試験ベースライン値及び各サイクルでの抗 AChR 抗体のベースラインからの減少率（抗 AChR 抗体陽性集団） 70
表 2.7.2-22　エフガルチギモドの単回投与時の薬物動態 79
表 2.7.2-23　エフガルチギモドの反復投与時の薬物動態 80
表 2.7.2-24　エフガルチギモド単回投与及び反復投与後の総 IgG の減少 82
表 2.7.2-25　gMG を有する被験者でのエフガルチギモドの反復投与後の抗 AChR 抗体の減少 86
表 2.7.2-26　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG1 の減少 88
表 2.7.2-27　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG2 の減少 91
表 2.7.2-28　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG3 の減少 94
表 2.7.2-29　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG4 の減少 97

図目次

図 2.7.2-1　健康被験者で 2000 U/mL の rHuPH20 と混合してエフガルチギモドを単回皮下投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移 14
図 2.7.2-2　健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの 4 回目投与後の平均血清中エフガルチギモド濃度推移 15
図 2.7.2-3　gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモドの C_{trough} 17
図 2.7.2-4　健康被験者での投与群別のベースラインからの総 IgG の平均変化率 19
図 2.7.2-5　健康被験者での総 IgG の平均絶対値及びベースラインからの平均変化率の推移 20
図 2.7.2-6　全体集団でのベースラインからの総 IgG 変化率の推移 23
図 2.7.2-7　抗 AChR 抗体陽性集団での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の推移...26
図 2.7.2-8　構築した母集団 PK／PD／MG-ADL モデル 32
図 2.7.2-9　$AUC_{0\text{-}168h}$ の違いを評価するフォレストプロット 34

図 2.7.2-10　2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの総 IgG に対する Visual Predictive Check（全体集団）...36
図 2.7.2-11　2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの抗 AChR 抗体に対する Visual Predictive Check（抗 AChR 抗体陽性集団）.....37
図 2.7.2-12　2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの MG-ADL 総スコアに対する Visual Predictive Check（全体集団）.....40
図 2.7.2-13　1704 試験でエフガルチギモド又はプラセボを投与したときの MG-ADL 総スコアに対する Visual Predictive Check（全体集団）.....41
図 2.7.2-14　総 IgG 減少率のシミュレーション：エフガルチギモド PH20 SC を 750～1750 mg の用量範囲で週 1 回計 4 回投与したときの $AUEC_{D22\text{-}D29}$、Day 22～Day 29 の間での総 IgG の最大減少率及び Day 29 での総 IgG 減少率.....43
図 2.7.2-15　2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL 総スコアの変化量並びに総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の変化率.....45
図 2.7.2-16　総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の推移についての臨床試験シミュレーション.....47
図 2.7.2-17　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 を週 1 回計 4 回投与したときの Day 29 での総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率についてのフォレストプロット.....48
図 2.7.2-18　MG-ADL 総スコアについての臨床試験シミュレーション（全体集団）.....49
図 2.7.2-19　エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与したときの $AUC_{0\text{-}168h}$ の比のフォレストプロット.....51
図 2.7.2-20　健康被験者及び gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} のボックスプロット.....53
図 2.7.2-21　健康被験者及び gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率.....55
図 2.7.2-22　2001 試験及び 1907 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの 4 回目投与後のエフガルチギモドの C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の体重との関係.....58
図 2.7.2-23　シミュレーションしたエフガルチギモドの薬物曝露（$AUC_{0\text{-}168h}$）に及ぼす体重の影響の評価.....59
図 2.7.2-24　日本人被験者での血清中エフガルチギモド濃度推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験）.....65
図 2.7.2-25　最終母集団薬物動態モデルによる post-hoc 推定値に基づく日本人及び外国人での週 1 回計 4 回投与後の C_{trough}（Week 4）及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の比較（2001 試験）.....66
図 2.7.2-26　日本人被験者での総 IgG 濃度推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験、全体集団）.....71
図 2.7.2-27　日本人被験者での抗 AChR 抗体濃度推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験、抗 AChR 抗体陽性集団）.....72

図 2.7.2-28　日本人被験者での MG-ADL 総スコアの推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験、全体集団）.....73
図 2.7.2-29　最終母集団 PK/PD モデルによる post-hoc 推定値に基づく 2001 試験でのベースラインからの総 IgG の最大変化率の日本人と外国人の比較（全体集団）.....74
図 2.7.2-30　最終母集団 PK/PD モデルによる post-hoc 推定値に基づく 2001 試験での 4 回目投与後のベースラインからの総 IgG 変化量の $AUEC_{0\text{-}168h}$ の日本人と外国人の比較（全体集団）.....74
図 2.7.2-31　最終母集団 PK/PD モデルによる post-hoc 推定値に基づく 2001 試験でのベースラインからの抗 AChR 抗体の最大変化率についての日本人と外国人の比較（抗 AChR 抗体陽性集団）.....75
図 2.7.2-32　日本人（上図）／外国人（下図）別のベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量及びベースラインからの総 IgG の変化率の推移（全体集団）.....76
図 2.7.2-33　日本人（上図）／外国人（下図）別のベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量、ベースラインからの総 IgG の変化率及びベースラインからの抗 AChR 抗体の変化率の推移（抗 AChR 抗体陽性集団）.....76

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 (ies)	抗アセチルコリン受容体抗体
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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	血清中濃度－時間曲線化面積
AUEC	area under the effect curve	効果曲線化面積
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
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CTS	clinical trial simulations	臨床試験シミュレーション
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	half-maximal effective concentration (potency)	50%効果濃度
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for IV infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod formulation 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	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximal reduction from baseline / maximal effect	最大減少率／最大効果
Fc	crystallized fragment	–
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IIV	interindividual variability	個体間変動
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulins	免疫グロブリン大量静注療法
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
k_{in}	synthesis rate	生成速度

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
k_{out}	degradation rate	分解速度
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
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 drugs	非ステロイド性免疫抑制剤
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学、薬力学的作用
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	−
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	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	apparent elimination half-life	見かけの消失半減期
TE_{max}	time to reach E_{max}	E_{max} に到達する時間
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血清中濃度到達時間
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2/V3	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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が、2022 年 9 月に FDA に、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, 2016; 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）。

エフガルチギモドの静脈内投与用注射製剤（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。本申請で必要な静脈内投与用注射製剤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。

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、国内では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。臨床用量では、rHuPH20 の循環血中濃度は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。

エフガルチギモド IV の薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性は、健康被験者（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1501 CSR 及び ARGX-113-1702 CSR）及び gMG を有する被験者（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1602 CSR、ARGX-113-1704 CSR 及び ARGX-113-1705-IA1 CSR）で評価した。詳細は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2 に記載している。その後、非盲検継続投与試験である 1705 試験の Part A が完了し、薬力学的作用データが得られている（Part B では薬力学的作用の評価は実施しなかった）。追加で得られた薬力学的作用データを 2.7.2.2.2.2.3 に示す。

---

* 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。

gMG 患者に対しては、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与を 1 サイクル（4 週間）とする推奨用法・用量としている。エフガルチギモド PH20 SC の 1000 mg 固定用量は、体重あたりの用量として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、血清中総 IgG の減少率を指標として同様の薬力学的作用を達成する用量として選択した（2.7.2.3.2）。総 IgG の減少及びアセチルコリン受容体（AChR）に対する抗体（抗 AChR 抗体）の減少は、ともに Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアの改善と強い関連が認められている。したがって、Day 29（すなわち、最終投与 7 日後）での総 IgG のベースラインからの変化率について、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与がエフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与に対して非劣性であることを示すブリッジング戦略を採用した（2.7.2.3.3）。

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 を週 1 回計 4 回投与するサイクルを 1 回実施後のエフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を健康被験者での試験（5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR）及び gMG を有する被験者での第 3 相試験（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR）で評価した。また、非盲検継続投与試験である ARGX-113-2002 試験（2002 試験、以下、試験名の「ARGX-113-」は省略）では、エフガルチギモド PH20 SC の複数の治療サイクル後の gMG を有する被験者での薬物動態及び薬力学的作用のデータを得た（生物学的分析のカットオフ日である 2022 年 1 月 12 日まで）（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR）。

健康被験者で、複数用量のエフガルチギモドを rHuPH20 と混合して単回皮下投与したときの臨床薬理を評価した（5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR）。また、エフガルチギモド皮下投与（rHuPH20 なし）の絶対バイオアベイラビリティを評価した（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1702 CSR）。1702 試験はウィフガート点滴静注 400mg の承認申請資料に含まれているが、皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用については 2.7.1.2.1 で説明する。

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サポートするために、血清中エフガルチギモド濃度、総 IgG 及び抗 AChR 抗体を MG-ADL 総スコアに連結させた母集団 PK／PD／MG-ADL モデルを構築した。これらのモデルを用いたシミュレーションを行い、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少を有効性に対する薬力学的マーカーとすること及び非劣性マージンの選択をサポートした。また、共変量分析を行い、内因性要因及び外因性要因がエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態及び薬力学的作用に影響するかを評価した。

2.7.2.1.1　臨床薬理試験と gMG を有する被験者での臨床試験の概要

エフガルチギモド PH20 SC の臨床薬理は健康被験者及び gMG を有する被験者で評価した。健康被験者での臨床試験（1901 試験及び 1907 試験）及び gMG を有する被験者での臨床試験（2001 試験及び 2002 試験）のデザイン並びに目的の概要は 2.5.1.4 に記載した。

試験概要と薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の評価時点の詳細について、健康被験者の臨床試験は表 2.7.2-1 に、gMG を有する被験者の臨床試験は表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-1　健康被験者での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性評価の概要

Study	**ARGX-113-1901 (Phase 1)**	**ARGX-113-1907 (Phase 1)**
Design	Open-label	Open-label, randomized, parallel group
Study population	Healthy participants	Healthy participants
Dosage and administration	Treatment A (n=8): Single dose of efgartigimod SC 750 mg comixed with 2000 U/mL rHuPH20 Treatment B (n=8): Single dose of efgartigimod SC 1250 mg comixed with 2000 U/mL rHuPH20 Treatment C (n=8): Single dose of efgartigimod SC 1750 mg comixed with 2000 U/mL rHuPH20 Treatment D (n=8): Single dose of efgartigimod SC 10 mg/kg comixed with 2000 U/mL rHuPH20	Efgartigimod PH20 SC (n=26): A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC 1000 mg Efgartigimod IV (n=27): A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 IV 10 mg/kg (administered as a 1-hour infusion)
PK assessments	Blood samples at predose and up to 56 days postdose.	Efgartigimod PH20 SC: Blood samples at predose of each injection, with dense sampling on day 22 up to 56 days after the fourth dose. Efgartigimod IV: Blood samples at predose and at the end of each infusion (1 h), with dense sampling on day 22 up to 56 days after the fourth dose.
PD assessments	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4 At predose and up to 56 days postdose.	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4 At predose on days 1, 8, 15 and 22, after the 1st and the 4th dose on days 4 and 25, and up to 56 days after the fourth administration.
Immunogenicity	At predose and on day 9, day 15, day 29, day 43, and day 57 postdose (efgartigimod only).	At predose on days 1 and 15, and 7, 28 and 56 days after the fourth administration (efgartigimod and rHuPH20).

IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous

表 2.7.2-2　gMG を有する被験者でエフガルチギモド PH20 SC を評価した試験での薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性評価の概要

Study	ARGX-113-2001 (Phase 3)	ARGX-113-2002 (Phase 3)
Design	Open-label, randomized, parallel group	Open-label extension of ARGX-113-2001
Study population	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive or seronegative)	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive or seronegative)
Dosage and administration	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg (n=55) or efgartigimod IV 10 mg/kg (n=55) A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg (n=164) Cycles of 4 weekly injections of efgartigimod PH20 SC Re-treatment/subsequent cycles of 4 injections at weekly intervals initiated based on clinical evaluation by the investigator
PK assessments	Efgartigimod PH20 SC: Blood samples at predose on days 1, 8, 15 and 22 and up to 49 days after fourth administration. Efgartigimod IV: Blood samples at predose and at the end of each infusion (1 h) on days 1, 8, 15 and 22 and up to 49 days after fourth administration.	Blood samples at predose cycle 1 and one week after the fourth administration of each treatment cycle. Optional PK samples in subset of participants (n=18), 48 hours after the first and fourth administration in cycle 1 and/or cycle 2.
PD assessments	Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, and AChR-Ab[a] At predose on days 1, 8, 15 and 22 and up to 49 days after the fourth administration.	Total IgG and AChR-Ab[a] For each cycle, at predose on day 1, and 7 and 28 days after the fourth administration and every 3 to 6 weeks thereafter until re-treatment.
Immunogenicity	At predose on days 1 and 15, and at 7, 21, and 49 days after fourth administration (efgartigimod and rHuPH20).	For each cycle, at predose on day 1, and 7, and 28 days after the fourth administration and every 3 to 6 weeks thereafter until retreatment (efgartigimod and rHuPH20).

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; gMG=generalized myasthenia gravis; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous

[a] AChR-Ab were measured in AChR-Ab seropositive participants only.

2.7.2.1.2　分析法と解析法

2.7.2.1.2.1　生物学的分析法と測定対象

血清中エフガルチギモドの測定法は 2.7.1.1.2.1 で説明する。

総 IgG 及び IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）を健康被験者及び gMG を有する被験者で評価した。抗 AChR 抗体濃度は抗 AChR 抗体陽性 gMG を有する被験者で評価した。薬力学的作用マーカーである総 IgG、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）及び抗 AChR 抗体の分析法は 2.7.1.1.2.2 で説明する。

エフガルチギモドの免疫原性については、3 段階からなる段階法により評価した。全てのサンプルはまずスクリーニングアッセイで分析し、続いて、陽性サンプルについて確認アッセイで抗薬物抗体（ADA）の特異性を評価した。確認されたエフガルチギモド特異的サン

プルについて、抗体反応をタイトレーションにより半定量した。第 3 相試験である 2001 試験及び 2002 試験で得られた ADA 陽性が確認された全てのサンプルについて、中和活性を評価した。また、rHuPH20 の免疫原性はエフガルチギモドの ADA と同様の方法で評価した。免疫原性アッセイの詳細は 2.7.1.1.2.3 で説明する。

2.7.2.1.2.2　薬物動態解析

1901 試験及び 1907 試験ではコンパートメントモデルに依存しない方法でエフガルチギモドの薬物動態パラメータ及び総 IgG の薬力学的パラメータを推定した。解析は実際の採血時間を用いて行った。薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータの推定法及び統計比較法、また、薬物動態及び薬力学的作用データについてのデータ一覧、要約統計量及び図の作成は個別の治験総括報告書に記載されている。

2.7.2.1.2.3　母集団 PK/PD 解析

母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析はエフガルチギモド PH20 SC の開発を通して実施した。モデル解析より得た情報は開発過程での意思決定、用量選択及び添付文書での記載のサポートに用いた（2.7.2.3.1）。

エフガルチギモド PH20 SC の用量を選択するために、gMG を有する被験者を対象とした第 3 相試験で示されたエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様の薬力学的作用が得られる固定皮下投与用量を目標とした（2.7.2.3.2）。

また、健康被験者及び gMG を有する被験者でのエフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV 投与後の薬物動態及び薬力学的作用（総 IgG 及び抗 AChR 抗体）を説明するために、エフガルチギモド PH20 SC での第 3 相試験のデータを含めて母集団 PK/PD モデルを構築した。種々の人口統計学的共変量［すなわち、体重、body mass index（BMI）、年齢、性別、人種］がモデルパラメータに及ぼす影響を検討するために母集団 PK/PD 解析を行った。さらに、ADA、腎機能マーカー及び肝機能マーカー、重症筋無力症に対する併用薬（MG 治療併用薬）及び抗 AChR 抗体陽性／陰性がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼすかについても、母集団 PK/PD 解析の共変量検討で評価した（2.7.2.3.1.2）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg とエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg のブリッジングをサポートするため、血清中エフガルチギモド濃度、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度を MG-ADL 総スコアに連結したモデルを構築した。母集団 PK／PD／MG-ADL モデル及びこれらのモデルに基づいた臨床試験シミュレーションの詳細はそれぞれ 2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.3 で説明する。

2.7.2.1.3　rHuPH20

rHuPH20 は併用薬の皮下投与を容易にする。rHuPH20 の皮下投与部位での作用は局所的で一時的であり、ヒアルロン酸を分解し、多くの液量の拡散と吸収を増加させる（Locke, 2019）。

国内外で承認されている配合剤（Darzalex Faspro, Phesgo, Herceptin Hylecta, Rituxan Hycela）の rHuPH20 の標準濃度は 2000 U/mL である（Mateos, 2020; Davies, 2014; Tan, 2021; Jackisch

2019)。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg での rHuPH20 濃度は国内外で承認されている配合剤と同じである。Darzalex Faspro は日本ではダラキューロ配合皮下注として 2021 年 3 月に承認されている。2000 U/mL の濃度は最終製剤への添加液量を最小限にしつつ皮下投与での薬物送達の促進に効果的であることが示されている。

rHuPH20 の全身曝露は、トラスツズマブ及びペルツズマブとの配合での皮下投与で評価されている（Kirschbrown, 2019)。この評価にて rHuPH20 の用量 30000 U で、全身循環血中では定量できず、血漿中 rHuPH20 濃度は全ての評価時点で定量下限未満であった［トラスツズマブ及びペルツズマブの皮下投与時の薬物動態評価用採血は、投与前、投与 6、8 及び 12 時間後、Day 2、3、5、8、10、15、22、43 及び 85、並びにフォローアップ評価時（投与約 7 ヵ月後）に実施した]。エフガルチギモド PH20 SC（5.6 mL）の rHuPH20 の 1 回投与あたりの用量は 11200 U であり、Kirschbrown らの文献に基づき、全身循環血中では定量できないと考えられる。皮膚内での rHuPH20 の半減期は 30 分未満（Locke, 2019）で、エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与では、反復投与により皮下投与部位に蓄積しない。

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 PH20 SC を単回及び反復投与したときのエフガルチギモドの主要薬物動態パラメータを表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 に要約した。

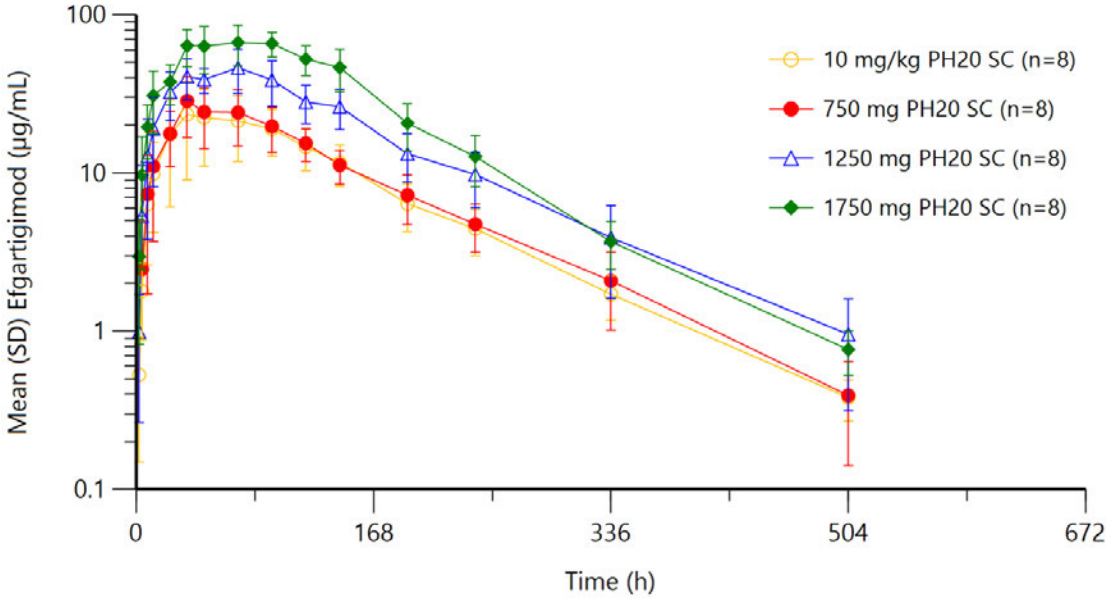
2.7.2.2.1.1　健康被験者での薬物動態

健康被験者でのエフガルチギモド IV の薬物動態は、単回投与及び反復投与での用量漸増試験である 1501 試験及び 1702 試験で評価した。詳細はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.2.1.1.1 及び 2.7.2.2.1.1.2 に記載されている。1702 試験の一部として実施した絶対バイオアベイラビリティの評価を含むエフガルチギモド皮下投与時（rHuPH20 なし）の薬物動態の結果は 2.7.1.2 で説明する。

2.7.2.2.1.1.1　1901 試験（第 1 相）

2000 U/mL の rHuPH20 と混合したエフガルチギモド 750 mg、1250 mg、1750 mg 及び 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、エフガルチギモドの血清中濃度は増加し、Day 2 と Day 5 の間で 1 つ以上のピークからなるプラトーに到達した。プラトーに到達した後、血清中エフガルチギモド濃度は徐々に減少した（図 2.7.2-1)。

図 2.7.2-1　健康被験者で 2000 U/mL の rHuPH20 と混合してエフガルチギモドを単回皮下投与したときの平均血清中エフガルチギモド濃度推移



Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.2.1
rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
Note: Efgartigimod SC drug product and rHuPH20 were comixed immediately prior to dose administration.

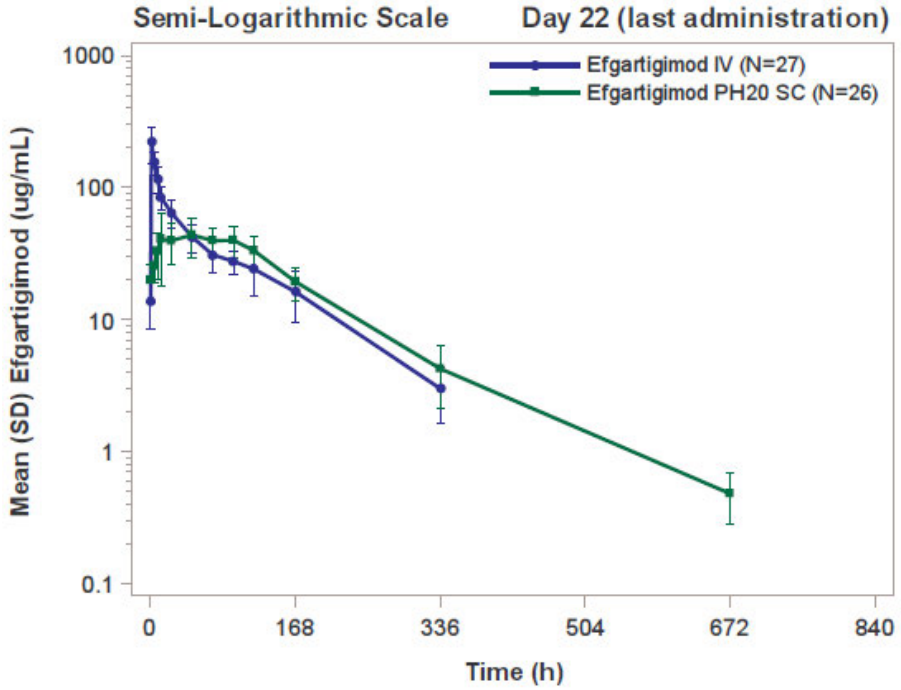
rHuPH20 と混合して固定皮下投与用量で投与したときのエフガルチギモドの平均血清中濃度推移は、明確に用量依存的な増加を示した。体重あたりの用量 10 mg/kg の皮下投与での平均血清中濃度推移は、固定用量 750 mg と同程度であった。

エフガルチギモドを 750 mg から 1750 mg までの固定用量で rHuPH20 と混合して皮下投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量の増加に伴って増加し、平均（標準偏差）C_{max} は 31.1 µg/mL（10.7）から 78.4 µg/mL（10.2）、平均（標準偏差）$AUC_{0\text{-}inf}$ は 3947 µg·h/mL（1071）から 11195 µg·h/mL（1335）であった。C_{max} 到達時間（t_{max}）の中央値は、用量 750 mg 及び 1250 mg（36 時間）と比較して、最高用量 1750 mg（84 時間）では遅延した。見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 63.8～74.9 時間であった。見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積は、皮下投与用量の増加に伴って減少し、範囲はそれぞれ 0.204～0.158 L/h 及び 21.9～14.6 L であった。

2.7.2.2.1.1.2　1907 試験（第 1 相）

1907 試験では、健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回（Day 1、8、15 及び 22）投与した。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（Day 22）後の血清中エフガルチギモド濃度推移を図 2.7.2-2 に示す。薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-2　健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの 4 回目投与後の平均血清中エフガルチギモド濃度推移



Source: Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Figure 14.2.2
IV=intravenous; SC=subcutaneous; SD=standard deviation
Note : PK profile shown after the fourth administration on day 22 of efgartigimod PH20 SC 1000 mg or efgartigimod IV 10 mg/kg.

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 4 回目投与後の t_{max} の中央値は 48 時間で、個々の値は 8～96 時間の範囲であり、皮下投与後に吸収相が持続することが示唆された。投与前の血清中エフガルチギモド濃度実測値（C_{trough}）及び 4 回目の皮下投与後の C_{max} の平均（標準偏差）はそれぞれ 19.3 µg/mL（5.56）及び 50.1 µg/mL（21.2）であった。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与と比較して、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与後では、4回目のエフガルチギモド投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値は、それぞれ約 80%及び 15%低く、C_{trough} は最大 50%高かった。平均 $t_{1/2}$ はエフガルチギモド PH20 SC 投与群（80.7 時間）で短かったものの、エフガルチギモド IV 投与群の平均値（112 時間）は、$t_{1/2}$ の推定値が 715 時間であった 1 名に大きく影響を受けた。中央値は、エフガルチギモド PH20 SC 投与群では 82.7 時間、エフガルチギモド IV 投与群では 78.7 時間で、両投与群で同程度であった。

C_{trough} 実測値の結果と同様に、エフガルチギモド PH20 SC 投与後の経時的な蓄積はほとんど認められなかった。

表 2.7.2-3　健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモド薬物動態パラメータの要約統計量

	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg		Efgartigimod IV 10 mg/kg	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Day 1				
C_{trough} (µg/mL)	26	15.5 (4.33)	27	9.41 (3.33)
Day 8				
C_{trough} (µg/mL)	23	19.1 (5.25)	27	12.7 (4.64)
Day 15				
C_{trough} (µg/mL)	26	19.8 (6.09)	27	13.8 (5.43)
Day 22				
C_{trough} (µg/mL)	25	19.3 (5.56)	26	16.2 (6.74)
C_{max} (µg/mL)	25	50.1 (21.2)	26	226 (66.1)
t_{max} (h)	25	48.00 (8.00-96.02)	26	1.01 (1.00-4.00)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	25	5841 (1506)	26	6918 (1388)
CL(/F) (L/h)	25	0.182 (0.0434)	26	0.115 (0.0250)
$t_{½}$ (h)	24	80.7 (14.3)	26	112 (134)[a]

Source: Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5
$AUC_{0\text{-}168h}$= area under the concentration-time curve from time 0 up to 168 hours; CL(/F)=(apparent) systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; C_{trough}=concentration at the end of the dosing interval; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; $t_{½}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}
[a] The mean value after IV administration was highly influenced by a single observation. Median $t_{1/2}$ were 82.7 and 78.7 hours for efgartigimod PH20 SC and efgartigimod IV, respectively.
Note: Values are arithmetic means (SD) except median (min-max) for t_{max}.

2.7.2.2.1.2　gMG 患者での薬物動態

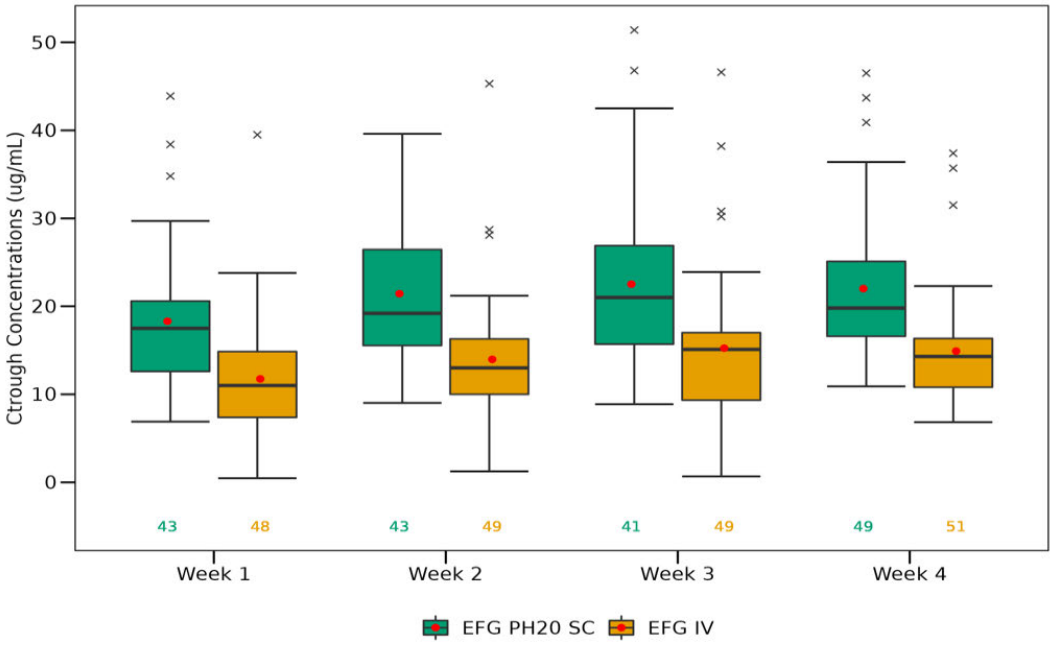
gMG 患者でのエフガルチギモド IV の薬物動態は 1602 試験及び 1704 試験で評価した。詳細はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.2.1.2.1 及び 2.7.2.2.1.2.2 にそれぞれ記載されている。

2.7.2.2.1.2.1　2001 試験（第 3 相）

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 を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモドの C_{trough} を図 2.7.2-3 に示す。エフガルチギモド IV 10 mg/kg と比較して、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の各投与後の C_{trough} は 50～60%高かった。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与後の C_{trough} の平均値（標準偏差）は 18.3 µg/mL（8.05）から 22.5 µg/mL（9.61）の範囲であった。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与後の C_{max} は週 1 回投与の各投与終了時に観察された。C_{max} の平均値（標準偏差）は各点滴静注後で一定しており、199 µg/mL（62.8）から 215 µg/mL（63.0）であった。また、C_{trough} の平均値（標準偏差）も一定しており、14.0 µg/mL（6.92）から 16.4 µg/mL（33.0）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.8.3）。抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団でも同様の結果が認められた。

図 2.7.2-3　gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモドの C_{trough}



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.8.3
C_{trough}=serum concentration observed before the start of the administration at week 1, week 2, and week 3 and 1 week after the last administration on week 3 (ie, week 4); EFG=efgartigimod; IQR=interquartile range; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Note: The solid line is the median; the red symbol is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile. The "X" indicates the outliers. One participant (9950003133) in the efgartigimod IV arm had a C_{trough} value of 236 µg/mL at week 1, which is for graphical reasons not presented in the figure.

2.7.2.2.1.2.2　2002 試験（第 3 相）（中間解析 1）

実施中の非盲検継続投与 2002 試験の薬物動態評価は中間解析データに基づいている。2002 試験での薬物動態評価用の採血は限定的であった。全被験者で、試験ベースラインで薬物動態評価用サンプルを得た。また、薬物動態評価用サンプルは各治療サイクルの 4 回目投与の 1 週間後（Day 29）に採血した。Day 29 での C_{trough} は Cycle 1、Cycle 2 及び Cycle 3 の間で同程度であり、平均値（標準偏差）はそれぞれ 21.5 µg/mL（8.17）、20.3 µg/mL（7.57）及び 21.9 µg/mL（10.7）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.4.1）。エフガルチギモドの C_{trough} は抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団でも同程度であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.4.2）。

また、一部の被験者（18 名）で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与での C_{max} を推定するために、Cycle 1 及び Cycle 2 のいずれか又は両方で、追加の薬物動態評価用サンプルを得た。健康被験者での試験でエフガルチギモド PH20 SC の皮下投与後に、血清中エフガルチギモド濃度はプラトーになったことから、追加の薬物動態評価用サンプルは 1 回目投与及び 4 回目投与の 48 時間後（±1 日）に得た。1 回目投与及び 4 回目投与の 48 時間後の平均（標準偏差）血清中エフガルチギモド濃度は、Cycle 1 でそれぞれ 29.2 µg/mL（13.3）及び

48.6 µg/mL（16.5）、Cycle 2 でそれぞれ 32.9 µg/mL（16.7）及び 45.3 µg/mL（16.2）であった（5.3.5.2-1, ARGX 113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.4.1）。

2.7.2.2.2　薬力学的作用

エフガルチギモド PH20 SC の単回及び反復投与後の総 IgG 及びサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、及び IgG4）の減少率の概要を、それぞれ表 2.7.2-24 及び表 2.7.2-26～表 2.7.2-29 に要約する。エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回計 4 回投与後の gMG を有する被験者での抗 AChR 抗体濃度の減少率を表 2.7.2-25 に要約する。

2.7.2.2.2.1　健康被験者での薬力学的作用

健康被験者でのエフガルチギモド IV の薬力学的作用は、単回及び反復用量漸増試験 1501 試験及び 1702 試験で評価した。詳細は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.2.1.2 に記載されている。1702 試験の一部として、エフガルチギモドを皮下投与（rHuPH20 なし）したときの薬力学的作用は 2.7.1.2 に記載する。

2.7.2.2.2.1.1　1901 試験（第 1 相）

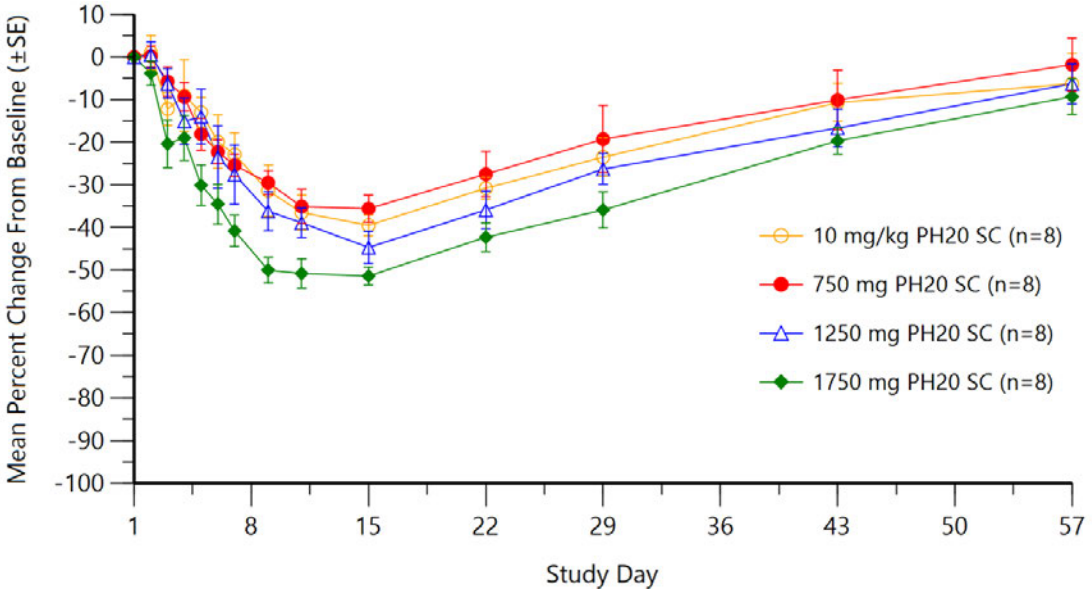
エフガルチギモド 750 mg、1250 mg 及び 1750 mg を 2000 U/mL の rHuPH20 と混合して単回皮下投与したときのベースラインからの総 IgG の最大減少率（E_{max}）は、それぞれ 38.5%、45.3%及び 55.3%であった。総 IgG の平均（標準誤差）ベースライン濃度は、750 mg、1250 mg 及び 1750 mg 投与群でそれぞれ 8135 µg/mL（710）、8879 µg/mL（304）及び 9158 µg/mL（1076）、最大平均減少時の総 IgG 濃度は 5303 µg/mL（623）、4884 µg/mL（325）及び 4428 µg/mL（549）であった。E_{max} に到達する時間（TE_{max}）の中央値は 292～340 時間（13.9～14.2 日）の範囲であった。

最大減少に到達後、Day 57（試験終了時）までに総 IgG は徐々にベースライン近くまで回復した（図 2.7.2-4）。エフガルチギモドの高用量ではより速く血清中総 IgG が減少し、長く持続する傾向が認められたが、総 IgG の平均 AUEC は固定皮下投与用量の範囲で用量に依存して増加した。

単回投与後、体重あたりの皮下投与用量 10 mg/kg の総 IgG の E_{max}（39.9%）は固定皮下投与用量 750 mg（38.5%）と同程度であった。また、AUEC も体重あたりの皮下投与用量 10 mg/kg と固定皮下投与用量 750 mg で同程度であった。

全般に、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）は同様の減少の推移を示した（表 2.7.2-26～表 2.7.2-29）。

図 2.7.2-4　健康被験者での投与群別のベースラインからの総 IgG の平均変化率



Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.3.1
IgG=immunoglobulin G; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error derived as SD/√n.
Note: Efgartigimod SC drug product and rHuPH20 were comixed immediately prior to dose administration.

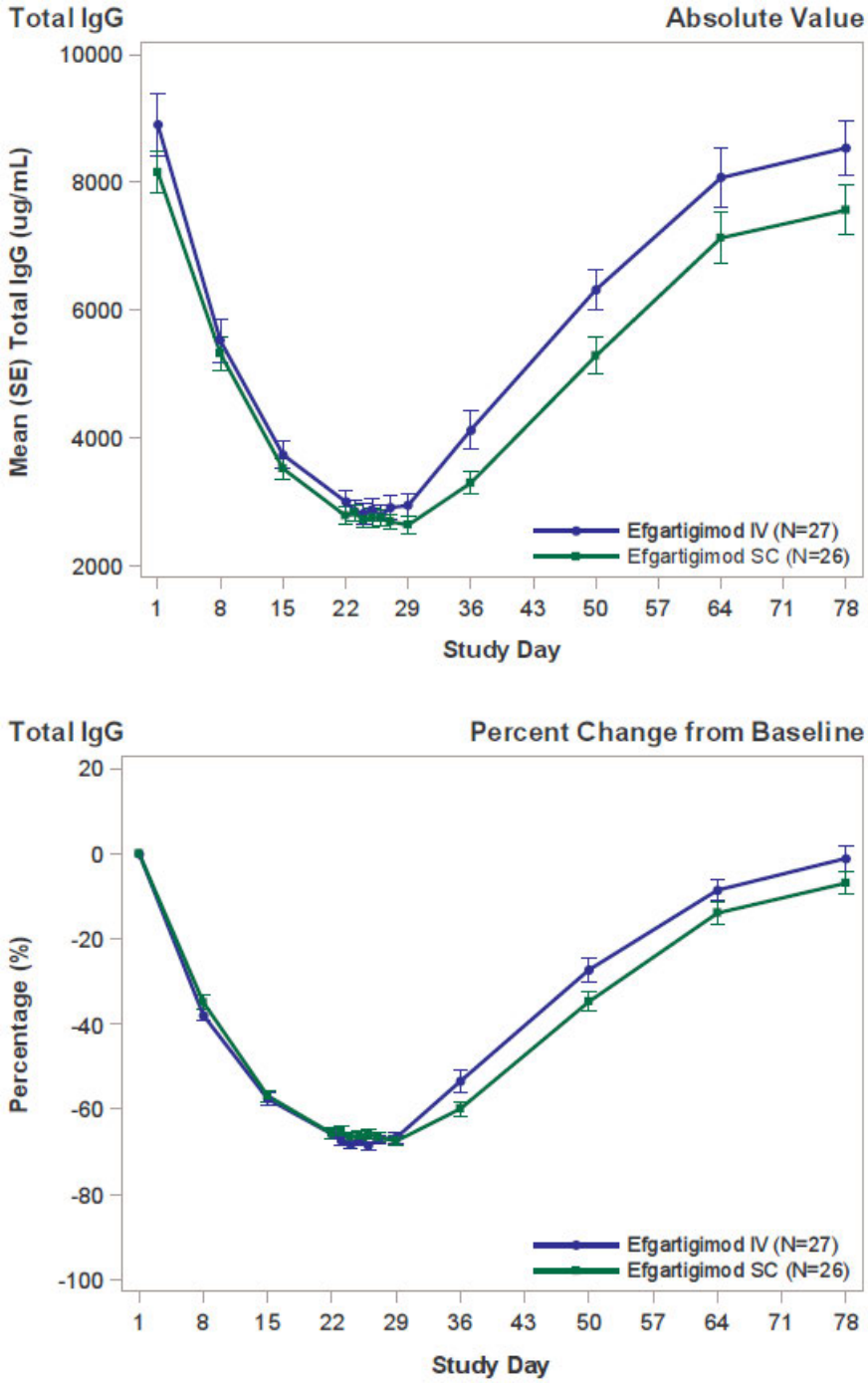
2.7.2.2.2.1.2　1907 試験（第 1 相）

1907 試験での主要評価項目（薬力学的作用）は Day 29（Week 4、4 回目の静脈内又は皮下投与の 7 日後）でのベースラインからの総 IgG の減少率であった。主要評価項目の共分散分析（ANCOVA）の結果、非劣性マージン 10%で、Day 29 での総 IgG の減少率について、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。

Day 29 でのベースラインからの総 IgG の減少率について、2 つの投与群の最小二乗平均値の差［(エフガルチギモド PH20 SC）−（エフガルチギモド IV)］は 1.20%（95%信頼区間: −2.24, 4.64）であった。95%信頼区間の下限値は−2.24%で、事前規定した非劣性マージン 10%（−10%）より高く、3%のマージンで非劣性であることを示している。

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 を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG 変化の推移は両投与群で同様であった。総 IgG の絶対値及び総 IgG のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.2-5 に示す。

図 2.7.2-5　健康被験者での総 IgG の平均絶対値及びベースラインからの平均変化率の推移



Source: Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Figure 14.3.3
IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; SC=subcutaneous; SE=standard error

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 1 回目投与後、平均総 IgG は減少を始め、減少率は Week 1（Day 8）までにそれぞれ 35%及び 38%に達した。Week 3［Day 22、4 回目投与（最終投与）前］に、総 IgG は最大近くまで減少し、Week 4（Day 29、最終回投与 1 週間後）まで最大減少を維持した。両投与群とも、Week 3 から

Week 4 の投与間隔の間、各測定時点での平均総 IgG のベースラインからの減少率は 65.7～67.5%であった。その後、平均総 IgG は緩やかに増加し、最終投与 42～56 日後にベースラインまで回復した。

最大減少時の平均総 IgG と同様にベースラインでの平均総 IgG は両投与群で同程度であった（エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 群及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg 群で、ベースラインではそれぞれ 8152 µg/mL 及び 8898 µg/mL、最大平均減少時にそれぞれ 2711 µg/mL 及び 2775 µg/mL）。

したがって、算出した総 IgG パラメータは両投与群で同程度であった。平均 E_{max} は両投与群とも約 70%で、TE_{max} の中央値はエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与開始後それぞれ 24 日及び 23.5 日であった。TE_{max} の個々の値の範囲はほぼ同じであった。薬力学的作用パラメータの要約を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4　健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG パラメータの要約

	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg		Efgartigimod IV 10 mg/kg	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline (µg/mL)	26	8152 (330)	27	8898 (498)
Reduction at day 29 (%)	25	67.5 (5.5)	26	66.7 (6.5)
E_{max} (%)	25	69.9 (1.10)	26	70.7 (0.853)
TE_{max} (days)	25	24.00 (20.99-28.16)	26	23.50 (20.96-28.13)
$AUEC_{3-4w}$ (%·days)	25	464 (7.66)	26	473 (6.35)
$AUEC_{0-4w}$ (%·days)	25	1340 (31.2)	26	1381 (21.7)
AUEC (%·days)	25	2575 (107)	26	2654 (118)

Source: Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 14.3.1, 14.3.2, and 14.3.5
AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the entire study period (ie, 11 weeks); $AUEC_{x-yw}$=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the interval week x to y; E_{max}=maximum percentage reduction compared with baseline; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; max=maximum; min=minimum; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous; SE=standard error; TE_{max}=time to E_{max}
Note: Values are arithmetic means (SE) except median (min-max) for TE_{max}.

IgG サブタイプについて、総 IgG と同様の傾向が認められ（表 2.7.2-26～表 2.7.2-29）、総 IgG 及び IgG サブタイプの減少の推移は両投与群で同様であった。また、全ての IgG サブタイプについて、非劣性マージン 10%で、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の非劣性が示された。

2.7.2.2.2.2　gMG 患者での薬力学的作用

gMG を有する被験者におけるエフガルチギモド IV の薬力的作用は、第 2 相 1602 試験及び主要試験である第 3 相 1704 試験で評価した。詳細は、それぞれウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2.2 に記載されている。

2.7.2.2.2.2.1　2001 試験（第 3 相）

総 IgG 及び IgG サブタイプ

2001 試験の主要評価項目（薬力学的作用）は、全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性 gMG を有する被験者）での Day 29（Week 4、4 回目投与の 7 日後）でのベースラインからの総 IgG の減少率であった。2001 試験の主要評価項目は満たされた。週 1 回計 4 回投与の治療サイクル後のエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与群の Day 29 での総 IgG の減少率はエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与群に対して非劣性であった（非劣性マージン 10%）。

Day 29 でのベースラインからの総 IgG の変化率の最小二乗平均はエフガルチギモド PH20 SC 群で−66.4%（95%信頼区間: −68.91, −63.86）、エフガルチギモド IV 群で−62.2%（95%信頼区間: −64.67, −59.72）であった。投与群間（エフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群）でのベースラインからの総 IgG の変化率の最小二乗平均差は−4.2%（95%信頼区間: −7.73, −0.66）で、信頼区間の上限値（−0.66%）は事前規定した非劣性マージンである 10%より低かった（表 2.7.2-5）。

この結果は、抗 AChR 抗体陽性集団での総 IgG に対する ANCOVA でも同様であった。

表 2.7.2-5　Day 29 でのベースラインからの総 IgG の変化率に対する ANCOVA

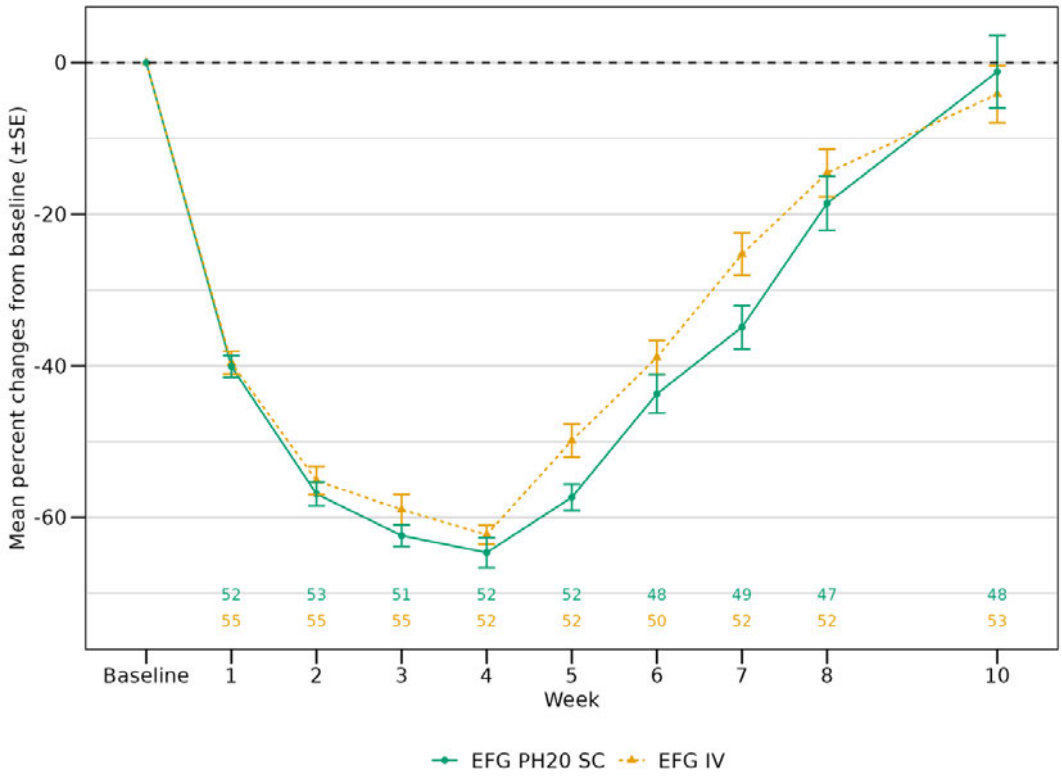
EFG PH20 SC			EFG IV			EFG PH20 SC vs EFG IV		
N	LS mean	95% CI	N	LS mean	95% CI	LS of mean difference	95% CI	p-value
Overall population (mITT)								
50	-66.4	-68.91, -63.86	52	-62.2	-64.67, -59.72	-4.2	-7.73, -0.66	<0.0001
AChR-Ab seropositive participants (mITT)								
41	-66.9	-69.78, -64.02	43	-62.4	-65.22, -59.59	-4.5	-8.53, -0.46	<0.0001

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.1.1 to 14.2.1.1.3, Tables 14.4.2.1 to 14.4.2.3
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; EFG=efgartigimod; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treatment analysis set; N=number of participants per arm that were included in the ANCOVA analysis; SC=subcutaneous
Note: ANCOVA analysis included randomized treatment as a factor and baseline total IgG level as a covariate. There were 5 participants in the efgartigimod PH20 SC arm and 3 participants in the efgartigimod IV arm who were excluded from the mITT analysis set because IgG data were unavailable at day 29 (Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.2.4)

全体集団でのベースラインからの総 IgG の変化率の推移を表 2.7.2-6 及び図 2.7.2-6 に示す。

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 1 回目投与後 1 週間の時点で、総 IgG は同程度減少し、ベースラインからの平均減少率はそれぞれ 40.1%及び 39.6%であった。総 IgG は続く投与で更に減少し、Week 4 で総 IgG の最大の減少を示した。以後、両投与群で、総 IgG は緩やかに増加し、フォローアップ期間の終了時である Week 10（試験終了時）までにベースラインまで回復した（10%未満の減少）。

図 2.7.2-6　全体集団でのベースラインからの総 IgG 変化率の推移



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Figure 14.2.1.5
EFG=efgartigimod; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; SC=subcutaneous; SE=standard error
Note: Assessments after receiving immunoglobulin-related MG therapy or plasmapheresis procedure were excluded.

総 IgG のベースライン濃度は両投与群で同程度であり、平均値（標準誤差）はエフガルチギモド PH20 SC 群で 8747 µg/mL（495）、エフガルチギモド IV 群で 8995 µg/mL（472）であった。エフガルチギモド PH20 SC 投与後の総 IgG の減少率の AUEC は、各評価間隔及び試験期間での AUEC ともにエフガルチギモド IV 投与後と同程度であった（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6　gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG パラメータの要約（全体集団）

	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg		Efgartigimod IV 10 mg/kg		GMR (90% CI)
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	
Baseline (µg/mL)	55	8747 (495)	55	8995 (472)	NA
Reduction at day 29 (%)	52	64.6 (1.98)	52	62.3 (1.24)	1.03 (0.95–1.12)
E_{max} (%)	55	67.0 (1.91)	55	63.6 (1.58)	1.10 (0.96–1.25)
$AUEC_{0\text{-}1w}$ (%·days)	52	139 (5.48)	55	139 (5.67)	0.97 (0.87–1.07)
$AUEC_{3\text{-}4w}$ (%·days)	49	447 (9.43)	52	427 (9.76)	1.06 (0.99–1.12)
$AUEC_{0\text{-}4w}$ (%·days)	51	1333 (30.8)	52	1312 (26.4)	1.02 (0.96–1.08)
$AUEC_{0\text{-}8w}$ (%·days)	45	2607 (81.8)	50	2386 (79.2)	1.06 (0.98–1.14)
AUEC (%·days)	47	2791 (130)	51	2506 (118)	1.03 (0.92–1.17)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.1.1.4 and 14.2.1.1.8
AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the entire study period; $AUEC_{x\text{-}yw}$=AUEC over the interval week x to y; CI=confidence interval; GMR=geometric mean ratio; E_{max}=maximum percentage reduction compared with baseline; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; SC=subcutaneous; SE=standard error
Note: Assessments after receiving immunoglobulin-related MG therapy or plasmapheresis procedure were excluded.

抗 AChR 抗体陽性集団の結果は、全体集団の結果と同様であった。抗 AChR 抗体陰性集団の被験者数は少ないものの、抗 AChR 抗体陰性集団での総 IgG のベースラインからの変化率の推移は全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団の結果と同様であった（表 2.7.2-7、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.2.2）。

部分集団［年齢（18～64 歳、65 歳以上）、性別、人種、地域（米国、日本、その他の地域）、MG-ADL 総スコアのベースライン値（5～7、8～9、10 点以上）及び MG のために実施した胸腺摘出術］で評価したとき、Week 4 での総 IgG 及び各評価間隔での AUEC は、全般にエフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.6）。

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の変化が観察された（表 2.7.2-26～表 2.7.2-29）。総 IgG 及び IgG サブタイプの減少率の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.4）。

表 2.7.2-7　gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの抗 AChR 抗体陽性／陰性別の総 IgG パラメータの要約

Parameter	EFG SC				EFG IV			
	AChR-Ab Seropositive		AChR-Ab Seronegative		AChR-Ab Seropositive		AChR-Ab Seronegative	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline (µg/mL)	45	9206 (555)	10	6683 (861)	46	9382 (533)	9	7013 (661)
Reduction at day 29 (%)	44	64.9 (2.26)	9	63.7 (3.19)	43	62.5 (1.44)	9	61.5 (2.17)
Emax (%)	45	67.0 (2.21)	10	67.3 (2.02)	46	63.7 (1.87)	9	62.9 (1.76)
$AUEC_{0\text{-}1w}$ (%·days)	43	143 (5.91)	9	120 (13.3)	46	141 (6.63)	9	130 (7.21)
$AUEC_{3\text{-}4w}$ (%·days)	41	454 (10.0)	9	419 (22.2)	43	430 (11.6)	9	413 (11.8)
$AUEC_{0\text{-}4w}$ (%·days)	42	1358 (30.2)	9	1210 (97.6)	43	1321 (31.0)	9	1269 (35.1)
$AUEC_{0\text{-}8w}$ (%·days)	39	2540 (114)	10	2423 (171)	43	2421 (88.4)	8	2210 (131)
AUEC (%·days)	42	2556 (206)	10	2593 (235)	44	2561 (131)	8	2165 (195)

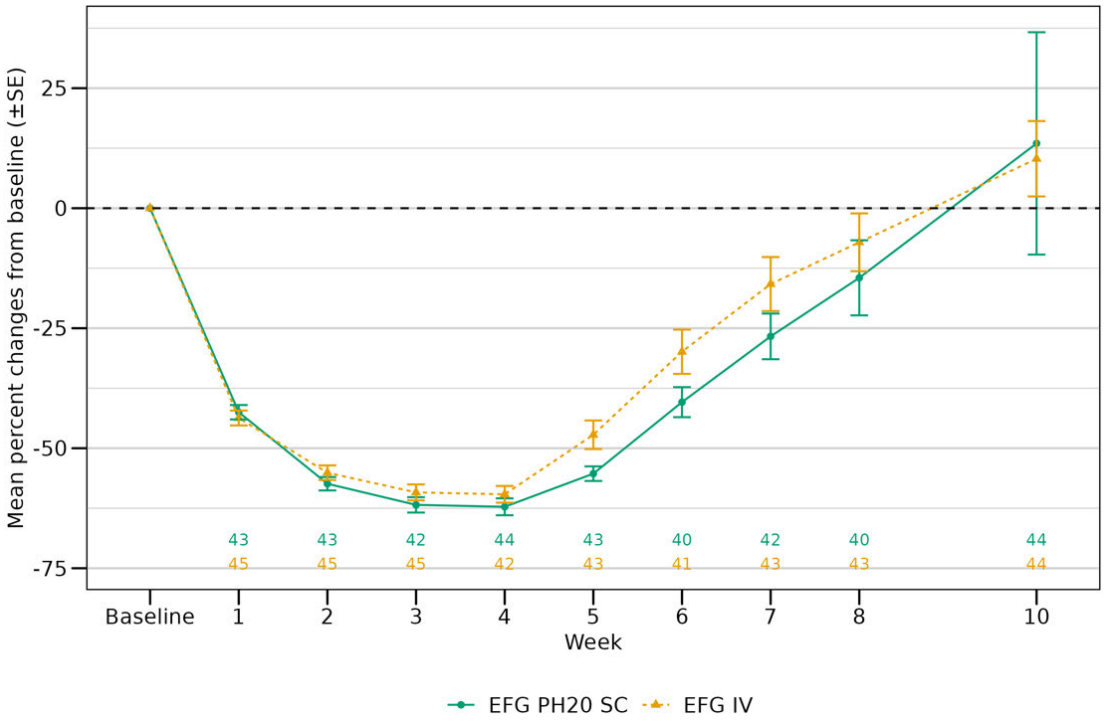
Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.2.2 and Table 14.2.1.5.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the entire study period; AUECx-yw=AUEC over the interval week x to y; EFG=efgartigimod; Emax=maximum percentage reduction compared with baseline; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous; SE=standard error

抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体濃度のベースラインからの変化率の推移を表 2.7.2-8 及び図 2.7.2-7 に示す。抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の推移は総 IgG と同様であった。

総 IgG に対する解析と同様、Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの減少率に対する ANCOVA に基づいて、非劣性マージン 10%で、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（p<0.0001）。Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の最小二乗平均推定値は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−62.2%（95%信頼区間: −65.64, −58.75）、エフガルチギモド IV 群で−59.7%（95%信頼区間: −63.20, −56.15）であった。2 つの投与群（エフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC）間での Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の最小二乗平均値の差は−2.5%（95%信頼区間: −7.45, 2.41）であった。信頼区間の上限（2.41%）は事前規定した非劣性マージン 10%より低かった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.2.8）。

図 2.7.2-7　抗 AChR 抗体陽性集団での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の推移



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Figure 14.2.2.1
EFG=efgartigimod; IV=intravenous; SC=subcutaneous; SE=standard error

ベースラインでの抗 AChR 抗体濃度の平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 48.2 nmol/mL（15.9）、エフガルチギモド IV 群で 74.8 nmol/mL（34.2）で、抗 AChR 抗体の減少は両投与群で同様であった。平均抗 AChR 抗体濃度の最大減少は Week 4 で観察され、平均減少率として、エフガルチギモド PH20 SC 群で 62.2%、エフガルチギモド IV 群で 59.6%であった。その後、両投与群ともに、抗 AChR 抗体は緩やかに上昇し、フォローアップ期間の終了時である Week 10（試験終了時）までにベースラインまで回復した（10%未満の減少）。同様に、エフガルチギモド PH20 SC 投与後の抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の AUEC は、各評価間隔及び試験期間での AUEC ともに、エフガルチギモド IV 群と同程度であった。

表 2.7.2-8　抗 AChR 抗体陽性 gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモドを IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの抗 AChR 抗体パラメータの要約

	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg		Efgartigimod IV 10 mg/kg		GMR (90% CI)
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	
Baseline (nmol/L)	45	48.2 (15.9)	46	74.8 (34.2)	NA
Reduction at day 29 (%)	44	62.2 (1.76)	42	59.6 (1.74)	1.05 (0.93–1.18)
E_{max} (%)	45	63.8 (1.43)	45	60.8 (1.67)	1.07 (0.98–1.17)
$AUEC_{0\text{-}1w}$ (%.days)	43	149 (5.74)	45	154 (5.95)	0.93 (0.86–1.02)
$AUEC_{3\text{-}4w}$ (%.days)	41	440 (10.5)	42	417 (11.0)	1.06 (0.99–1.14)
$AUEC_{0\text{-}4w}$ (%.days)	42	1359 (30.2)	42	1329 (27.9)	1.02 (0.97–1.08)
$AUEC_{0\text{-}8w}$ (%.days)	39	2465 (96.9)	42	2230 (135)	1.00 (0.83–1.21)
AUEC (%.days)	42	2353 (426)	43	2173 (228)	1.11 (1.01–1.23)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.1.2.1 and 14.2.1.2.3
AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the entire study period; $AUEC_{x\text{-}yw}$=AUEC over the interval week x to y; CI=confidence interval; E_{max}=maximum percentage reduction compared with baseline; GMR=geometric mean ratio; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; SC=subcutaneous; SE=standard error

2.7.2.2.2.2.2　2002 試験（第 3 相）（中間解析 1）

実施中の非盲検継続投与 2002 試験の薬力学的作用の評価は中間解析データに基づいている。被験者は 2001 試験又は 1705 試験から移行した。2002 試験での薬力学的作用評価用の採血は間欠であり、各サイクルでの薬力学的評価用サンプルは Week 4（エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 4 回目投与の 7 日後）、その後 3 週間間隔（Week 7、Week 10）及び再治療まで 3～6 週間ごとに採取した。

Week 4（Day 29）での全体集団（抗 AChR 抗体陽性／陰性 gMG を有する被験者）での総 IgG 及び抗 AChR 抗体陽性集団での抗 AChR 抗体の試験ベースラインからの減少率を表 2.7.2-9 に要約する。

総 IgG

全体集団での Cycle 1 の Week 4 での総 IgG の平均（標準誤差）減少率は 63.5%（0.87）であった。試験ベースラインでの平均（標準誤差）総 IgG は 8351 µg/mL（256）、最大減少を示した Week 4 では 2976 µg/mL（112）であった。試験ベースラインと比較した総 IgG の減少率はサイクル間で同程度であった。同様の減少が抗 AChR 抗体陽性集団及び抗 AChR 抗体陰性集団でも認められた（表 2.7.2-10）。

先行試験である 2001 試験及び 1705 試験で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与を受けた被験者とエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与を受けた被験者とで同様の減少が観察された。

表 2.7.2-9　総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースライン濃度及び試験ベースラインからの減少率の要約

	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg			
	Total IgG (µg/mL) (Overall population)		AChR-Ab (nmol/L) (AChR-Ab seropositive population)	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Study baseline	157	8351 (256)	127	58.4 (9.50)
Cycle 1				
Reduction at week 4 (%)	136	63.5 (0.87)	104	58.3 (2.65)
Cycle 2				
Reduction at baseline (%)	135	19.8 (2.17)	106	13.1 (2.72)
Reduction at week 4 (%)	94	62.2 (1.06)	74	57.5 (2.59)
Cycle 3				
Reduction at baseline (%)	94	19.4 (2.95)	74	12.0 (6.34)
Reduction at week 4 (%)	57	58.1 (2.38)	43	60.3 (2.90)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Tables 14.2.5.1.1 and 14.2.5.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin G; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous; SE=standard error

表 2.7.2-10　総 IgG のベースライン濃度及び試験ベースラインからの減少率の抗 AChR 抗体陽性／陰性別での要約

	AChR-Ab Seropositive		AChR-Ab Seronegative	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Study baseline (µg/mL)	127	8645 (289)	30	7108 (494)
Cycle 1				
Reduction at week 4 (%)	106	63.4 (1.04)	30	64.0 (1.53)
Cycle 2				
Reduction at baseline (%)	107	19.0 (2.58)	28	23.0 (3.49)
Reduction at week 4 (%)	74	61.9 (1.23)	20	63.2 (2.06)
Cycle 3				
Reduction at baseline (%)	75	18.4 (3.51)	19	23.4 (4.63)
Reduction at week 4 (%)	43	60.1 (1.82)	14	51.9 (7.89)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.5.1.3
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin G; n=number of participants for whom the observation was reported; SE=standard error

抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率は、総 IgG のベースラインからの変化率と同様であった。抗 AChR 抗体陽性集団では Cycle 1 の Week 4 での抗 AChR 抗体の平均（標準誤差）減少率は 58.3%（2.65）であった（表 2.7.2-9）。試験ベースラインでの平均（標準誤差）抗 AChR 抗体濃度は 58.4 nmol/mL（9.50）、最大減少を示す Week 4 では 22.6 nmol/mL（3.79）であった。試験ベースラインからの抗 AChR 抗体の減少率は、サイクル間で一貫していた。先行試験である 2001 試験及び 1705 試験で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与を受けた被験者とエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与を受けた被験者とで同様の減少が観察された。

2.7.2.2.2.2.3　1705 試験（エフガルチギモド IV、第 3 相）（中間解析 4）

非盲検継続投与 1705 試験は実施中であるが、Part A（薬力学的作用の評価を実施）は完了している。1705 試験の薬力学的作用の中間データは、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資

料 2.7.2.2.2.2.3 で説明している。それ以後の追加データでは、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与のサイクル間での総 IgG、IgG サブタイプ及び抗 AChR 抗体の一貫した減少を確認した（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR）。ウィフガート点滴静注 400mg の承認申請時のデータから、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）に対する抗体についての追加のデータは取得していない。平均総 IgG、IgG サブタイプ及び抗 AChR 抗体の最大減少率を表 2.7.2-24～表 2.7.2-29 に要約する。

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　母集団 PK/PD 解析

母集団 PK/PD モデリング&シミュレーションはエフガルチギモド PH20 SC の用量選択及び開発をサポートするために実施した。種々のモデルをエフガルチギモドの薬物動態並びにエフガルチギモドの総 IgG、抗 AChR 抗体及び MG-ADL 総スコアに対する薬力学的作用を記述するために構築した。種々のモデルの概要を表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-11　エフガルチギモド PH20 SC の開発をサポートした母集団 PK/PD モデリング&シミュレーションの概要

Model type	Main objective	Studies included	Report number location
Population PK/PD (total IgG/IgG1/AChR-Ab)/ MG-ADL total score	To describe PK and PD after efgartigimod IV and support dose regimen for phase 3 studies with efgartigimod IV	ARGX-113-1501, ARGX-113-1602	5.3.3.5. ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, Population PK/PD report 17 039
Population PK/PD (total IgG/AChR-Ab)	Covariate assessment PK and total IgG (efgartigimod IV)	ARGX-113-1704 (ARGX-113-1705-IA1 as validation set)	5.3.3.5. ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, Population PK/PD report 20 004.PKPD
Population PK/PD (total IgG/AChR-Ab)	To assess the predictive performance	ARGX-113-1704, ARGX-113-1705-IA3	5.3.3.5-1, Population PK/PD report 21 012.PKPD (addendum to 20 004.PKPD)
Population PK/PD (total IgG/AChR-Ab)/ MG-ADL total score	To describe MG-ADL total score in phase 3 studies with efgartigimod IV	ARGX-113-1704, ARGX-113-1705-IA3	5.3.3.5-3, Population PK/PD report 21 012.MGADL
Population PK/PD (total IgG)	To describe PK and PD after efgartigimod PH20 SC	ARGX-113-1501, ARGX-113-1702, ARGX-113-1901	5.3.3.5-4, Population PK/PD report 19 042
Simulations based on 19 042	To support dose selection for efgartigimod PH20 SC	NA	5.3.3.5-6, Population PK/PD report 20 059.SC
Population PK/PD (total IgG)	To describe PK and PD after efgartigimod IV and efgartigimod PH20 SC in both healthy participants and participants with gMG	ARGX-113-1501, ARGX-113-1702, ARGX-113-1901, ARGX-113-1907, ARGX-113-1602, ARGX-113-1704	5.3.3.5-2, Population PK/PD report 20 057.PKPD
Population PK/PD (total IgG/AChR-Ab)/ MG-ADL total score	Covariate assessment PK and total IgG after efgartigimod PH20 SC Description MG-ADL total score in phase 3 studies (incl. CTS and simulations of responder rates)	ARGX-113-1501, ARGX-113-1702, ARGX-113-1901, ARGX-113-1907, ARGX-113-1602, ARGX-113-1704, ARGX-113-1705-IA3, ARGX-113-2001 (ARGX-113-2002-IA1 as validation set)	5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CTS=clinical trial simulations; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous

1901 試験のデータを説明した母集団 PK/PD モデル（5.3.3.5-4, Population PK/PD report 19 042）を用い、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回投与と同程度の総 IgG の減少を達成することができると予測されるエフガルチギモド PH20 SC 用量を選択した（2.7.2.3.2、5.3.3.5-6, Population PK/PD report 20 059.SC）。

ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料でも説明したとおり、母集団 PK/PD モデルはエフガルチギモドの薬物動態、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度を説明するために、1704 試験成績に基づいて構築した。これらのモデルは、その後、第 3 相 1705 試験のデータに適用した［Population PK/PD report 20 004.PKPD（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料）、Population PK/PD report 21 012.PKPD（5.3.3.5-1、Population PK/PD report 20 004 の補遺）］。

上述の母集団 PK/PD モデルはエフガルチギモド IV 又はエフガルチギモド PH20 SC 投与後のエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用（総 IgG）を記述する母集団 PK/PD モデルを構築するための基本モデルとして用いた。これらの母集団 PK/PD モデルは、健康被験者での試験（1501 試験、1702 試験、1901 試験及び 1907 試験）及び gMG を有する被験者での試験（1602 試験、1704 試験及び 1705 試験）のデータを用いて解析を行った。gMG を有する被験者での抗 AChR 抗体濃度についても本解析で記述した。その他のモデルについても Population PK/PD report 20 057.PKPD（5.3.3.5-2）で説明している。

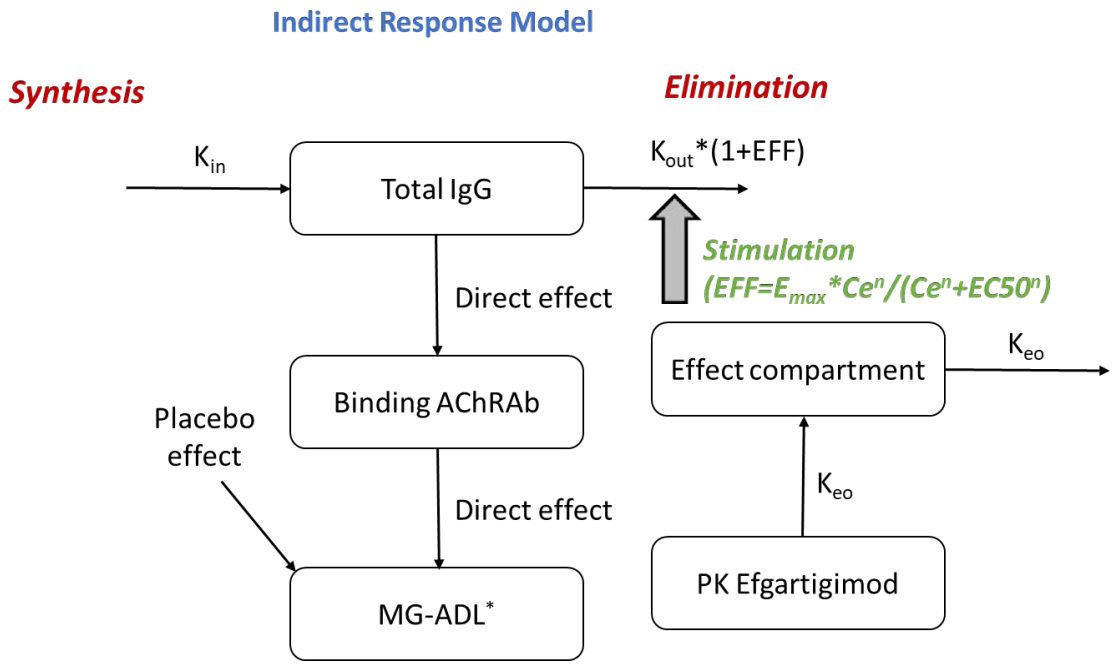
母集団 PK/PD モデルは 2001 試験の実測値を用いて更に最適化し、2002 試験のデータ（ARGX-113-2002-IA1）を用いてバリデーションした。正式な共変量解析は、事前選択した共変量がエフガルチギモドの薬物動態パラメータ及び／又は総 IgG モデルパラメータのばらつきを説明できるかを特定するために実施した（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。年齢、体重、BMI、人種、民族、性別、eGFR、アルブミン、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、ADA の発現状況、MG 治療併用薬［すなわち、非ステロイド性免疫抑制剤（NSID）のみ、ステロイドのみ、NSID とステロイドの両方、又はいずれも併用していない］、被験者タイプ（健康被験者又は gMG を有する被験者）、抗 AChR 抗体の発現状況及び生物学的分析法（[redacted] 又は [redacted]）を共変量として評価した。

評価した共変量のうち、クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2/V3）に対する体重の影響、CL に対する eGFR の影響及び V1 に対する性別の影響が統計学的に有意な共変量として最終母集団薬物動態モデルに選択された。総 IgG の PK/PD モデルでは、ベースラインに対する MG 治療併用薬の影響、分解速度（k_{out}）に対する被験者タイプの影響、及び EC_{50} に対する投与経路の影響（エフガルチギモド IV 投与を受けた gMG を有する被験者）が統計学的に有意な共変量として特定された。特定されたいずれの共変量も臨床的に重要ではなかった。

PK/PD モデルは 2001 試験及び非盲検継続投与試験である 2002 試験の総 IgG 及び抗 AChR 抗体の濃度及び減少率を適切に予測した（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。共変量分析を含む母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデルの詳細はそれぞれ 2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.1.2 に示す。

最後に、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サポートするため、また、非劣性評価をサポートするために、血清中エフガルチギモド濃度、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度を MG-ADL 総スコアに連結させたモデルを構築し（図 2.7.2-8）、臨床試験シミュレーションに用いた。母集団 PK／PD／MG-ADL モデル及びこれらのモデルに基づいた臨床試験シミュレーションの詳細は、それぞれ 2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.3 に示す。

図 2.7.2-8　構築した母集団 PK／PD／MG-ADL モデル



AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; Ce=efgartigimod concentration in the effect compartment; EC_{50}=efgartigimod concentration in the effect compartment providing half of the maximum effect; EFF=removal rate by efgartigimod; E_{max}=maximum effect; IgG=immunoglobulin G; k_{eo}=first-order delay rate constant; k_{in}=production rate; k_{out}=degradation rate; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n=shape parameter; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics
Note:　Total IgG is directly linked to the reduction of AChR-Ab, and the AChR-Ab concentration drives the changes in the MG-ADL score.
*MG-ADL describing the total population (AChR-Ab seropositive and AChR-Ab seronegative).

2.7.2.3.1.1　母集団薬物動態モデル及び共変量の評価

エフガルチギモドの薬物動態は、線形クリアランスで、第 3 のコンパートメントの分布容積（V3）が第 2 のコンパートメントの分布容積（V2）と同じであると仮定した 3 コンパートメントモデルで最もよく説明された。エフガルチギモド PH20 SC 投与後の吸収は、0 次及び 1 次の連続吸収モデルにより最もよく説明された。ここで、エフガルチギモドは、デポットコンパートメントに吸収時間で規定される 0 次過程で放出され、デポットコンパートメントからセントラルコンパートメントに 1 次吸収（k_a）で移行する。緩やかな吸収と急速な吸収を十分に説明するために、0 次の吸収時間パラメータの混合モデルを適用した。

最終母集団薬物動態モデルは、CL、V1 及び V2/V3 に対する体重の影響、CL に対する eGFR の影響、並びに V1 に対する性別の影響を共変量として含めた。最終パラメータ推定値とその推定精度を表 2.7.2-12 に示す。

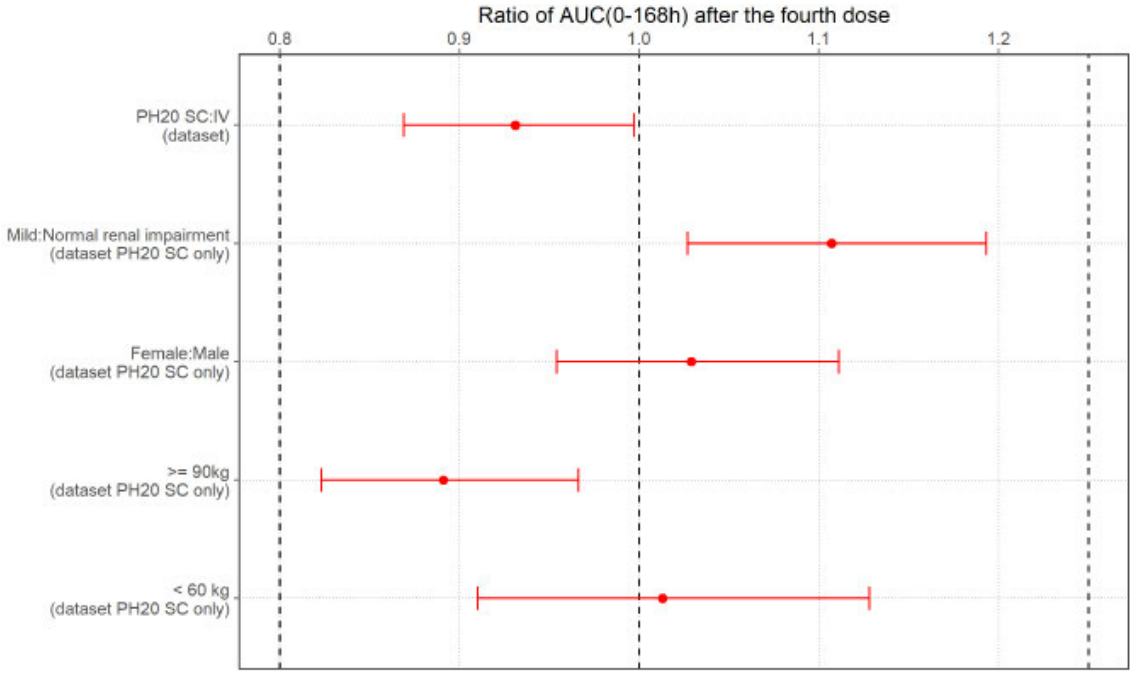
表 2.7.2-12　最終母集団薬物動態モデルパラメータ推定値

Parameter name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
CL (L/h)	0.128	0.00236	1.85	(0.123-0.132)
V1 (L)	4.05	0.107	2.65	(3.84-4.26)
Q2 (L/h)	0.00398	0.000207	5.20	(0.00358-0.00439)
V2=V3 (L)	6.82	0.159	2.34	(6.51-7.14)
Q3 (L/h)	0.224	0.0122	5.44	(0.200-0.248)
k_a (1/h)	0.0190	0.000920	4.83	(0.0172-0.0208)
F	0.765	0.0270	3.54	(0.712-0.817)
DUR=1 (h)	15.8	2.39	15.1	(11.2-20.5)
DUR=2 (h)	3.84	0.318	8.28	(3.22-4.46)
Fraction subjects with DUR=1	0.524	0.0919	17.5	(0.344-0.704)
Weight effect on CL	0.468	0.0574	12.3	(0.356-0.581)
eGFR effect on CL	0.492	0.0419	8.50	(0.410-0.574)
Weight effect on V1	0.373	0.0871	23.4	(0.202-0.544)
Weight effect on V2/V3	0.577	0.0914	15.8	(0.398-0.756)
Sex effect on V1	0.877	0.0337	3.85	(0.811-0.943)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 CL	0.0375	0.00104	27.8	19.5
ω^2 V1	0.110	0.0321	29.3	34.0
ω covariance CLxV1	0.0441	0.00151	34.3	0.663
ω^2 V2/V3	0.0343	0.00799	23.3	18.7
ω^2 k_a	0.0797	0.0207	25.9	28.8
Residual error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**SD**
Add error (on log scale)	0.0772	0.00868	11.3	0.278

Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Table 7.3:18
add=additive; CI=confidence interval; CL=clearance; CV=coefficient of variation; DUR=zero-order duration; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=bioavailability; k_a=absorption rate; Q=intercompartmental 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
Note: %CV was calculated from the variance i.e. sqrt(exp(ω^2)-1)*100. The correlation coefficient for the covariance element (reported in %CV column) is calculated as 100%·(ωcovariance1x2)/(sqrt(exp(ω_1^2) - 1) * sqrt(exp(ω_2^2) - 1))

特定されたいずれの共変量も臨床的に重要な薬物曝露の変化を引き起こさなかった。シミュレーションした週 1 回計 4 回投与後の薬物曝露（$AUC_{0\text{-}168h}$）の比とその 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 の間に含まれた（図 2.7.2-9）。また、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg とエフガルチギモド IV 10 mg/kg とで薬物曝露に臨床的に重要な違いは認められなかった（図 2.7.2-9）。

図 2.7.2-9　$AUC_{0\text{-}168h}$の違いを評価するフォレストプロット



Source:　Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figure 7.3:8
$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve from time zero up to 168 hours; CI=confidence interval; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Note:　Red dot: median of $AUC_{0\text{-}168h}$ ratio based on the dataset. Interval between the vertical connected solid red lines: 90% CI of the $AUC_{0\text{-}168h}$ ratio. Vertical dashed lines: reference lines (0.8, 1.0, and 1.25).
For body weight, the reference category is efgartigimod PH20 SC ≥60 kg to <90 kg.

2.7.2.3.1.2　母集団 PK/PD モデル及び共変量の評価

母集団 PK/PD モデルは総 IgG の分解速度がエフガルチギモド濃度の影響を受ける間接反応モデルで構成される。総 IgG 濃度の最大減少を記述するために、最大効果（E_{max}）関数を適用し、総 IgG の減少の薬物動態からの時間的な遅れを説明するために Effect Compartment を用いた。

母集団 PK/PD モデルは、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 投与後の総 IgG 濃度及びその個体間変動を十分に説明した（図 2.7.2-10）。

総 IgG のベースライン値に対する MG 治療併用薬の影響（NSID の併用にかかわらずステロイド併用で 13.6%低い）、k_{out} に対する被験者タイプの影響（健康被験者と比較して gMG を有する被験者で 21%高い）及び EC_{50} に対する投与経路の影響（エフガルチギモド IV 投与を受けた gMG を有する被験者で 42%高い）が総 IgG パラメータに対する統計学的に有意な共変量として特定された。

3 つの統計学的に有意な共変量が特定されたものの、いずれも臨床的に重要ではなかった。大人数の仮想被験者（投与群あたり 10000 名）をシミュレーションし、特定された共変量の影響を評価した。興味のある共変量に応じて、シミュレーションした集団を 2 群（例えば、健康被験者及び gMG を有する被験者）に分けた。続いて、総 IgG 濃度の中央値の推移及び個体間変動（IIV）に基づくその 90%予測区間を群ごとに算出した。さらに Day 29 での総 IgG の減少及び $AUEC_{D22\text{-}D29}$ の範囲を群ごとに示し、重要な差であるかどうかを評価した。

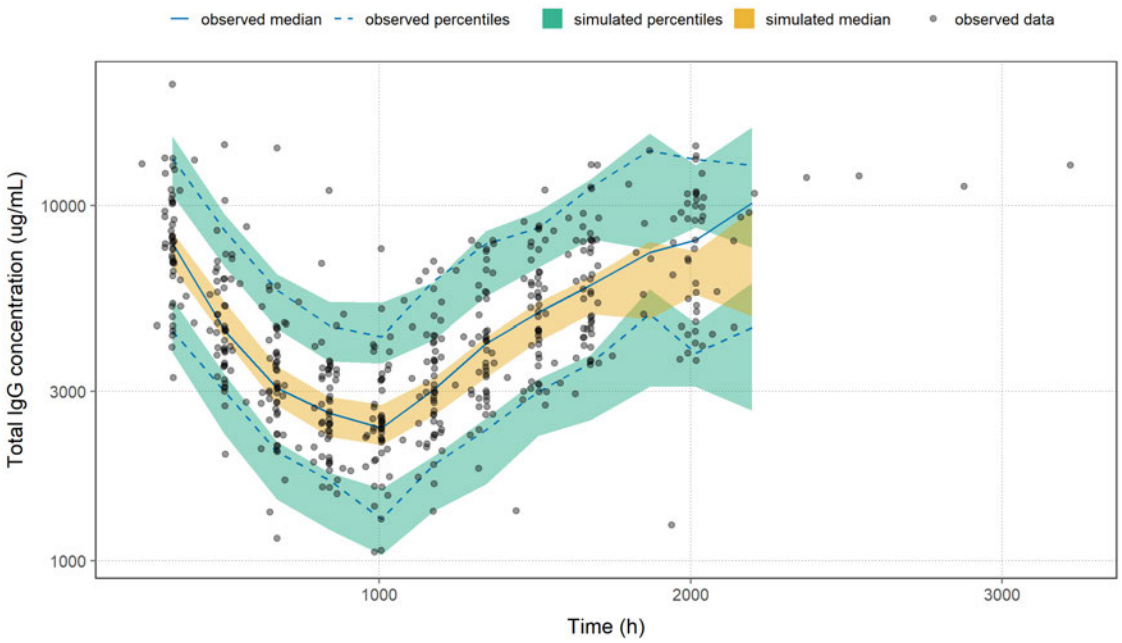
それぞれの評価で、Day 29 での総 IgG の減少及び $AUEC_{D22\text{-}D29}$ と同様に総 IgG 濃度の中央値の 90%予測区間は広範に重なり合っており、特定されたいずれの共変量も臨床的に重要ではなかった（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figure 11.2:143～Figure 11.2:151）。

また、2001 試験での抗 AChR 抗体の推移は既存の総 IgG／AChR-Ab モデルを用い、モデルパラメータを再推定することにより説明することができた（図 2.7.2-11）。スケーリングパラメータである α は 0.994（90%信頼区間: 0.960, 1.03）と推定され、抗 AChR 抗体の減少は総 IgG の減少に比例していることを示している。

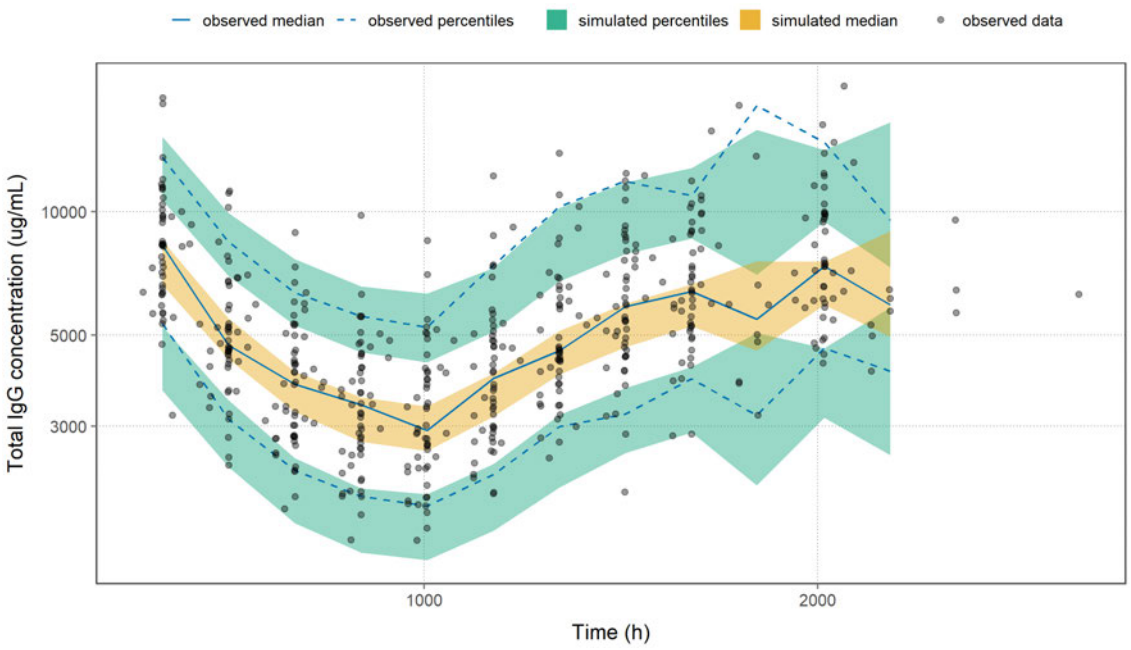
最終 PK／総 IgG／AChR-Ab モデルは 2002 試験のデータを用いて、十分にバリデーションされた（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。最終総 IgG／AChR-Ab モデルで得られた最終パラメータ推定値及びその精度を表 2.7.2-13 に示す。

図 2.7.2-10　2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの総 IgG に対する Visual Predictive Check（全体集団）

Efgartigimod PH20 SC 1000 mg



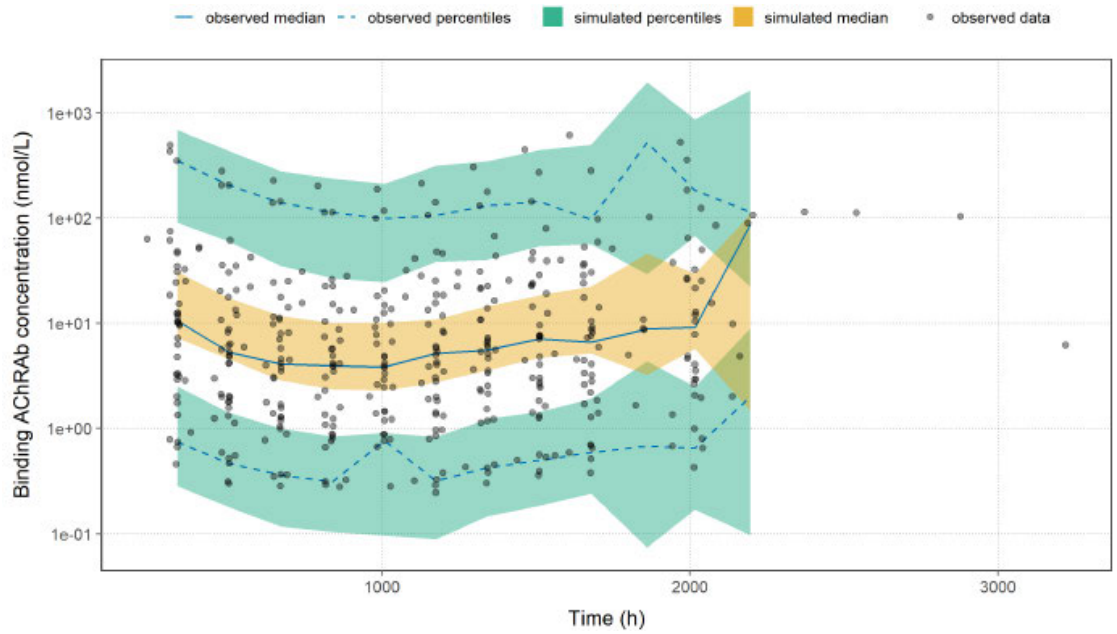
Efgartigimod IV 10 mg/kg



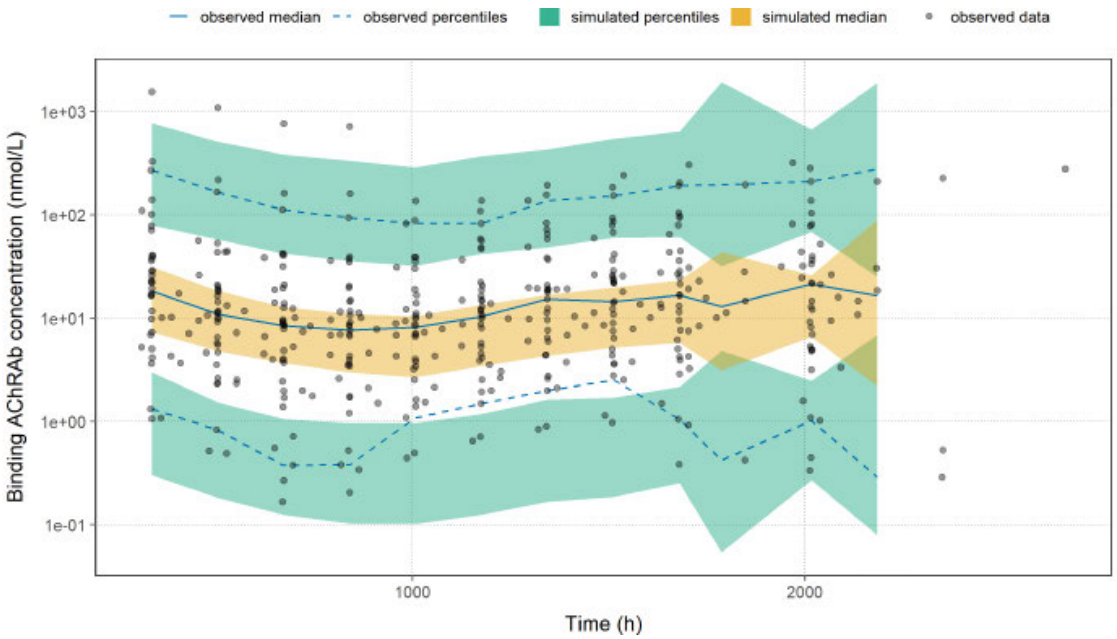
Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figures 11.2:130 and 11.2:131
CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; PI=prediction interval; SC=subcutaneous
Note: Grey dots=observations; blue solid line=observed median; blue dashed lines=5th and 95th percentiles of observations; orange area=90% CI for the predicted median; green areas=90% CI for the 5th and 95th percentiles of the PI.

図 2.7.2-11　2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの抗 AChR 抗体に対する Visual Predictive Check（抗 AChR 抗体陽性集団）

Efgartigimod PH20 SC 1000 mg



Efgartigimod IV 10 mg/kg



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figures 11.2:179 and 11.2:180
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibodies; CI=confidence interval; IV=intravenous; PI=prediction interval; SC=subcutaneous
Note: Grey dots=observations; blue solid line=observed median; blue dashed lines=5th and 95th percentiles of observations; orange area=90% CI for the predicted median; green areas=90% CI for the 5th and 95th percentiles of the PI.

表 2.7.2-13　最終 PK／総 IgG／AChR-Ab モデルの母集団パラメータ推定値

Parameter name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
BL-IgGt (µg/mL) (fixed)	8727	-	-	-
k_{out} (1/h) (fixed)	0.00211	-	-	-
E_{max} (-) (fixed)	4.97	-	-	-
EC_{50} (ng/mL) (fixed)	39182	-	-	-
k_{eo} (1/h) (fixed)	0.0203	-	-	-
Population effect[a] on EC_{50} (fixed)	1.42	-	-	-
Co-medication effect[b] on BL-IgGt (fixed)	0.864	-	-	-
Population effect[c] on k_{out} (fixed)	1.21	-	-	-
BL-AChR-Ab (nmol/L)	15.1	0.398	2.64	(14.3 - 15.9)
α (-)	0.994	0.0171	1.72	(0.960 - 1.03)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 BL-IgGt (fixed)	0.0885	-	-	30.4
ω^2 EC_{50} (fixed)	0.205	-	-	47.7
ω^2 k_{out} (fixed)	0.173	-	-	43.5
ω^2 k_{eo} (fixed)	0.561	-	-	86.7
ω covariance EC_{50} x k_{out} (fixed)	0.110	-	-	53.1
ω covariance EC_{50} x k_{eo} (fixed)	-0.0622	-	-	-15.0
ω covariance k_{out} x k_{eo} (fixed)	-0.182	-	-	-48.3
ω^2 BL-AChR-Ab	3.27	0.298	9.11	503
ω^2 α	0.0342	0.00733	21.5	18.6
Residual error	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**SD**
Proportional error tIgG (fixed)	0.0176	-	-	0.133
Proportional error AChR-Ab	0.0191	0.00202	10.6	0.138

Source: Module 5.3.3.5-5. Population PK/PD report 20 058, Table 7.5:23
α=scaling factor; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibodies; BL=baseline; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; EC_{50}=half-maximal effective concentration/potency; E_{max}=maximal effect; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; IgGt=total IgG; k_{eo}=effect compartment rate constant; k_{out}=elimination rate; NSID=non-steroidal immunosuppressive drugs; RSE=relative standard error; SD=standard deviation; SE=standard error; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η
Note: %CV was calculated from the variance i.e. sqrt(exp(ω^2)-1)*100. The correlation coefficient for the covariance element (reported in %CV column) is calculated as 100%·(ωcovariance1x2)/(sqrt(exp(ω_1^2) - 1) * sqrt(exp(ω_2^2) - 1))

[a] IV treated participants with gMG

[b] MG comedication at baseline of steroids with and without NSIDs

[c] Participants with gMG

2.7.2.3.1.3　母集団 PK／PD／MG-ADL モデル

2001 試験の MG-ADL 総スコアデータを説明するために、1704 試験及び 1705 試験の全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性 gMG 被験者）での MG-ADL 総スコアを説明するために構築した MG-ADL モデルを基本モデルとして用いた。本 MG-ADL モデルでは、総 IgG の減少は、抗 AChR 抗体の減少に直接連結し、抗 AChR 抗体の減少は MG-ADL レスポンスに連結している（5.3.3.5-3, Population PK/PD report 21 012.MGADL）。抗 AChR 抗体陰性被験者では抗 AChR 抗体が検出されないため、総 IgG に基づく抗 AChR 抗体の推定濃度が、これらの被験者に存在する可能性があり総 IgG の一部と考えられる未知の自己抗体を表していると仮定した。

MG-ADL モデルのパラメータは、2001 試験の MG-ADL 総スコアデータを用いて最適化した。モデルパラメータを表 2.7.2-14 に要約する。モデルは、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 のいずれでも投与後 8 週（週 1 回計 4 回での 3 週間の投与期と 5 週間のフォローアップ期）にわたる MG-ADL 総スコアの推移及びその個体間変動を十分に説明した（図 2.7.2-12）。再治療基準が試験間で異なっており、これらの違いがモデルを複雑にすることから、治療サイクル間のデータは解析に用いなかった。

また、「MG-ADL レスポンダー」は、エフガルチギモド最終投与の 1 週間後までに MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少（改善）し、その減少が 4 週間以上持続した被験者と定義した。2001 試験の全体集団での MG-ADL レスポンダーの割合の予測値は実測値と同程度で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg では予測値 69.1%（95%予測区間: 56.4, 81.8）に対し実測値 69.1%、エフガルチギモド IV 10 mg/kg では予測値 69.1%（95%予測区間: 56.4, 80.0）に対し実測値 69.1%であった（2.7.3.2.1.2.2）。抗 AChR 抗体陽性集団でも同様の結果であった。

表 2.7.2-14　最終 MG-ADL モデルの母集団パラメータ推定値

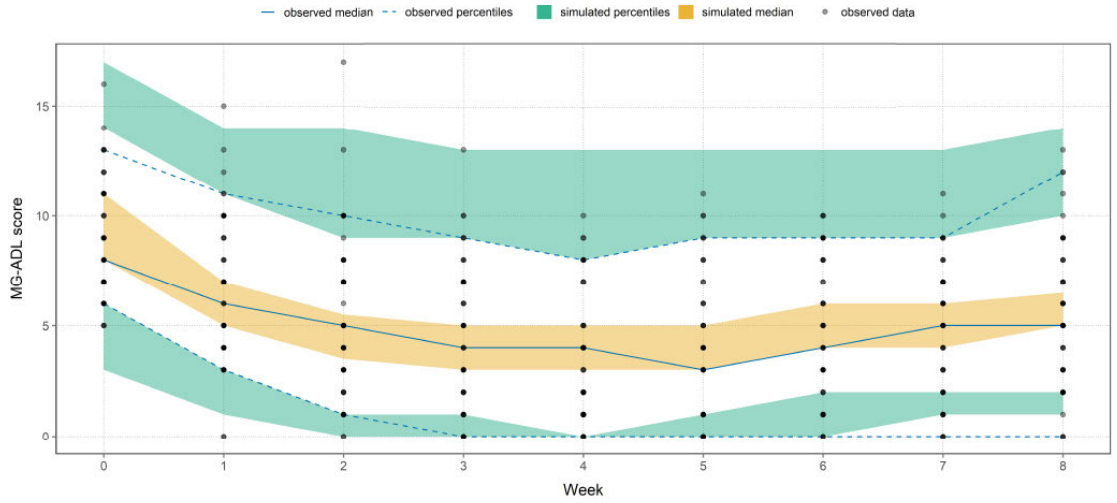
Parameter name	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**95% CI**
BL_{MG-ADL}	-0.250[a]	0.0270	10.8	(-0.302, -0.197)
α	-0.262	0.0241	9.20	(-0.310, -0.215)
$T_{placebo}$ (h)	129	13.4	10.4	(103, 155)
P_{max}	0.376	0.0288	7.67	(0.319, 0.432)
PM	0.280	0.0192	6.85	(0.242, 0.318)
SD	0.236	0.0102	4.32	(0.216, 0.256)
Variability	**Estimate**	**SE**	**RSE (%)**	**%CV**
ω^2 BL_{MG-ADL}	0.105	0.0121	11.6	33.3
ω^2 α	0.106	0.0157	14.9	33.4

Source: Module 5.3.3.5-5. Population PK/PD report 20 058, Table 7.6:24
α=drug effect parameter; BL_{MG-ADL}=baseline MG-ADL score; CI=confidence interval; CV=coefficient of variation; PM=Markov component to account for serial correlation between observation; P_{max}=maximal placebo effect; RSE=relative standard error; SD=standard deviation; SE=standard error; $T_{placebo}$=time needed to reach half P_{max}; η=random effect for interindividual variability; ω^2=variance of η

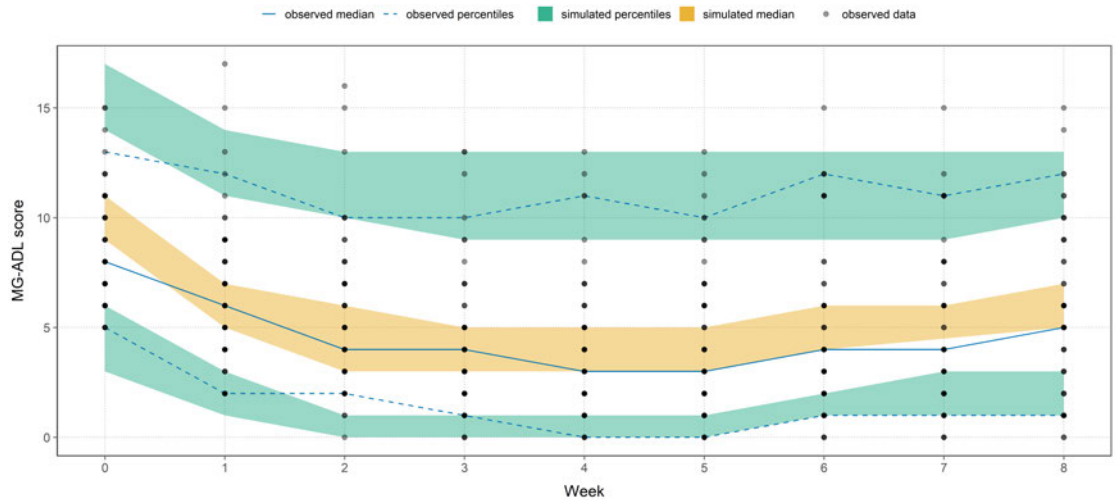
[a] If the baseline estimate (i.e. -0.250) is compared to the cumulative probabilities reported in the [redacted] control stream, a baseline MG-ADL score between 9 and 10 is obtained.

図 2.7.2-12　2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの MG-ADL 総スコアに対する Visual Predictive Check（全体集団）

Efgartigimod PH20 SC 1000 mg



Efgartigimod IV 10 mg/kg



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figures 11.2:209 and 11.2:210
CI=confidence interval; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PI=prediction interval; SC=subcutaneous
Note:　Grey dots=observations; blue solid line=observed median; blue dashed lines=5th and 95th percentiles of observations; orange area=90% CI for the predicted median; green areas=90% CI for the 5th and 95th percentiles of the PI.

モデルは、1704 試験でのプラセボ群及びエフガルチギモド群の各治療サイクルでの MG-ADL 総スコアの推移及びその個体間変動を十分に説明した。1704 試験では Cycle 3 の被験者数が限られていることから、結果の解釈には注意を要する（図 2.7.2-13）。

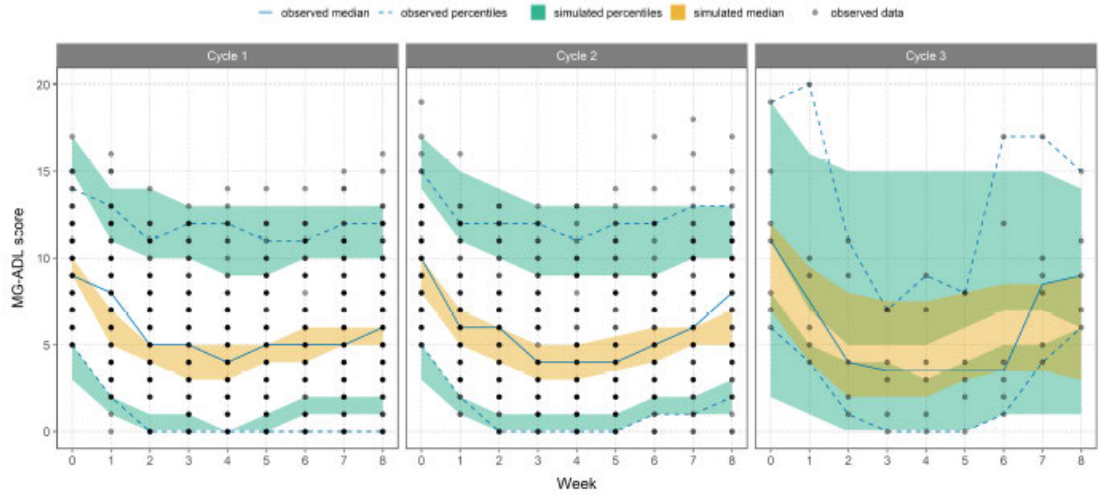
また、1704 試験の Cycle 1 での全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性集団）の予測されるレスポンダー（1704 試験で定義）の割合は実測値と同程度であり、プラセボ群で予測値

38.6%（95%予測区間: 27.7, 49.4）に対し実測値 37.3%、エフガルチギモド群で予測値 65.5%（95%予測区間: 54.8, 75.0）に対し実測値 67.9%であった。

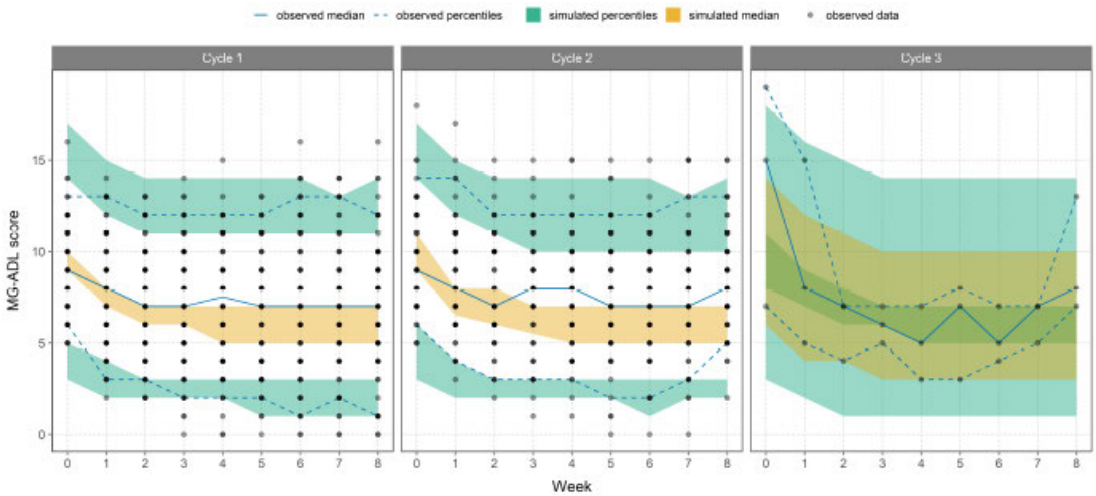
以上より、MG-ADL モデルは、臨床試験シミュレーションを実施するのに十分なモデルと考えられ、治療サイクル内の 8 週にわたる MG-ADL 総スコアのシミュレーションに用いた（2.7.2.3.3）。

図 2.7.2-13　1704 試験でエフガルチギモド又はプラセボを投与したときの MG-ADL 総スコアに対する Visual Predictive Check（全体集団）

Efgartigimod IV 10 mg/kg



Placebo



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figures 11.2:226 and 11.2:227
CI=confidence interval; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PI=prediction interval
Note: Grey dots=observations; blue solid line=observed median; blue dashed lines=5th and 95th percentiles of observations; orange area=90% CI for the predicted median; green areas=90% CI for the 5th and 95th percentiles of the PI.

2.7.2.3.2　用量設定

gMG 患者に対しては、第 3 相 1704 試験で、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回静脈内投与を 1 サイクルとする治療は有効で安全であった。この用法・用量の妥当性については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料で説明されている（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.9）。

エフガルチギモドの静脈内投与製剤に加えて、エフガルチギモド PH20 SC を開発した。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。簡便な皮下投与を可能にするため、エフガルチギモドを 2000 U/mL の rHuPH20（承認されているダラキューロ配合皮下注と同じ濃度）と配合した。この酵素は、皮下投与時の浸透促進剤であり、より多くの液量を皮下投与することを可能にする。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg

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。有効で安全なエフガルチギモド IV 10 mg/kg の治療サイクル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 の用量範囲でシミュレーションを行った。パラメータ推定値の不確実性を考慮して、用量群あたり、500 回のシミュレーションを行った。

各シナリオ（用量）で、エフガルチギモド投与後の総 IgG 濃度推移のシミュレーションに基づいて、以下の 3 つの指標の中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値を算出した。

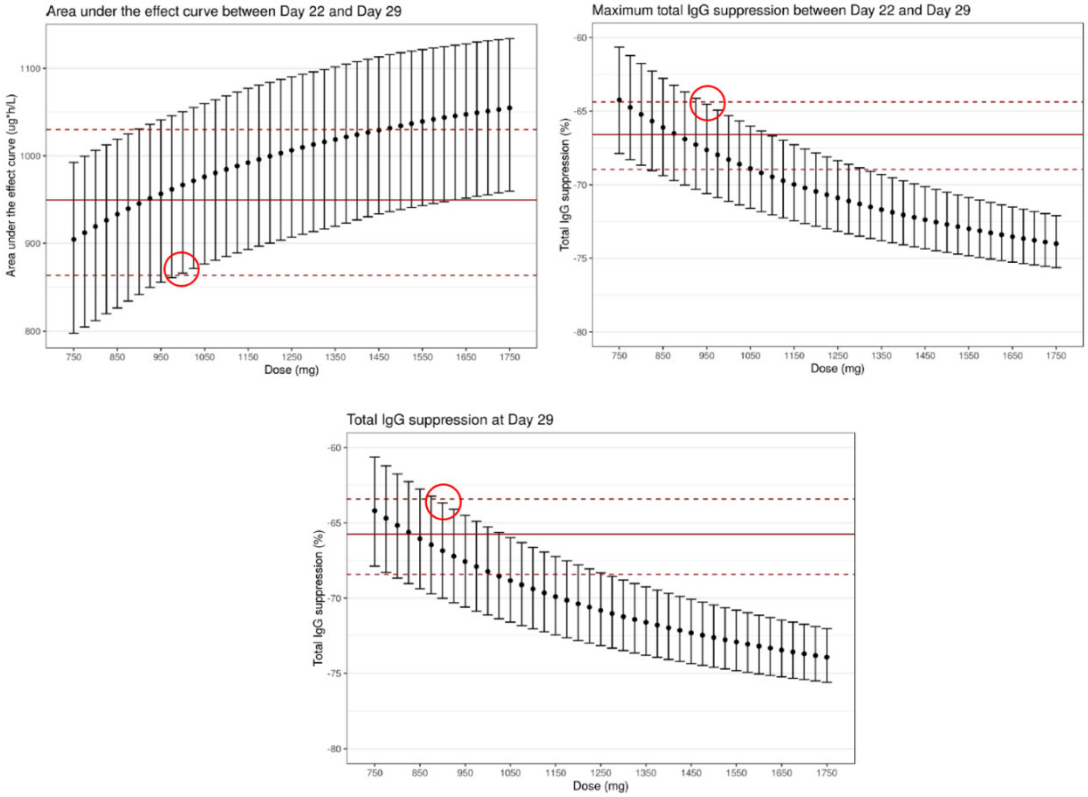
- 4 回目投与後 Day 22～Day 29 までの AUEC
- 4 回目投与後 Day 22～Day 29 の間での総 IgG の最大減少率
- Day 29 での総 IgG の減少率

基準となるエフガルチギモド IV 10 mg/kg では、体重は 70 kg を仮定した。

異なる用量のエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの各指標のシミュレーション値を図 2.7.2-14 に示す。基準となるエフガルチギモド IV 10 mg/kg と 3 つの指標で同程度の中央値を示すエフガルチギモド PH20 SC の用量は、$AUEC_{D22\text{-}D29}$ では 925 mg、Day 22 から Day 29 の間での総 IgG の最大減少率では 900 mg、Day 29 での総 IgG の減少率では 825 mg であった。

臨床的改善が認められる確率を最大にするため、用量選択の際には、指標とする薬力学的作用パラメータの中央値及び 90%信頼区間の両方を考慮した。3 つの各指標の予測中央値が、少なくともエフガルチギモド IV 10 mg/kg の中央値に達しており、また、90%信頼区間の下限値がエフガルチギモド IV 10 mg/kg の下限値を超えると予測されるエフガルチギモド PH20 SC の用量を選択した。図 2.7.2-14 に示すように、用量 1000 mg がこれらの条件を満たした。

図 2.7.2-14　総 IgG 減少率のシミュレーション：エフガルチギモド PH20 SC を 750～1750 mg の用量範囲で週 1 回計 4 回投与したときの $AUEC_{D22\text{-}D29}$、Day 22～Day 29 の間での総 IgG の最大減少率及び Day 29 での総 IgG 減少率



Source: Module 5.3.3.5-6, Population PK/PD report 20 059.SC, Figures 5.3:3 to 5.3:5
AUEC=area under the effect curve; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous
Note: Solid and dashed red lines represent median and 5th and 95th percentile values obtained with 10 mg/kg IV q7d efgartigimod. Black points and bars represent median and 5th and 95th percentile values obtained with q7d doses of efgartigimod PH20 SC. Red circles indicate the SC dose for which the lower limit of its confidence interval on these outcome parameters coincides with that of the IV dose.

2001 試験及び 1907 試験に基づいて、Day 29（4 回目投与の 1 週間後）での総 IgG の減少率について、10%の非劣性マージンで、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 に対して非劣性であったことから（2.7.2.2.2.2.1、2.7.2.2.2.1.2）、本用量の選択（1000 mg）は適切であった。また、第 3 相 2001 試験及び非盲検継続投与 2002 試験で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg は有効で（2.7.3）、安全で、忍容性も良好であった（2.7.4）。

2.7.2.3.3　エフガルチギモド IV 10 mg/kg のエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg へのブリッジング

エフガルチギモドは静脈内投与及び皮下投与で開発されている。週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとするエフガルチギモド IV 10 mg/kg は、gMG を有する被験者での第 3 相 1704 試験で安全で有効であることが示された。

プラセボ対照試験である 1704 試験（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に、薬力学的パラメータによる非劣性試験である第 3 相試験を gMG を有する被験者で実施した（2001 試験）。このランダム化、非盲検、並行群間比較試験は、週 1 回計 4 回投与でのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg の薬力学的作用、薬物動態、有効性、安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。

ブリッジング戦略は、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の減少と MG-ADL 総スコアの改善が強く関連することに基づいている。この強い関連は完了している第 2 相プラセボ対照 1602 試験及び第 3 相プラセボ対照 1704 試験で認められた。

第 3 相 1704 試験では、MG-ADL 総スコア及び MG-ADL レスポンダーの割合で評価したとき、週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとするエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与は、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を示した。総 IgG の減少率は、MG-ADL 総スコアの臨床的改善と一致しており、同様の推移を示した（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 の減少率は、有効性についての適切な薬力学的マーカーであると考えられる（2.7.3.3.2）。

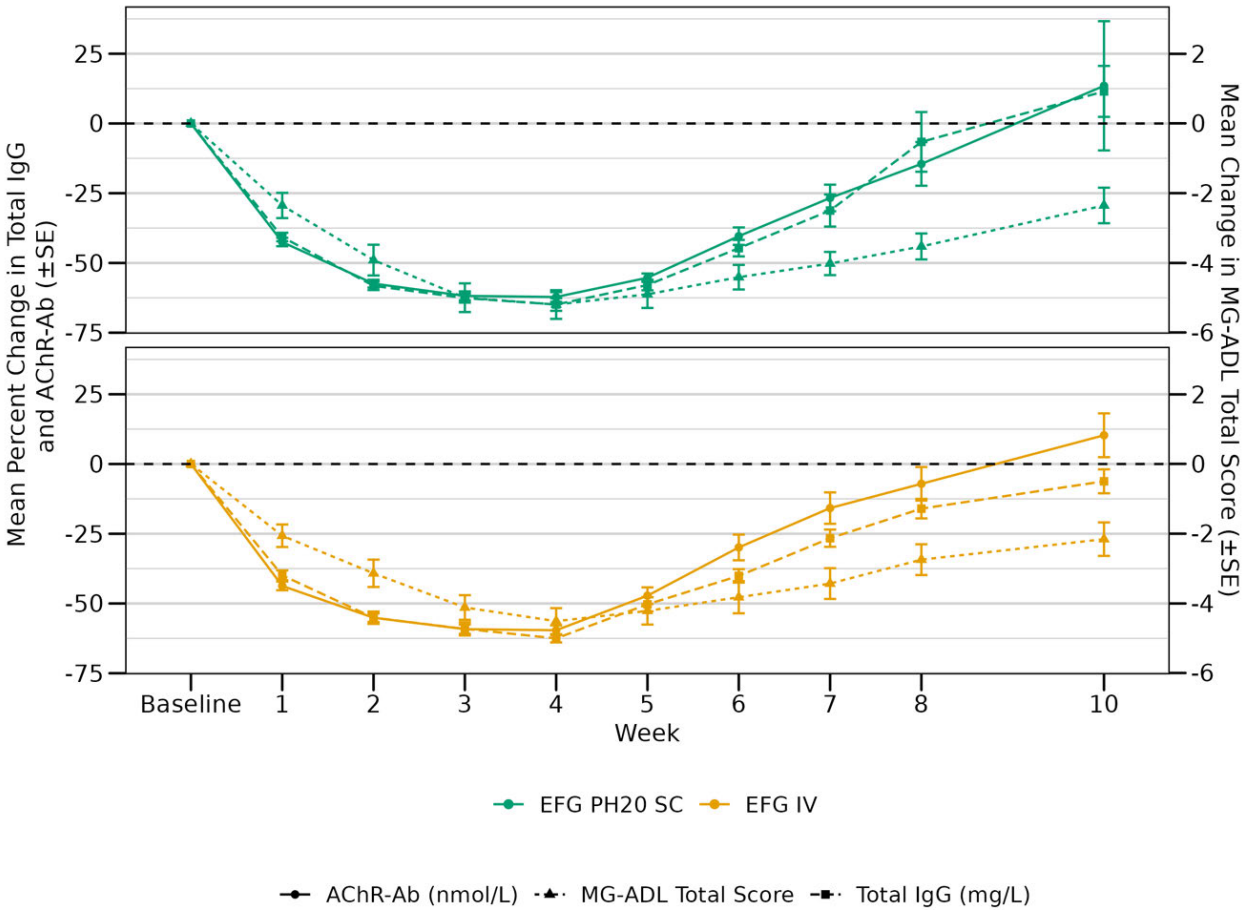
エフガルチギモド PH20 SC の固定用量 1000 mg は、週 1 回計 4 回投与したときに、有効で安全な体重あたりの用量であるエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同程度の総 IgG の減少を達成することを目標として選択した（2.7.2.3.2）。

健康被験者での第 1 相 1907 試験と同様、gMG を有する被験者での第 3 相 2001 試験の結果は、Day 29 での総 IgG の減少率について、週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg はエフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。さらに、2001 試験では全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団ともに、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 群の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 群と同程度であった。QMG 総スコアも同様に両投与群で同程度であった（2.7.3.2.1.2.2）。

2001 試験での総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の減少率は MG-ADL 総スコアの臨床的改善と一致しており、同様の推移であった（図 2.7.2-15）。Prentice 基準をプラセボ対照 1704 試験に適用した統計解析により、総 IgG の減少及び抗 AChR 抗体の減少と臨床的反応（MG-ADL レスポンス）の関係を更に明確にした（2.7.3.3.2）。

2.7.2.3.1.3 で説明するように、エフガルチギモド濃度、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度を MG-ADL 総スコアに連結したモデルは、総 IgG、抗 AChR 抗体及び MG-ADL 総スコアの減少の推移を適切に説明した。これらのモデルに基づいて、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サポートするシミュレーションを実施した。

図 2.7.2-15　2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL 総スコアの変化量並びに総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の変化率



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.1, 14.2.3.2.1, and 14.2.2.4
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; IgG =immunoglobulin G; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SC=subcutaneous; SE=standard error

2.7.2.3.3.1　仮想被験者でのシミュレーション

大人数の仮想被験者（投与群あたり 10000 名）のシミュレーションを行い、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 を週 1 回計 4 回投与したときの、総 IgG の減少率、抗 AChR 抗体の減少率及び MG-ADL 総スコアの変化量についてモデルに基づく「真」の差を評価した。これらのシミュレーションは、最終 PK／総 IgG／AChR-Ab モデル及び最終 MG-ADL モデル（パラメータ推定値及び個体間変動区間を含む）を用いて実施した。仮想被験者は 2001 試験及び 1705 試験よりサンプリングした。エフガルチギモド IV 群に対しては、体重 120 kg 超の被験者には上限用量（すなわち 1200 mg）を適用した。

シミュレーションした Day 29（最終投与 7 日後）での総 IgG のベースラインからの減少率は、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 群で 68.8%、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 群で 62.7%であった。

同様に、8 週の治療サイクルでの MG-ADL 総スコアをシミュレーションし、MG-ADL レスポンスについて、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg とエフガルチギモド IV 10 mg/kg とのモデルに基づく「真」の差を評価した。抗 AChR 抗体は、最終 PK／総 IgG／AChR-Ab モ

デルより推定し、MG-ADL モデルでのエフガルチギモドの治療効果（推定されるプラセボ効果に対する相対値）の起点として用いた。これらのシミュレーションに基づくと、MG-ADL レスポンダーの割合はエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg とエフガルチギモド IV 10 mg/kg とで同程度で、それぞれ 72.4%及び 70.1%であった。

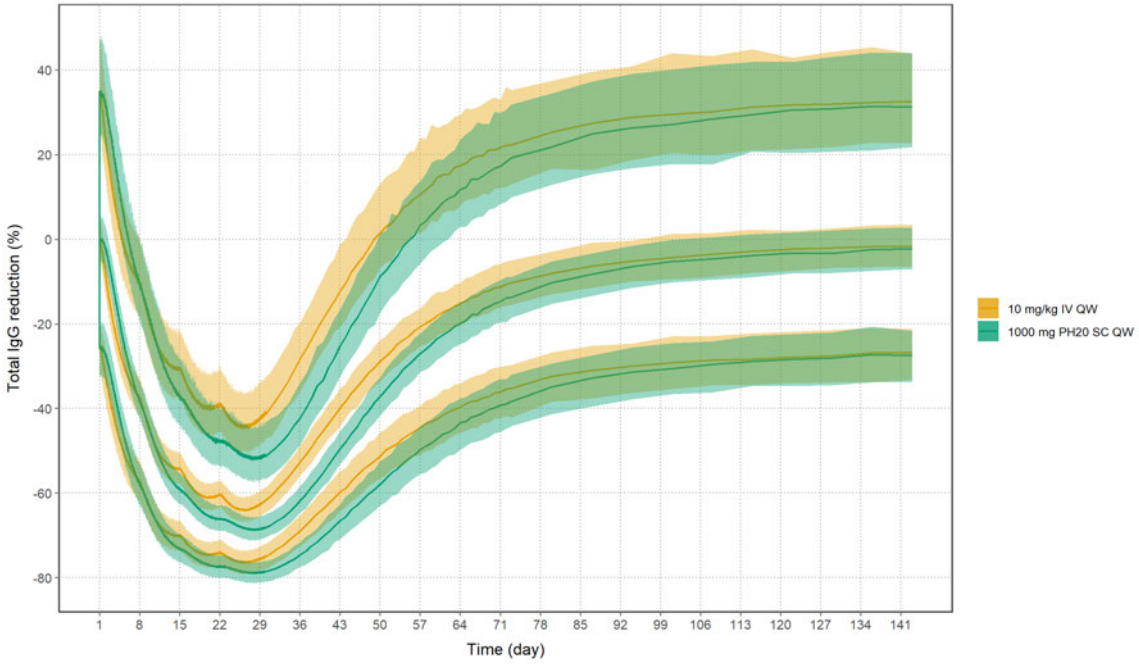
2.7.2.3.3.2　2001 試験のデザインによる臨床試験シミュレーション

gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの MG-ADL レスポンダーの割合を評価するために、臨床試験シミュレーションを実施した。具体的には、最終 PK／PD／MG-ADL モデルを用いて、2001 試験のデザインに従って、500 回のシミュレーションを実施した。臨床試験シミュレーションでは個体間変動、残差変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した。各シミュレーションで、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 群及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg 群での総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少率並びに MG-ADL レスポンダーの割合を推定し、比較した。

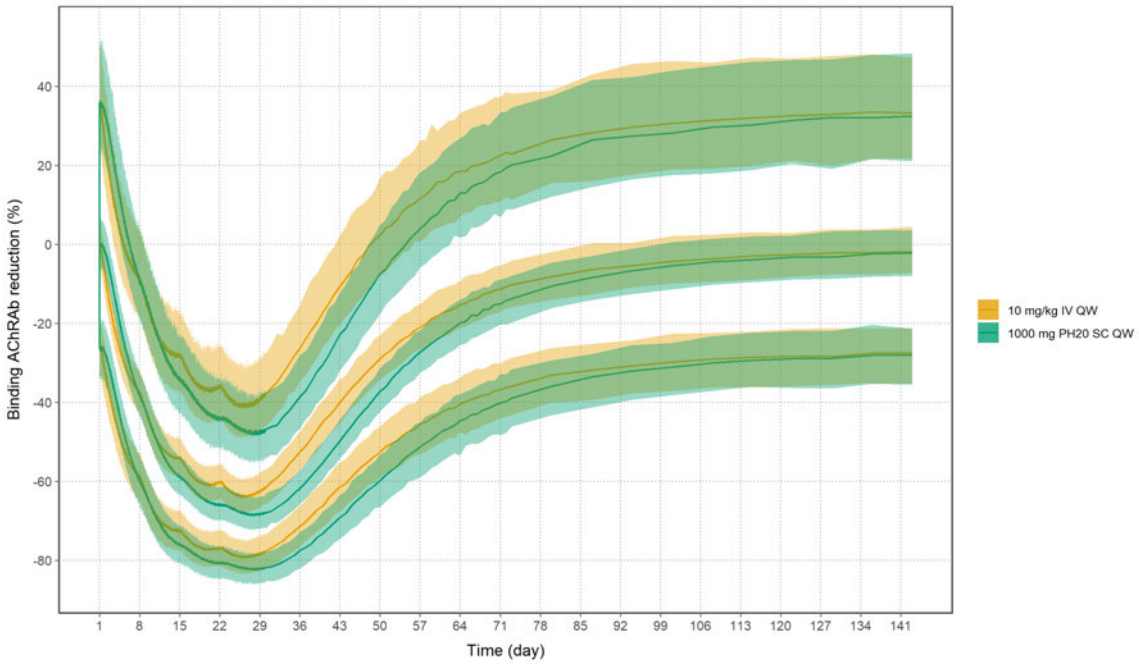
エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG 及び抗 AChR 抗体の変化率の推移は同様であった（図 2.7.2-16）。Day 29 での総 IgG 及び抗 AChR 抗体の変化率も同程度であった（図 2.7.2-17）。

図 2.7.2-16　総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の推移についての臨床試験シミュレーション

Total IgG (Overall population)



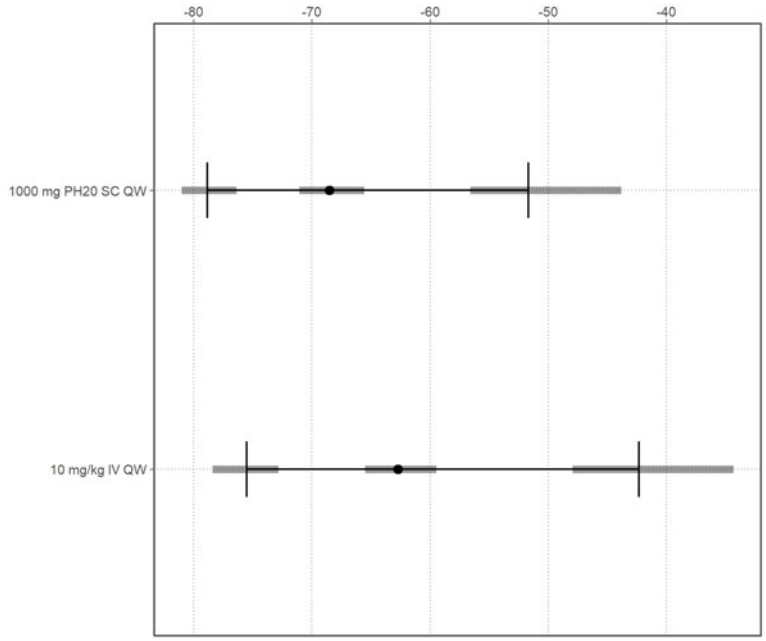
AChR-Ab (AChR-Ab seropositive population)



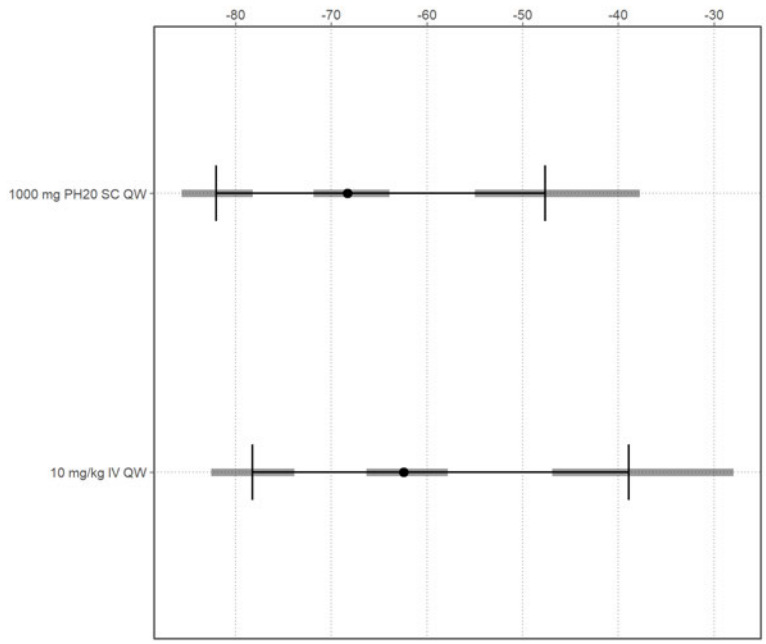
Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figures 11.2:259 and 11.2:261
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin G; IV=efgartigimod IV; PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; QW=once weekly
Note:　Solid lines show the median and 5th and 95th percentiles which provides insight in the interindividual variability. Shaded areas are the 90% simulated intervals and reflect the uncertainty around these values.

図 2.7.2-17　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 を週 1 回計 4 回投与したときの Day 29 での総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率についてのフォレストプロット

Total IgG reduction on day 29 (%)



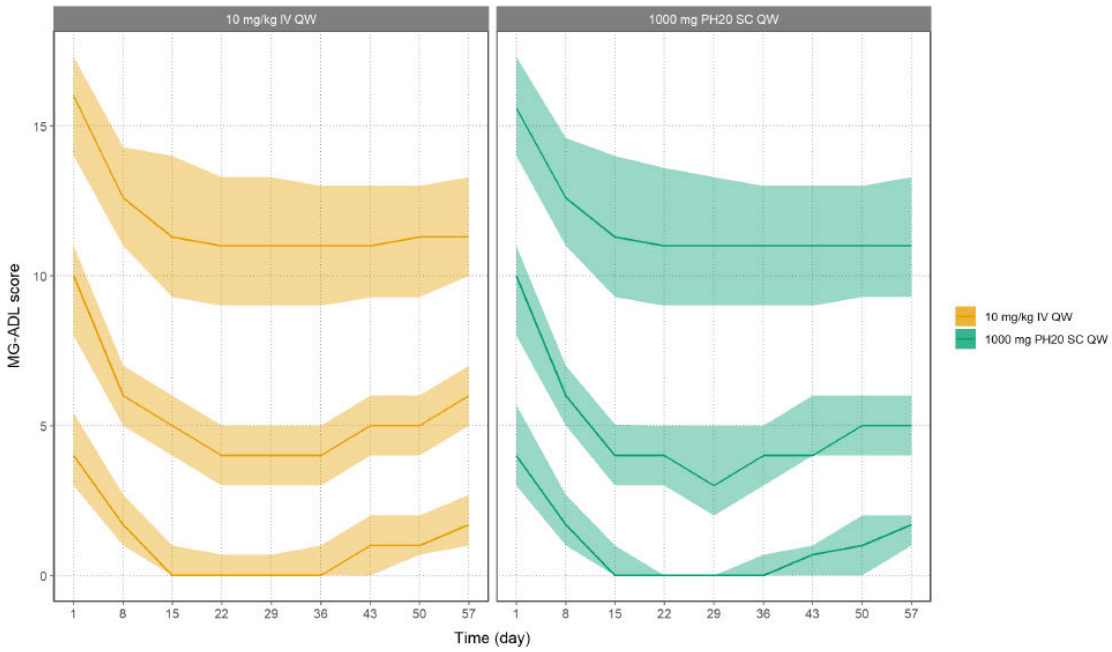
AChR-Ab reduction on day 29 (%)



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figures 11.2:258 and 11.2:260
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin G; IV=efgartigimod IV; PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; QW=once weekly
Note: Dot and vertical lines present the median and 5th and 95th percentiles which provides insight in the interindividual variability. The shaded areas are the 90% CIs and reflects the uncertainty around these values.

同様に、MG-ADL 総スコアの推移（図 2.7.2-18）及び MG-ADL レスポンダーの割合もエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg とエフガルチギモド IV 10 mg/kg とで同様で、MG-ADL レスポンダーの割合（95%予測区間）は、それぞれ 70.9%（57.2, 82.8）及び 69.1%（57.2, 81.8）であった。これらの結果は、大人数の仮想患者でのシミュレーション（投与群あたり 10000 名）で得られた「真」の差（エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 群で 72.4%、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 群で 70.1%）と一致しており、2001 試験で観察された全体集団での MG-ADL レスポンダーの割合（両投与群ともに 69.1%）とも一致していた。

図 2.7.2-18　MG-ADL 総スコアについての臨床試験シミュレーション（全体集団）



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figure 11.2:254
IV=efgartigimod IV; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; QW=once weekly
Note:　Solid lines show the median and 5th and 95th percentiles which provides insight in the interindividual variability. Shaded areas are the 90% simulated intervals and reflect the uncertainty around these values.

2.7.2.3.3.3　総 IgG の減少率が 10%小さい場合の MG-ADL レスポンダーの割合に与える影響を検討する臨床試験シミュレーション

2001 試験で適用した非劣性マージン 10%をサポートするために、Day 29 での総 IgG の減少率が 10%小さい場合の MG-ADL レスポンスに与える影響を検討した。エフガルチギモド PH20 SC 群の総 IgG 減少率の中央値が 10%小さくなるように変更すること（例えば、1704 試験で観察された 62.2%の代わりに 52.2%とする）が最適であると考えられた。総 IgG 濃度の中央値が 10%小さい減少となるように総 IgG モデルの母集団パラメータを補正することにより、この変更をシミュレーションした。スケーリングパラメータである α がほぼ 1 であることと一致して、総 IgG の減少率が 10%小さくなることは、抗 AChR 抗体の減少率が 10%小さくなることと対応する。

シミュレーションに基づくと、両投与群ともに、総 IgG／抗 AChR 抗体の減少率が 10%小さくなることは、MG-ADL レスポンダーの割合に大きな影響を与えなかった（3%未満の影響）（表 2.7.2-15）。

表 2.7.2-15　総 IgG 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 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: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Table 11.3:51
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SC=subcutaneous
Note: Based on the simulations in a 10 000 virtual subjects per treatment arm before the availability of data from study 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. In line with the scaling parameter α of 0.994, a 10% less reduction in total IgG corresponds with a 10% less reduction in AChR-Ab.

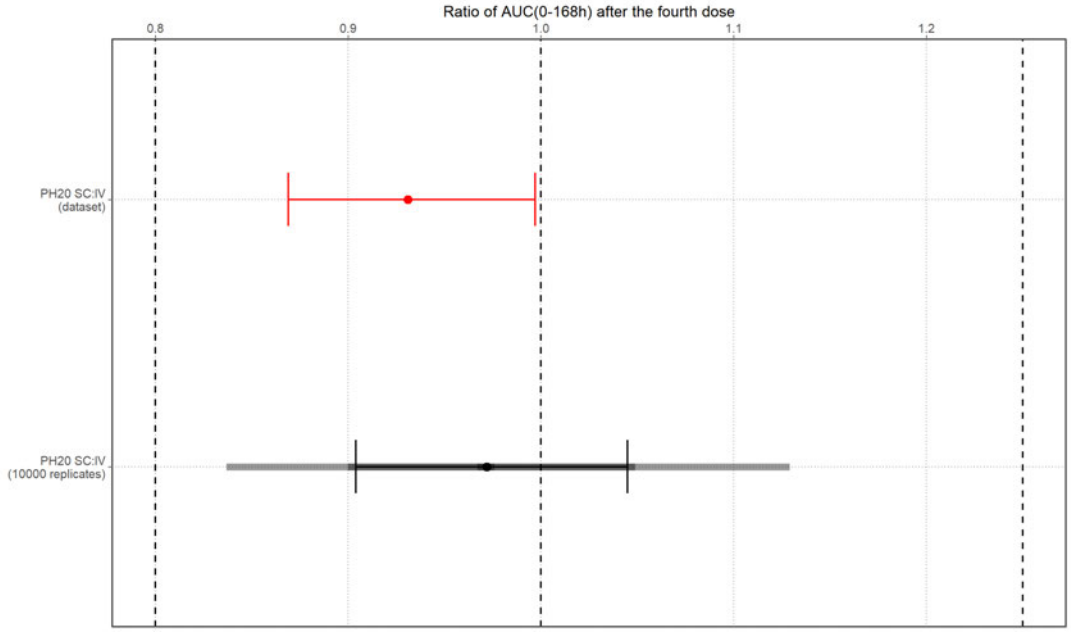
2.7.2.3.3.4　$AUC_{0\text{-}168h}$ の比較

母集団薬物動態モデルに基づき、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 を週 1 回計 4 回投与したときの薬物動態を評価した。2 つの投与群間で薬物曝露に臨床的に意味のある差は認められなかった。

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 $AUC_{0\text{-}168h}$ の中央値（90%予測区間）は、それぞれ 5982 µg·h/mL（4658, 7558）及び 6391 µg·h/mL（4576, 9366）であった。これらの予測値は、健康被験者での $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均（標準偏差）実測値［エフガルチギモド PH20 SC で 5841 µg·h/mL（1506）、エフガルチギモド IV で 6918 µg·h/mL（1388）］と一致した（1907 試験、表 2.7.2-3）。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg とエフガルチギモド IV 10 mg/kg とで $AUC_{0\text{-}168h}$ を比較した（図 2.7.2-19）。データセットに基づくと、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比の中央値（90%信頼区間）は 0.93（0.87, 0.997）と推定された。オリジナルデータセット（1704 試験及び 2001 試験）の 10000 の複製データセットについても、同様の結果が得られた。10000 個の各データセットでの比とその 90%信頼区間について、中央値（5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル値）は、それぞれ 0.97（0.90, 1.05）、0.90（0.84, 0.98）及び 1.05（0.97, 1.13）と推定された。

図 2.7.2-19　エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与したときの $AUC_{0\text{-}168h}$ の比のフォレストプロット



Source:　Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figure 7.3:5
$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve from time zero up to 168 hours; CI=confidence interval; IIV=interindividual variability; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Note:　Red bar: ratio of $AUC_{0\text{–}168h}$ after the fourth weekly dose based on the observed data. Red dot: median of $AUC_{0\text{–}168h}$ ratio based on the dataset. Interval between the vertical connected solid red lines: 90% confidence interval of the $AUC_{0\text{–}168h}$ ratio. Black bar: ratio of $AUC_{0\text{–}168h}$ after the fourth dose based on 10 000 simulations of the dataset. Black dot: median of $AUC_{0\text{–}168h}$ ratio based on the 10 000 replicates of the dataset. Interval between the vertical connected solid black lines: 90% confidence interval of the $AUC_{0\text{–}168h}$ ratio based on the 10 000 replicates of the dataset. Grey areas: 5th and 95th percentiles of the 10000 ratios and their 90% CI based on parameter uncertainty and IIV. Vertical dashed lines: reference lines (0.8, 1.0, 1.25).

2.7.2.3.4　用量比例性

エフガルチギモド IV の用量比例性はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.2 で説明されている。単回静脈内投与したとき、エフガルチギモドの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 2.0～50 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。また、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又は 25 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したとき、総 IgG の減少率に統計学的に有意な差は認められず、エフガルチギモド IV 10 mg/kg で、エフガルチギモドによる総 IgG の減少が、ほぼ最大に到達したことを示している。

rHuPH20 と混合して 1750 mg までの異なる用量でエフガルチギモドを単回皮下投与したときの用量比例性を評価した（1901 試験）。反復投与したときのエフガルチギモド PH20 SC は用量 1000 mg でのみ評価したことから、エフガルチギモド PH20 SC を反復投与したときの用量比例性は評価しなかった。

薬物動態

血清中エフガルチギモド濃度の用量比例性は 750～1750 mg（rHuPH20 と混合）の固定皮下投与用量範囲に対して、パワーモデルを用いた統計解析により検討した（表 2.7.2-16）。単回投与後、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については用量比例性を示したが、$AUC_{0\text{-}t}$ はパワーモデルの

傾きの 95%信頼区間が 1 を含まず［傾き（95%信頼区間）：1.28（1.01, 1.55）］、用量比例性を示さなかった。全ての薬物動態パラメータについての傾きの推定値の範囲（1.14～1.28）及び 95%信頼区間の上限値の範囲（1.45～1.55）を考慮に入れると、いずれの薬物動態パラメータについても、750～1750 mg のエフガルチギモドの皮下投与用量範囲で、わずかに用量線形性を超える薬物曝露の増加は否定できない。しかしながら、用量比例性を検討した被験者数（24 名）は少ない。

表 2.7.2-16　パワーモデルで評価した rHuPH20 と混合してエフガルチギモドを皮下投与したときの薬物動態の用量比例性

Actual dose range (mg)	Parameter	Slope estimate	95% CI	p-value
735-1763	C_{max}	1.1364	0.828-1.445	0.369
	AUC_{0-t}	1.2793	1.011-1.548	0.042
	AUC_{0-inf}	1.2570	0.994-1.520	0.055

Source:　Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.2.9
AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity; AUC_{0-t}=AUC from time zero to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration
Note:　Dose proportionality was explored using the power model on log-transformed PK parameters. A point estimate and 95% CI were produced for the slope. A slope of 1 (ie, a 95% CI containing 1) means that no evidence of deviation from dose proportionality was found. The p-value is also presented for the test of the hypothesis H_0: slope=1.

薬力学的作用

rHuPH20 と混合して、750～1750 mg の固定皮下投与用量範囲で単回投与したとき、明確に用量に依存した総 IgG の減少が観察された（E_{max} の範囲：38.5～55.3%）。総 IgG の AUEC の平均値も、検討した固定皮下投与用量の範囲で用量に依存して増加した。

2.7.2.3.5　薬物動態の蓄積性と時間依存性

薬物動態

C_{trough} の評価に基づいて、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 1 回目投与後と比較した 4 回目投与後のエフガルチギモドの蓄積はわずかであった（2.7.2.2.1.1.2、2.7.2.2.1.2.1）。以後のサイクルでも、サイクル間で C_{trough} は一定であり、エフガルチギモドの薬物動態の経時的な変化は認められなかった（2002 試験）。

2002 試験では、Cycle 1 及び Cycle 2 のエフガルチギモド PH20 SC の 1 回目投与及び 4 回目投与の 48 時間後（±1 日）に任意の薬物動態評価用サンプルを収集した。平均値に基づいて、1 回目投与 48 時間後と比較して、4 回目投与 48 時間後の血清中エフガルチギモド濃度は、Cycle 1 で 60%、Cycle 2 で 38%高かった（2.7.2.2.1.2.2）。

薬力学的作用

gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を 1 回目皮下投与後、総 IgG 濃度は減少を開始し、1 週間後に 40.1%減少した。Week 3 での 4 回目投与（最終回投与）前、平均総 IgG の減少率は 62.4%であった。減少は 4 回目投与の 1 週間後に最大であった（減少率 64.6%）。それ以後、平均総 IgG は緩やかに増加し、Week 10（最終投与から 7 週後）までにベースライン（10%未満の減少）まで回復した（2001 試験）。同様の結果がエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与でも認められた。

抗 AChR 抗体の減少は、総 IgG の減少と明確に同じ推移を示した。また、MG-ADL 総スコアの減少の推移は、総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の推移と一致した（図 2.7.2-15）。また、継続投与 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 抗体の減少が認められた。同様の結果がエフガルチギモド IV 10 mg/kg でも認められた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.3）。

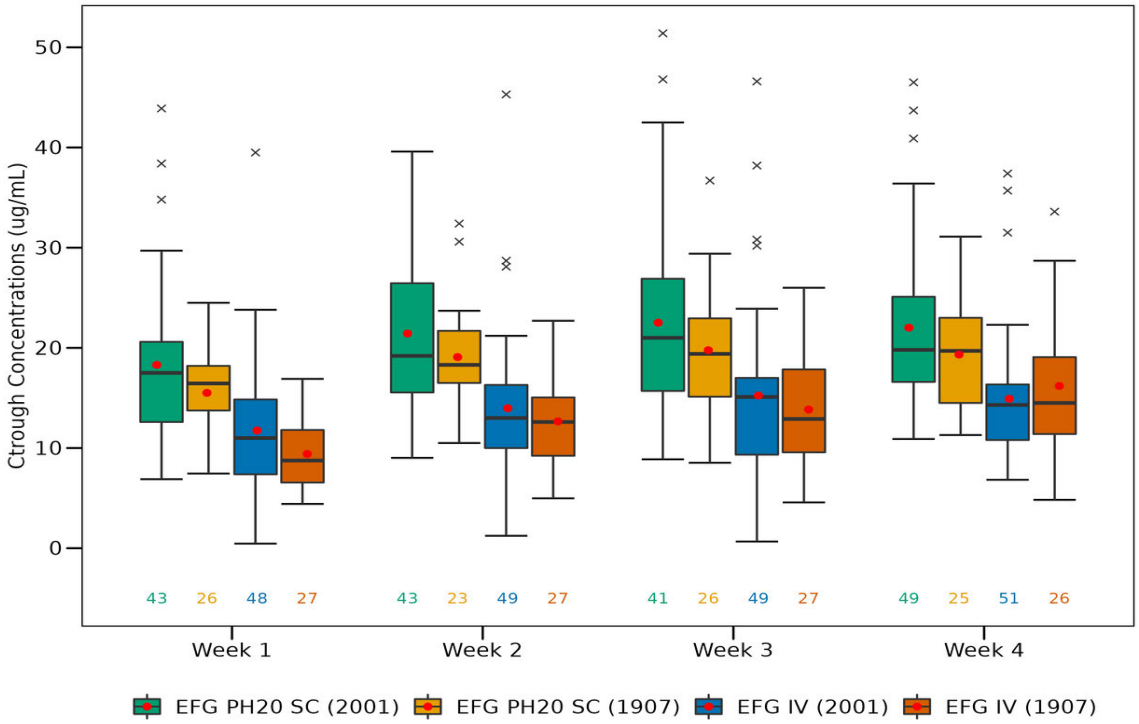
2.7.2.3.6　健康被験者と gMG 患者の比較

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の薬物動態及び薬力学的作用は健康被験者と gMG を有する被験者とで同様であった。同様の結果がエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与後にも認められた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.5）。

薬物動態

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 を週 1 回計 4 回投与したときのエフガルチギモドの C_{trough} を図 2.7.2-20 に示す。皮下投与及び静脈内投与ともに、健康被験者及び gMG を有する被験者の C_{trough} は同程度であった。

図 2.7.2-20　健康被験者及び gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} のボックスプロット



Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Table 14.2.2.4
1907=study ARGX-113-1907: healthy participants; 2001=ARGX-113-2001: participants with gMG; C_{trough}=serum concentration observed before the start of the administration at week 1, week 2, and week 3 and 1 week after the last administration on week 3 (ie, week 4); EFG=efgartigimod; IQR=interquartile range; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Note: The solid line is the median; the red symbol is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile. The "X" indicates the outliers. One participant (9950003133) in the efgartigimod IV arm of study ARGX-113-2001 had a C_{trough} value of 236 µg/mL at

week 1, which is for graphical reasons not presented in the figure. Values present the number of observations.
Doses were administered at week 0, week 1, week 2, and week 3.

また、gMG を有する被験者では、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 4 回目投与の 48 時間後（±1 日）の平均（標準偏差）血清中エフガルチギモド濃度［Cycle 1 で 48.6 µg/mL（16.5）、Cycle 2 で 45.3 µg/mL（16.2）］は、健康被験者（1907 試験）での 4 回目投与後の平均（標準偏差）C_{max} の 50.1 µg/mL（21.2）と一致した。健康被験者で、t_{max} の中央値は 48 時間で、個々の値は 8～96 時間の範囲であった。

母集団薬物動態モデルでは、被験者タイプ（健康被験者又は gMG を有する被験者）は統計学的に有意な共変量ではなかった（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。

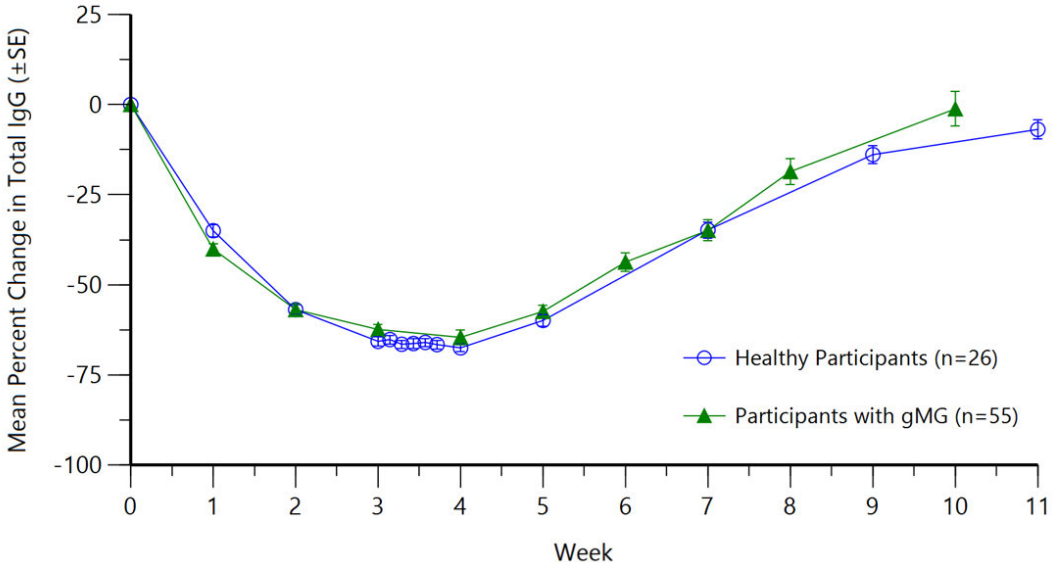
薬力学的作用

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、総 IgG の減少の推移は健康被験者と gMG を有する被験者とで同様であった（図 2.7.2-21）。

総 IgG のベースラインの平均値（標準誤差）は、gMG を有する被験者で 8747 µg/mL（495）、健康被験者で 8125 µg/mL（330）であった。Week 4 での総 IgG 濃度の平均値（標準誤差）は、gMG を有する被験者で 2947 µg/mL（202）（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR）、健康被験者で 2711 µg/mL（121）（5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR）であった。全体として、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとして投与すると、平均総 IgG は最低値として 2500～3500 µg/mL まで一貫して減少した（表 2.7.2-24）。同様の結果が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与後で得られた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.5）。

また、母集団 PK/PD モデルでは、被験者タイプ（健康被験者又は gMG を有する被験者）は統計学的に有意な共変量ではなかった（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。

図 2.7.2-21　健康被験者及び gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率



Source: Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.3.1; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.2.6
gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin G; n=number of observations; SE=standard error
Note:　Doses were administered at week 0, week 1, week 2, and week 3. Assessments after receiving immunoglobulin-related MG therapy or plasmapheresis procedure were excluded.

2.7.2.3.7　個体間変動

健康被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したとき、エフガルチギモドの薬物動態の個体間変動は、小さい～中程度で、変動係数（%CV）は C_{max} で 42.3%、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 25.8%であった（5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5）。

第 3 相試験での間欠サンプリングのデータに基づいた母集団薬物動態解析では、体重（CL、V1 及び V2/V3 に対する）、eGFR（CL に対する）及び性別（V1 に対する）が統計学的に有意な共変量であった。最終母集団薬物動態モデルパラメータ［CL（19.5%）、V1（34.0%）及び V2/V3（18.7%）］の個体間変動は小さい～中程度であった（表 2.7.2-12）。

第 3 相 2001 試験で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与の Cycle 1 での総 IgG 濃度の個体間変動は中程度で、変動係数は 38.8～53.3%の範囲であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.2.6）。抗 AChR 抗体濃度の絶対値の個体間変動は大きく、変動係数は 203.5～274.9%の範囲であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.2.3）。

総 IgG の推移を説明する間接反応 PK/PD モデルでは、総 IgG のベースライン濃度及び EC_{50} の変動係数はそれぞれ 30.4%及び 47.7%であった。抗 AChR 抗体のベースラインの変動係数（503%）は大きかった（表 2.7.2-13）。

2.7.2.3.8　内因性要因

内因性要因（体重、年齢、性別及び人種等）、腎機能検査値、肝機能検査値及び抗 AChR 抗体陽性／陰性のエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に与える影響を母集団 PK/PD モデルの構築における共変量解析として評価した。母集団 PK/PD モデル解析には、

エフガルチギモドIV又はエフガルチギモドPH20 SCの投与を受けた健康被験者及びgMGを有する被験者の統合データセット（2001 試験のデータを含む）を用いた（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。

2.7.2.3.8.1　体重

体重がエフガルチギモド PH20 SC の薬物曝露に及ぼす影響についてのいくつかの評価を以下に説明する。全ての評価結果が、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いことを示した。したがって、エフガルチギモド PH20 SC の 1000 mg 固定用量は適切である。

最終母集団薬物動態モデルに基づいて、体重が 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値である被験者（それぞれ 50.4 kg 及び 112.1 kg）でのエフガルチギモド 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。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与後のエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす体重の影響は小さく、体重の中央値 78.3 kg の被験者に対する $AUC_{0\text{-}168h}$ の相対値は、体重が 5 パーセンタイル値の被験者で 1.23 倍、体重が 95 パーセンタイル値の被験者では 0.85 倍で、生物学的同等性の基準範囲である 0.8～1.25 に含まれた（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figure 11.2:88）。また、体重は総 IgG の減少に影響を与えなかった。正式な共変量解析では、体重は母集団 PK/PD モデルの統計学的に有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.2）。

エフガルチギモド PH20 SC の固定用量での薬物動態をエフガルチギモド IV の体重あたりの用量での薬物動態と比較した。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 を週 1 回計 4 回投与したときの、2001 試験の gMG を有する被験者でのエフガルチギモド C_{trough} 及び 1907 試験の健康被験者での $AUC_{0\text{-}168h}$ を体重に対して評価した（図 2.7.2-22）。1907 試験での体重範囲は限られているものの、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 2001 試験での C_{trough} と同様の傾向が認められた。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与したとき、体重の増加に伴って、エフガルチギモドの薬物曝露が減少する傾向が認められ、エフガルチギモド IV 10 mg/kg では、逆の傾向が認められた。しかし、エフガルチギモドの薬物動態に及ぼす体重の影響は小さく、臨床的に重要ではないと考えられる。全体として、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与後の個人ごとの $AUC_{0\text{-}168h}$ は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ の範囲内であった。

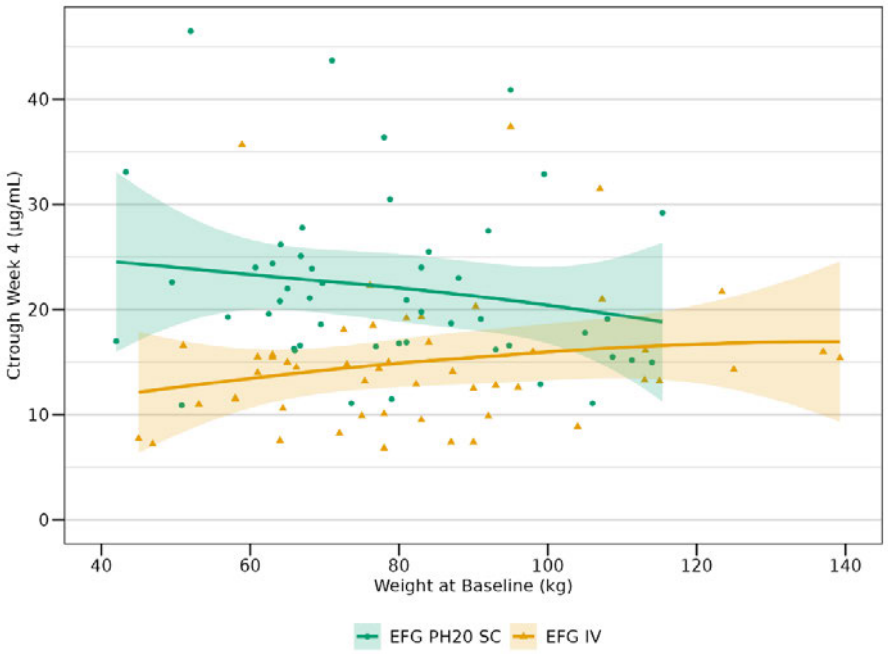
エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 投与したときの体重増加に伴うエフガルチギモドの薬物曝露の減少傾向及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与したときの逆の傾向は、母集団薬物動態モデルでの結果と一致している。体重は統計学的に有意な共変量で、体重とエフガルチギモドの CL との間に中程度の相関を有する（5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。エフガルチギモドの CL は体重の増加に伴って増加することから、固定用量で投与したとき、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg で観察されたように薬物曝露は体重の増加に伴って減少する。

しかし、体重あたりの用量（例えば、エフガルチギモド IV 10 mg/kg）では、絶対用量は体重に伴って増加する。高体重の被験者に対して高用量（絶対用量として）を投与することの影響は、体重が CL に及ぼす影響より大きく、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときには、体重の増加に伴って、薬物曝露は増加する。エフガルチギモド IV 10 mg/kg が投

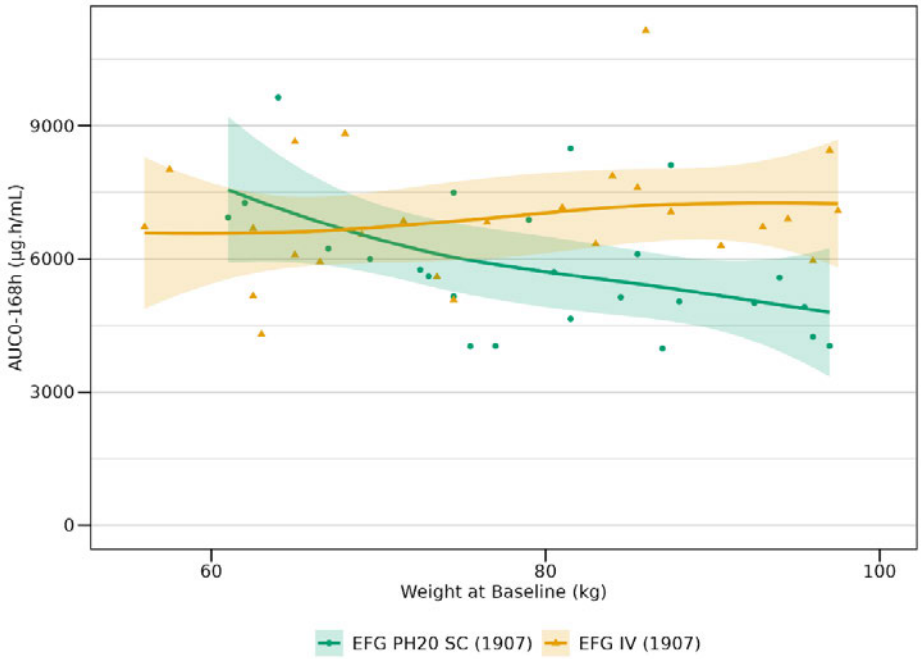
与された第3相試験では、体重120 kgを超える被験者は上限用量の1200 mgが投与されており、そのことにより高体重ではC_{trough}が一定であったことを説明できる（図 2.7.2-22）。

図 2.7.2-22　2001 試験及び 1907 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときの 4 回目投与後のエフガルチギモドの C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の体重との関係

ARGX-113-2001: C_{trough}



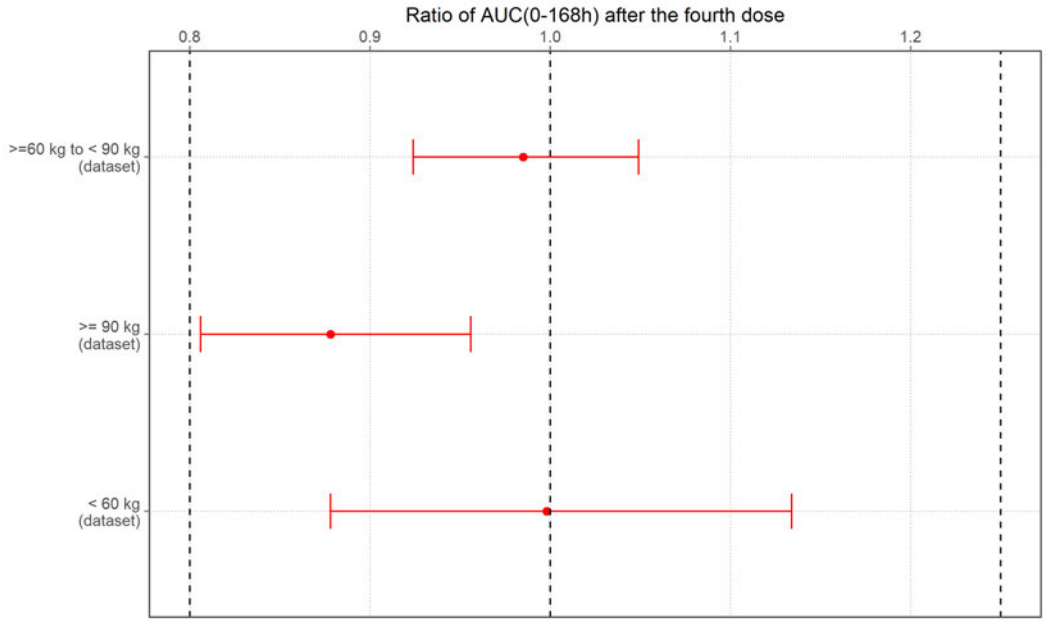
ARGX-113-1907: $AUC_{0\text{-}168h}$



$AUC_{0\text{-}168h}$= area under the concentration-time curve from time 0 up to 168 hours; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Note:　$AUC_{0\text{-}168h}$ after the fourth administration of efgartigimod PH20 SC 1000 mg or efgartigimod IV 10 mg/kg). Loess smoother with 95% confidence intervals.

2001 試験及び 1907 試験の実測値の評価に加えて、母集団薬物動態モデルによる post hoc 推定値に基づいて、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 回目投与後の個人ごとの $AUC_{0\text{-}168h}$ を推定した。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。フォレストプロットに示すように、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の 4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ は体重群間で一定であった（図 2.7.2-23）。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、臨床的に重要ではないと考えられる（図 2.7.2-23）。

図 2.7.2-23　シミュレーションしたエフガルチギモドの薬物曝露（$AUC_{0\text{-}168h}$）に及ぼす体重の影響の評価



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058, Figure 7.3:6
$AUC_{0\text{-}168h}$= area under the concentration-time curve from time 0 up to 168 hours; CI=confidence interval; IV=intravenous
Notes: The ratio of $AUC_{0\text{-}168h}$ after the fourth weekly administration is based on the original dataset. Efgartigimod IV 10 mg/kg for a body weight of ≥60 kg and <90 kg was used as a reference. Dot=median of $AUC_{0\text{-}168h}$. Vertical solid lines=90% CI of the $AUC_{0\text{-}168h}$ ratio. Vertical dashed lines=reference ratios of 0.8, 1.0 and 1.25.

要約すると、固定用量であるエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与したときのエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす体重の影響は小さく、体重あたりの用量であるエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときの薬物曝露と同程度であった。したがって、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の固定用量は適切である。

2.7.2.3.8.2 年齢

2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC が投与された gMG を有する被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 53 歳（19, 84）で、大部分の被験者（78.2%）は 18 歳以上 65 歳未満の年齢範囲であった。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年齢の影響は母集団 PK/PD 解析で評価した。年齢は最終母集団 PK/PD 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。

2.7.2.3.8.3 性別

2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与された gMG を有する被験者の多くが女性であり（56.4%）、一般集団での gMG と一致している。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性別の影響は、母集団 PK/PD 解析で評価した。母集団モデルで、性別は V1 に対する統計学的に有意な共変量であった。

2001 試験のデータセットに基づくエフガルチギモド 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では、男性に対する女性の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比の中央値及び 90%信頼区間は 1.02（0.95, 1.11）であった。個体間変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した 10000 の複製データセットを用いたシミュレーションでは、10000 個の比（括弧内は 90%信頼区間）の中央値は 1.10（1.0, 1.20）、5 パーセンタイル値は 0.98（0.89, 1.08）及び 95 パーセンタイル値は 1.23（1.11, 1.35）であった（2.7.2.3.1.1）。この $AUC_{0\text{-}168h}$ の違いは臨床的に重要ではない。

2.7.2.3.8.4 人種と民族

2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた 55 名の gMG を有する被験者のうち、最も多い人種は白人で（90.9%）、アジア人は全て日本人であった（7.3%）。最も多い民族は非ヒスパニック／非ラテン系であった（94.5%）。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人種及び民族の影響は母集団 PK/PD 解析で評価した。人種及び民族は最終母集団 PK/PD 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。

2.7.2.3.8.5 腎機能障害

エフガルチギモドの分子量は約 54 kDa で、腎臓で濾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より、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した。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与のシミュレーションでは、eGFR が中央値 100.32 mL/min/1.73m^2 の被験者と比較したとき、eGFR が 72.0 mL/min/1.73m^2（解析集団の eGFR 範囲の 5 パーセンタイル値）の被験者では 4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ は 16.8%（90%信頼区間：10.9, 22.9）高いと推定された。

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 $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値は 11%（90%信頼区間: 3, 19）高いと推定された。個体間変動及びパラメータ推定値の不確実性を考慮した 10000 の複製データセットを用いたシミュレーションでは、10000 個の比（括弧内は 90%信

頼区間）の中央値は 1.14（1.03, 1.25）、5 パーセンタイル値は 1.02（0.92, 1.12）及び 95 パーセンタイル値は 1.28（1.15, 1.41）であった。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。

2.7.2.3.8.6　肝機能障害

臨床試験の選択・除外基準では登録可能であったが、gMG を有する肝機能障害被験者の登録はなかった。したがって、肝機能障害被験者の臨床試験データはなく、エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に対する肝機能障害の影響は検討していないが、影響を受ける可能性は低い。

母集団 PK/PD 解析で肝機能検査値も共変量として評価した。アルブミン、総ビリルビン、AST、ALP 及び ALT は最終母集団 PK/PD 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。

2.7.2.3.8.7　抗 AChR 抗体陽性／陰性

抗 AChR 抗体陽性／陰性は、エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。2002 試験での Cycle 1 の 4 回目投与後の C_{trough} の平均値（標準偏差）は、抗 AChR 抗体陽性集団（90 名）で 22.1 µg/mL（8.80）、抗 AChR 抗体陰性集団（26 名）で 19.5 µg/mL（5.09）で同程度であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.4.2）。

抗 AChR 抗体陽性集団及び陰性集団での総 IgG 濃度は同程度に減少した。Week 4 での試験ベースラインからの平均（標準誤差）減少率は最初の 3 サイクル間で同程度であり、抗 AChR 抗体陽性集団で 60.1%（1.82）～63.4%（1.04）、抗 AChR 抗体陰性集団で 51.9%（7.89）～64.0%（1.53）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.5.1.3、表 2.7.2-10）。2001 試験では投与サイクル全体（ベースラインから Week 10）での平均（標準誤差）AUEC は、抗 AChR 抗体陽性集団（42 名）で 2556 %·days（206）、抗 AChR 抗体陰性集団（10 名）で 2593 %·days（235）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.2.2、表 2.7.2-7）。

また、抗 AChR 抗体陽性／陰性は、最終母集団 PK／PD 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。

2.7.2.3.9　外因性要因（薬物相互作用）

2.7.2.3.9.1　併用薬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

rHuPH20 の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（2.7.1.3.1）。

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い（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 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（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.8.1）。

エフガルチギモドの薬物動態に対する免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）の影響は、ヒト FcRn トランスジェニックマウスにエフガルチギモド及び IVIg を同時投与又は連続投与して検討した。その結果、IVIg 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（2.6.2.5）。

また、第 3 相試験では、gMG を有する被験者はスクリーニング前から MG 治療薬の用量が一定であることが必要で、併用薬は抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド及び NSID に限定した。ステロイド及び／又は NSID の MG 治療併用薬の影響を、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）。

2.7.2.3.9.2　エフガルチギモドが併用薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響

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）の薬物動態及び薬力学的作用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。

ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.3.8.2 で説明したように、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。

2.7.2.3.10　日本人での薬物動態及び薬力学的作用

エフガルチギモド IV の製造販売承認申請時（ウィフガート点滴静注 400mg）には、第 3 相 1704 試験及び母集団 PK/PD 解析により、薬物動態、薬力学的作用及び PK/PD 関係について、日本人と外国人とで差がないことを確認し、外国人を対象に実施した臨床試験及び日本を含む国際共同第 3 相試験で得られた結果並びに用法・用量設定根拠が日本人に適用可能と判断した。（ウィフガート点滴静注 400 mg 申請資料 2.7.2.3.1）。同様に、エフガルチギモド PH20 SC についても、外国人と比較して日本人で同程度の薬物曝露及び薬力学的作用が得られれば、日本人被験者を含む国際共同第 3 相試験（2001 試験及び非盲検継続投与 2002 試験）で得られた全体集団の結果を日本人に適用可能と考えられる。

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 を週 1 回計 4 回投与で実施した 2001 試験で、日本人の薬物動態及び薬力学的作用を評価し、外国人の成績と比較した。2001 試験には、治験実施計画書の日本人被験者の定義に合致する被験者は 8 名（7.3%）含まれ、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 名であった。日本人被験者 8 名全員が治験薬の投与を完了し、治験を完了した。エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者 4 名のうち、4 回の治験薬投与を全て受けた被験者は 2 名で、残りの 2 名は 3 回の投与を受けた。2001 試験では、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「国際共同治験に関する基本的考え方について」で言及されている方法 2（Kawai, 2008）に基づき、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について、エフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC の平均値の差が日本人集団と全体集団で同じ傾向を示すことにより、結果の一貫性を示す計画であった（2.7.2.3.10.2.1）。全体集団での主要解析について、有意水準 2.5%で片側 2 標本 t 検定を用いた非劣性検証で 90%の検出力を仮定し、2 つの部分集団（日本人及び外国人）を想定したとき、文献（Kawai, 2008）の式（4）に基づいて、7.3%の日本人被験者の割合では、一貫性を示すことができる確率は 80.8%と推定された。全体集団の被験者数は、十分な安全性データの収集を目的に当初計画した 46 名から 110 名に増加しており、全体集団での主要解析である非劣性の検出力は 90%を超えていることを考慮に入れると、日本人被験者 8 名で一貫性を示すことができる確率は 80.8%以上であると考えられた。

2001 試験で、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群ともに薬物動態及び薬力学的作用に日本人と外国人とで臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.3.10.1.1 及び 2.7.2.3.10.2.1）。また、母集団 PK/PD 解析による検討からも、エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に日本人と外国人とで明確な差がないことが確認された（2.7.2.3.10.1.2 及び 2.7.2.3.10.2.3）。日本人被験者 14 名が含まれた 2002 試験では、外国人と同様、日本人でもエフガルチギモド PH20 SC 投与のサイクルを繰り返しても一貫した薬力学的作用が認められることを確認した（2.7.2.3.10.2.2）。

2.7.2.3.10.1　薬物動態

2.7.2.3.10.1.1　2001 試験（第 3 相）

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 を週 1 回計 4 回投与したときの C_{trough} について、日本人／外国人別に表 2.7.2-17 に要約した。全体集団（2.7.2.2.1.2.1）及び外国人と同様に、日本人でもエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与したときの C_{trough} は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与したときより高かった。日本人被験者数が限られているものの、エフガルチギモド PH20 SC を投与したときの日本人と外国人の薬物動態に明確な差は認められなかった。

表 2.7.2-17　日本人／外国人別のエフガルチギモド薬物動態パラメータの記述統計量（PK Analysis Set）

Parameter	Population	Statistic	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Treatment: EFG SC						
C_{trough} (µg/mL)	Japanese	n	3	3	3	4
		mean (SD)	19.6 (8.47)	15.7 (5.99)	34.6 (10.7)	22.9 (9.18)
	Non-Japanese	n	40	40	38	45
		mean (SD)	18.2 (8.13)	21.9 (8.41)	21.6 (8.99)	21.9 (8.13)
Treatment: EFG IV						
C_{trough} (µg/mL)	Japanese	n	4	4	4	3
		mean (SD)	10.2 (3.86)	11.1 (2.58)	12.8 (3.73)	10.5 (3.03)
	Non-Japanese	n	44	45	45	48
		mean (SD)	17.0 (34.4)	14.2 (7.14)	15.5 (8.32)	15.2 (6.50)

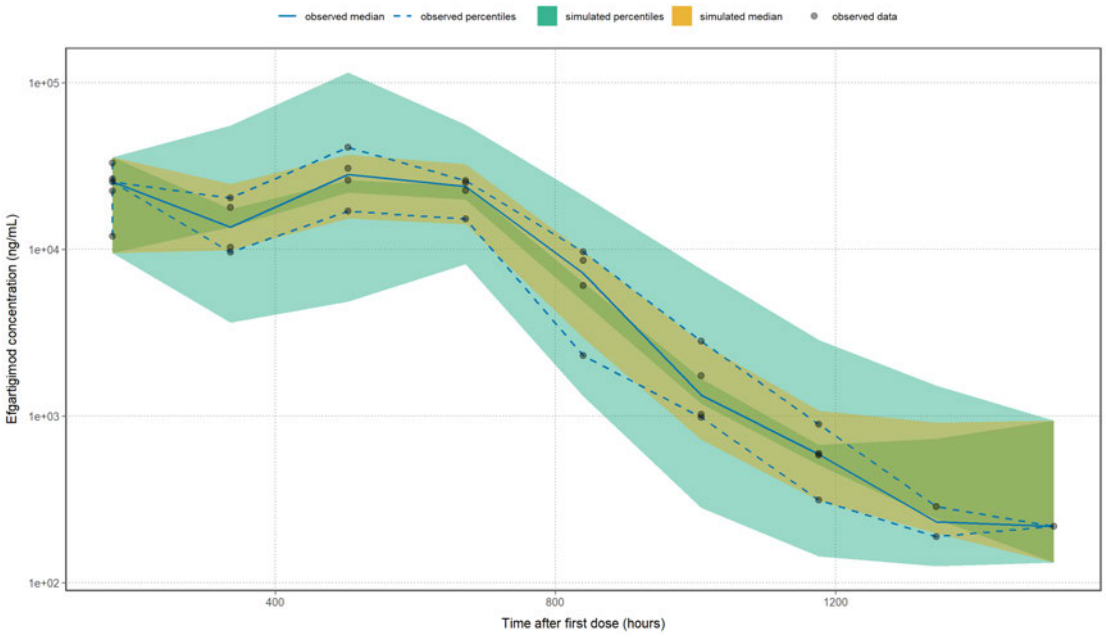
Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.1 and Table 14.2.1.2.1
C_{trough}=serum concentration observed at the end of a dosing interval; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.

2.7.2.3.10.1.2　母集団薬物動態解析

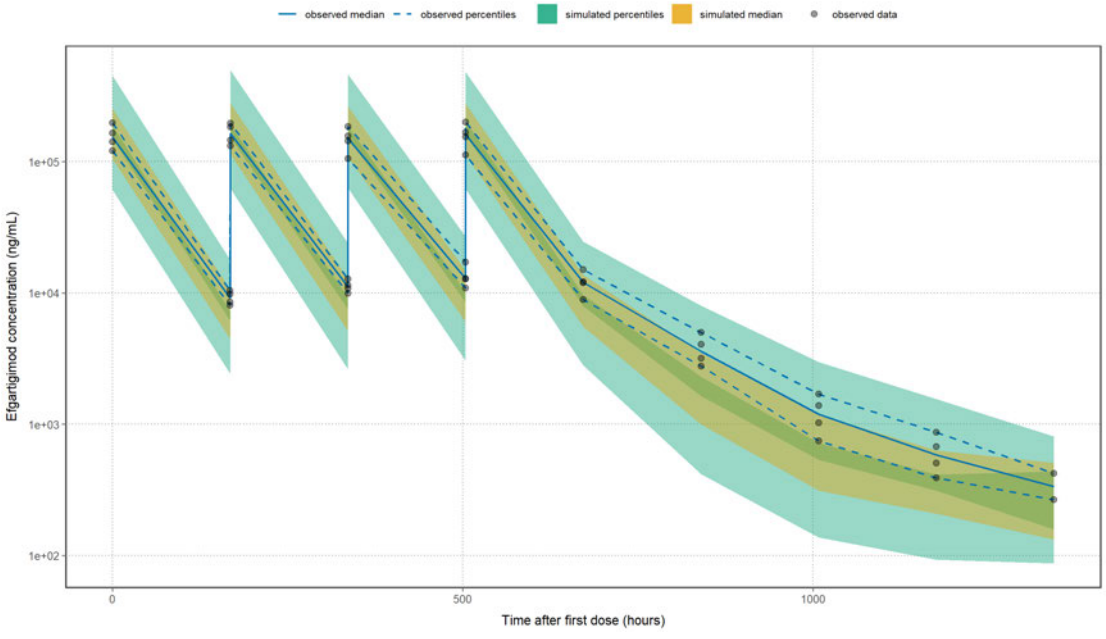
母集団薬物動態解析結果に基づいて、日本人と外国人の薬物動態を比較した。母集団薬物動態モデルはそれぞれ 8 名の日本人（1704 試験では 15 名の日本人被験者のうちエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者）が含まれる 2001 試験及び 1704 試験を含むデータを用いて構築した（2.7.2.3.1.1、5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058）。日本人被験者での血清中エフガルチギモド濃度推移（2001 試験）に対する投与群ごとの Visual Predictive Check の結果を図 2.7.2-24 に示す。日本人の被験者数は限られているものの、外国人と同様、日本人での実測値及びその中央値は概ねモデルの 80%予測区間の 95%信頼区間の範囲内であった。したがって、構築した母集団薬物動態モデルは、日本人被験者の血清中エフガルチギモド濃度推移及びそのばらつきも適切に記述できることが確認された。また、共変量探索の結果、民族はエフガルチギモドの薬物動態に対する有意な共変量として同定されなかった（2.7.2.3.1.1）。

図 2.7.2-24　日本人被験者での血清中エフガルチギモド濃度推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg



エフガルチギモド IV 10 mg/kg

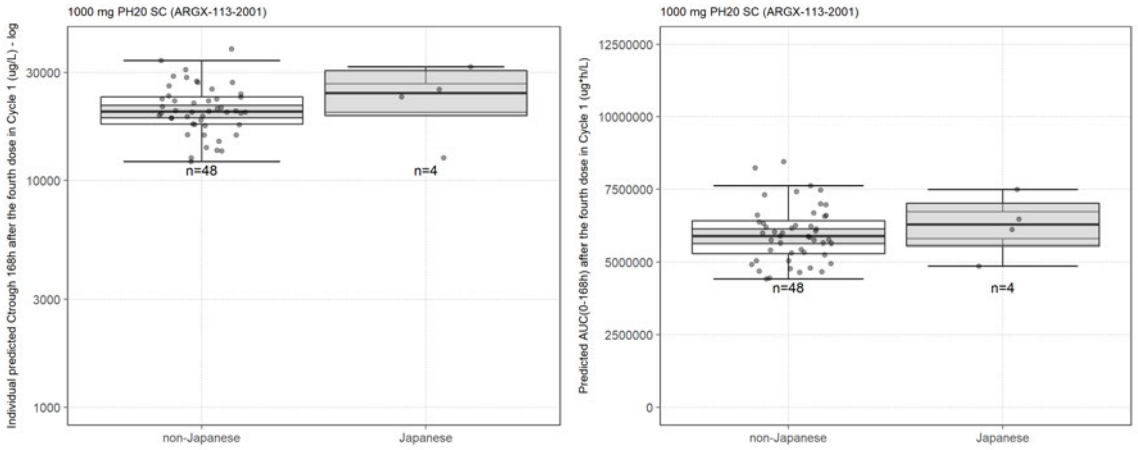


Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.3, Figure 10.2.5
Grey dots: observations in study ARGX-113-2001; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; Green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10^{th} to 90^{th} percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%.

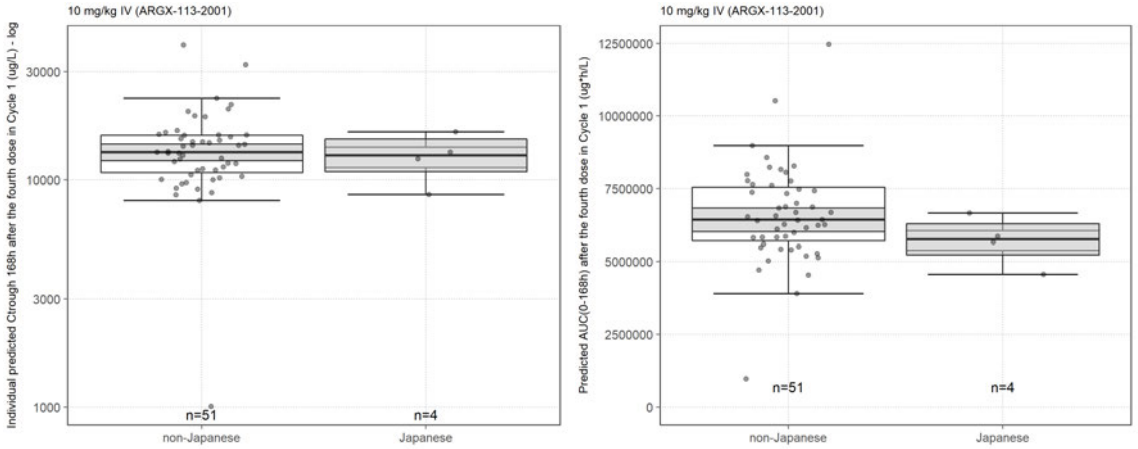
構築した母集団薬物動態モデルによる post-hoc 推定値に基づいて、2001 試験での日本人と外国人の週 1 回計 4 回投与後の C_{trough}（最終投与から 1 週間後）及び $AUC_{0\text{-}168h}$ を推定した（図 2.7.2-25）。エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV のいずれも、C_{trough} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ ともに日本人の個々の値は外国人の各パラメータの範囲内に含まれた。各投与群の日本人被験者数が 4 名と限られているものの、いずれの投与群でも、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差異は認められなかった。

図 2.7.2-25　最終母集団薬物動態モデルによる post-hoc 推定値に基づく日本人及び外国人での週 1 回計 4 回投与後の C_{trough}（Week 4）及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の比較（2001 試験）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg：C_{trough}　　*エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg：$AUC_{0\text{-}168h}$*



エフガルチギモド IV 10 mg/kg：C_{trough}　　*エフガルチギモド IV 10 mg/kg：$AUC_{0\text{-}168h}$*



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.10, Figure 10.2.12, Figure 10.2.13, Figure 10.2.14
Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 × the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 × interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Grey dots: individual estimates in study ARGX-113-2001.

以上より、2001 試験結果及び母集団薬物動態解析結果から、エフガルチギモド IV と同様にエフガルチギモド PH20 SC についても日本人と外国人の薬物動態に明らかな差異はないと判断した。

2.7.2.3.10.2　薬力学的作用

2.7.2.3.10.2.1　2001 試験（第 3 相）

総 IgG 及び IgG サブタイプ

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回皮下投与したときの、総 IgG の変化率の推移（図 2.7.2-32）は、日本人で例数が少なくばらつきが大きかったものの、日本人と外国人とで概ね同様で、Week 4（Day 29）で総 IgG の最大減少を示し、その後徐々に増加し、Week 10 までにベースライン付近まで回復した。Week 4（Day 29）でのベースラインからの総 IgG の減少率及び総 IgG の減少率の AUEC を日本人／外国人別に表 2.7.2-18 に示す。また、Week 4 でのベースラインからの IgG サブタイプの減少率についても表 2.7.2-18 に示す。Week 4 での血清中総 IgG の平均（標準誤差）減少率は、エフガルチギモド PH20 SC 群では日本人で 61.6%（7.38）及び外国人で 64.9%（2.08）、エフガルチギモド IV 群では日本人で 58.8%（3.95）及び外国人で 62.6%（1.31）で、日本人と外国人とで大きな差異は認められなかった。また、E_{max} 並びに各評価間隔及び試験期間での総 IgG 変化率の AUEC についても同様の結果であった。

表 2.7.2-18　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 を週 1 回計 4 回投与したときの日本人／外国人別の総 IgG 及び IgG サブタイプのパラメータの要約（全体集団）

Parameter	EFG SC				EFG IV			
	Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Total IgG								
Baseline (μg/mL)	4	7073 (889)	51	8878 (526)	4	6728 (990)	51	9173 (496)
Reduction at Day 29 (%)	4	61.6 (7.38)	48	64.9 (2.08)	4	58.8 (3.95)	48	62.6 (1.31)
E_{max} (%)	4	64.1 (5.14)	49	67.3 (2.03)	4	63.3 (1.46)	51	63.6 (1.70)
$AUEC_{0\text{-}1w}$ (%·days)	4	151 (19.4)	48	138 (5.74)	4	130 (10.9)	51	140 (6.06)
$AUEC_{3\text{-}4w}$ (%·days)	4	394 (34.6)	45	452 (9.59)	4	404 (56.0)	48	429 (9.72)
$AUEC_{0\text{-}4w}$ (%·days)	4	1213 (58.5)	47	1343 (32.7)	4	1284 (63.9)	48	1314 (28.2)
$AUEC_{0\text{-}8w}$ (%·days)	2	2228 (776)	43	2624 (80.6)	4	2432 (154)	46	2382 (85.3)
AUEC (%·days)	3	2600 (922)	44	2804 (129)	4	2347 (324)	47	2520 (126)
Reduction at Day 29 in IgG subtype (%)								
IgG1	4	56.2 (14.6)	38	20.2 (36.6)	2	62; 60 [a]	33	64.2 (3.84)
IgG2	4	62.7 (10.5)	38	55.1 (7.42)	2	64; 60 [a]	33	59.2 (3.98)
IgG3	4	54.9 (13.4)	38	62.9 (5.88)	2	63; 55 [a]	33	66.3 (2.48)
IgG4	4	34.5 (18.8)	38	45.8 (7.04)	2	41; 38 [a]	33	55.5 (3.17)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.4.2.6 and Table 14.4.6.1
AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the entire study period; $AUEC_{x\text{-}yw}$=AUEC over the interval week x to y; E_{max}=maximum percentage reduction compared with baseline; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous; SE=standard error
a: Individual values
Note: Assessments after receiving immunoglobulin-related MG therapy or plasmapheresis procedure were excluded.

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 群の平均差は−2.7%（95%信頼区間: −24.86, 19.37）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.1）。日本人被験者数が少なく、信頼区間は広いものの、平均値の差の点推定値（−2.7%）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（2.7.2.2.2.2.1）と同様であった。

抗 AChR 抗体

抗 AChR 抗体パラメータの要約を日本人／外国人別に表 2.7.2-19 に示す。Week 4（Day 29）での抗 AChR 抗体のベースラインからの平均（標準誤差）減少率は、エフガルチギモド PH20 SC 群では日本人で 55.1%（7.39）及び外国人で 62.7%（1.81）、エフガルチギモド IV 群では日本人で 63.5%（2.48）及び外国人で 59.3%（1.86）であり、総 IgG の変化率と同様、日本人と外国人の間で明確な差は認められなかった。日本人被験者数が少ないものの、エフガルチギモド IV 群に対するエフガルチギモド PH20 SC 群の抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の平均値の差は 8.3%（95%信頼区間: −19.98, 36.63）で（5.3.5.1-1, ARGX-113-

2001 PMDA analysis, Table 14.2.2.4)、点推定値（8.3%）は非劣性マージン 10%より低く、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様であった。また、抗 AChR 抗体についての E_{max} 及び変化率の AUEC について、両投与群ともにいずれの AUEC の評価間隔でも日本人と外国人とで明確な差は認められなかった。

表 2.7.2-19　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 を週 1 回計 4 回投与したときの日本人／外国人別の抗 AChR 抗体パラメータの要約（抗 AChR 抗体陽性集団）

Parameter	EFG SC				EFG IV			
	Japanese		Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline (nmol/mL)	3	5.31 (2.21)	42	51.2 (16.9)	3	23.4 (11.3)	43	78.4 (36.5)
Reduction at Day 29 (%)	3	55.1 (7.39)	41	62.7 (1.81)	3	63.5 (2.48)	39	59.3 (1.86)
E_{max} (%)	3	56.5 (6.08)	42	64.3 (1.45)	3	63.8 (2.46)	42	60.6 (1.78)
$AUEC_{0-1w}$ (%·days)	3	142.4 (36.81)	40	148.9 (5.73)	3	157.4 (38.70)	42	153.5 (5.96)
$AUEC_{3-4w}$ (%·days)	3	388.2 (59.56)	38	443.9 (10.33)	3	428.3 (71.57)	39	416.5 (10.99)
$AUEC_{0-4w}$ (%·days)	3	1138.2 (122.59)	39	1375.6 (29.90)	3	1403.4 (163.83)	39	1323.2 (27.93)
AUEC (%·days)	3	1910.8 (115.88)	39	2387.3 (458.96)	3	3053.6 (295.75)	40	2106.8 (241.06)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.2.4 and Table 14.2.2.1
AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline over the entire study period; $AUEC_{x-yw}$=AUEC over the interval week x to y; E_{max}=maximum percentage reduction compared with baseline; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous; SE=standard error

2.7.2.3.10.2.2　2002 試験（第 3 相）（中間解析 1）

全体集団について、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回計 4 回投与を 1 サイクルとして繰り返し投与したときの各サイクル（Cycle 1、Cycle 2 及び Cycle 3）での Week 4（Day 29）の総 IgG の試験ベースラインからの減少率を日本人／外国人別（全体集団）に表 2.7.2-20 に示す。また、抗 AChR 抗体陽性集団（全被験者がエフガルチギモド PH20 SC を投与されている）について、各サイクル（Cycle 1、Cycle 2 及び Cycle 3）での Week 4（Day 29）の抗 AChR 抗体の試験ベースラインからの減少率を日本人／外国人別に表 2.7.2-21 に示す。本試験では、全被験者がエフガルチギモド PH20 SC を投与された。外国人と同様、日本人でも試験ベースラインからの総 IgG の減少率及び抗 AChR 抗体の減少率はサイクル間で同程度であり、サイクルを繰り返しても総 IgG 及び抗 AChR 抗体の一貫した減少が認められた。

表 2.7.2-20　日本人／外国人別での総 IgG の試験ベースライン値及び各サイクルでの総 IgG の試験ベースラインからの減少率（全体集団）

	Japanese		Non-Japanese	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Study baseline (µg/mL)	14	8568 (923)	143	8330 (267)
Cycle 1				
Reduction at Week 4 (%)	14	68.9 (1.48)	122	62.9 (0.95)
Cycle 2				
Reduction at baseline (%)	14	18.4 (8.59)	121	20.0 (2.22)
Reduction at Week 4 (%)	8	70.0 (3.10)	86	61.4 (1.09)
Cycle 3				
Reduction at baseline (%)	8	36.8 (10.62)	86	17.8 (3.03)
Reduction at Week 4 (%)	3	71.4 (5.01)	54	57.4 (2.46)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.5.1.1
IgG=immunoglobulin G; n=number of participants for whom the observation was reported; SE=standard error

表 2.7.2-21　日本人／外国人別での抗 AChR 抗体の試験ベースライン値及び各サイクルでの抗 AChR 抗体のベースラインからの減少率（抗 AChR 抗体陽性集団）

	Japanese		Non-Japanese	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Study baseline (nmol/L)	9	16.7 (8.05)	118	61.6 (10.1)
Cycle 1				
Reduction at Week 4 (%)	9	65.3 (3.54)	95	57.6 (2.88)
Cycle 2				
Reduction at baseline (%)	9	4.5 (11.05)	97	13.9 (2.80)
Reduction at Week 4 (%)	5	64.6 (8.99)	69	57.0 (2.70)
Cycle 3				
Reduction at baseline (%)	5	−0.5 (30.49)	69	12.9 (6.50)
Reduction at Week 4 (%)	1	83.4	42	59.8 (2.92)

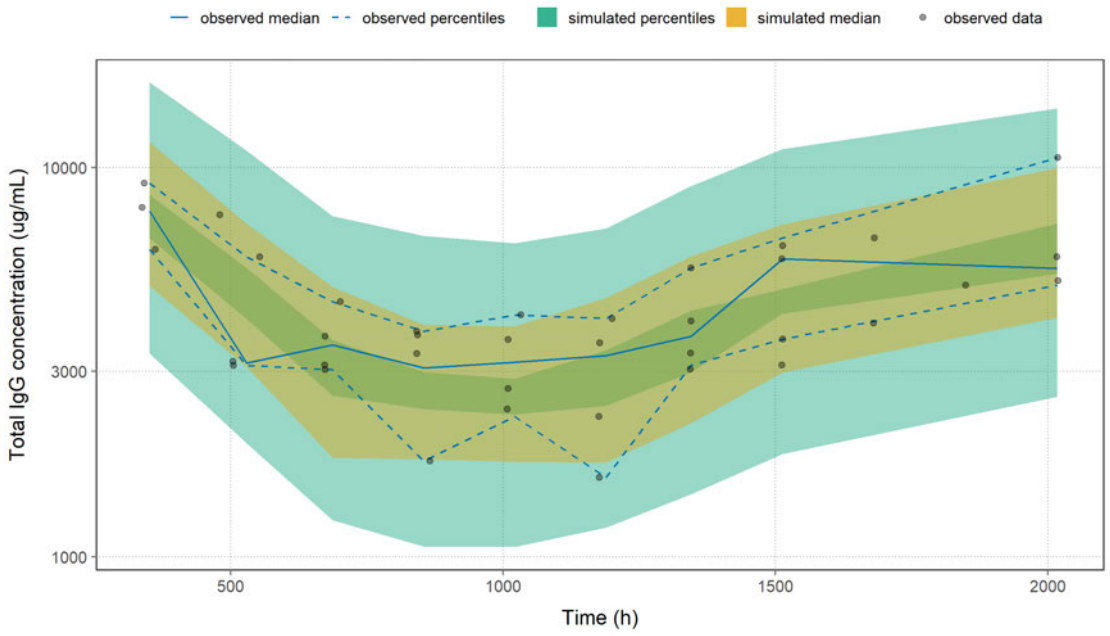
Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.5.2
n=number of participants for whom the observation was reported; SE=standard error

2.7.2.3.10.2.3　母集団 PK/PD 解析

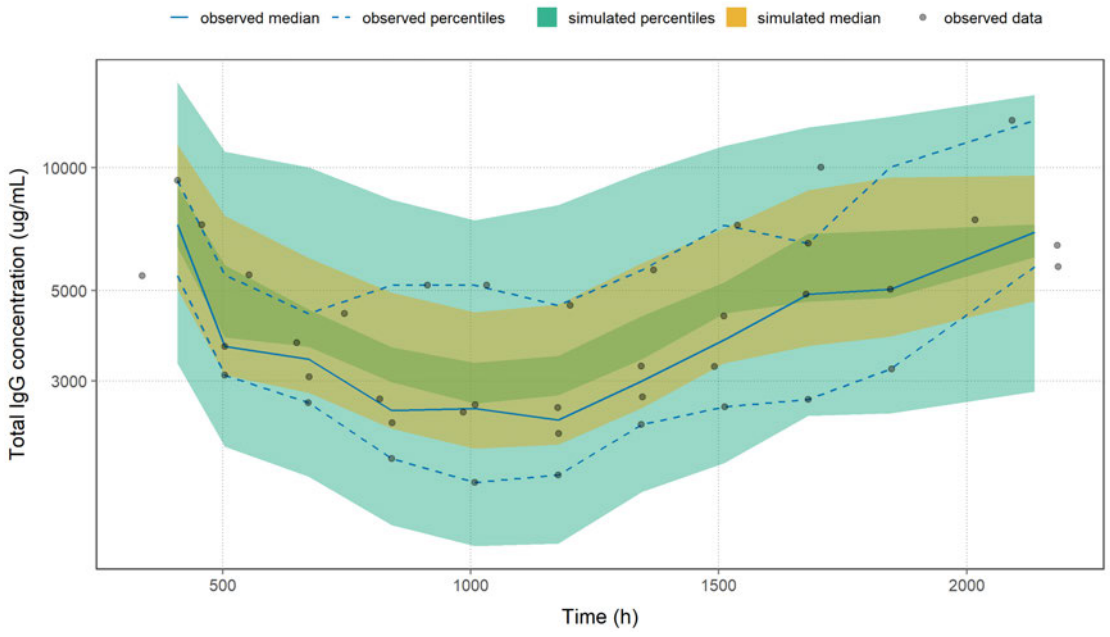
日本を含む国際共同第 3 相試験の 2001 試験のデータに基づく母集団 PK／PD／MG-ADL モデル（2.7.2.3.1）について、日本人被験者での総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度及び MG-ADL 総スコアの推移についての Visual Predictive Check をそれぞれ図 2.7.2-26、図 2.7.2-27 及び図 2.7.2-28 に示す。日本人被験者数が少なく、予測区間が広いものの、全体集団と同様（2.7.2.3.1）に、実測値及びその中央値は、概ねモデルの 80%予測区間の信頼区間内であり、構築した母集団 PK／PD／MG-ADL モデルは日本人の血清中総 IgG 濃度、抗 AChR 抗体濃度、MG-ADL 総スコア及びそれらのばらつきを適切に説明できることを示している。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最終母集団 PK/PD モデルは日本人 gMG 患者の総 IgG、抗 AChR 抗体及び MG-ADL 総スコアの推移についても適切に記述できることが確認された。また、共変量探索の結果、民族は総 IgG パラメータに対する有意な共変量として同定されなかった（2.7.2.3.1）。

図 2.7.2-26　日本人被験者での総 IgG 濃度推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験、全体集団）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg



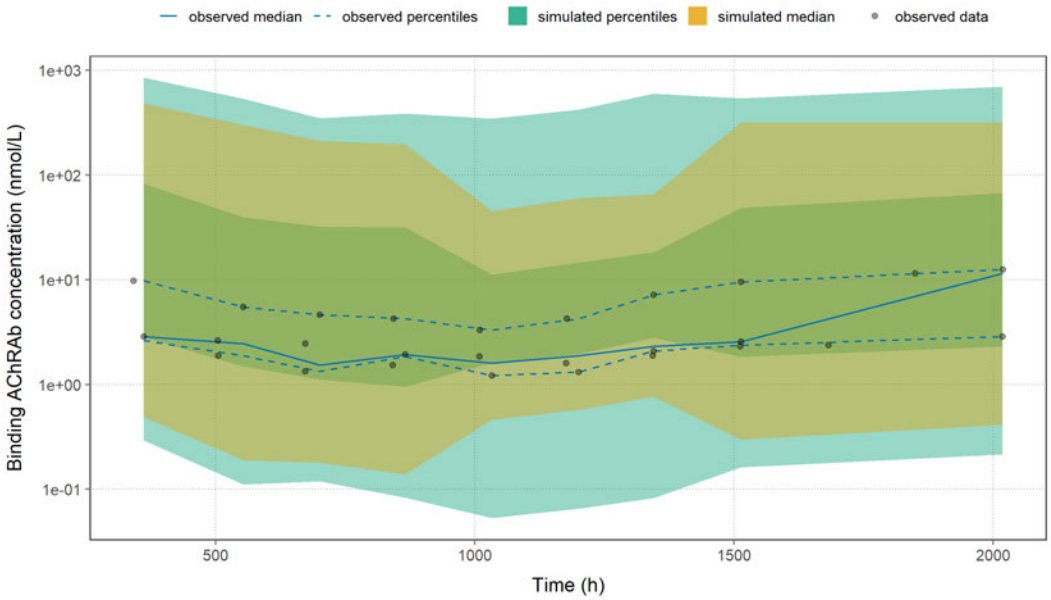
エフガルチギモド IV 10 mg/kg



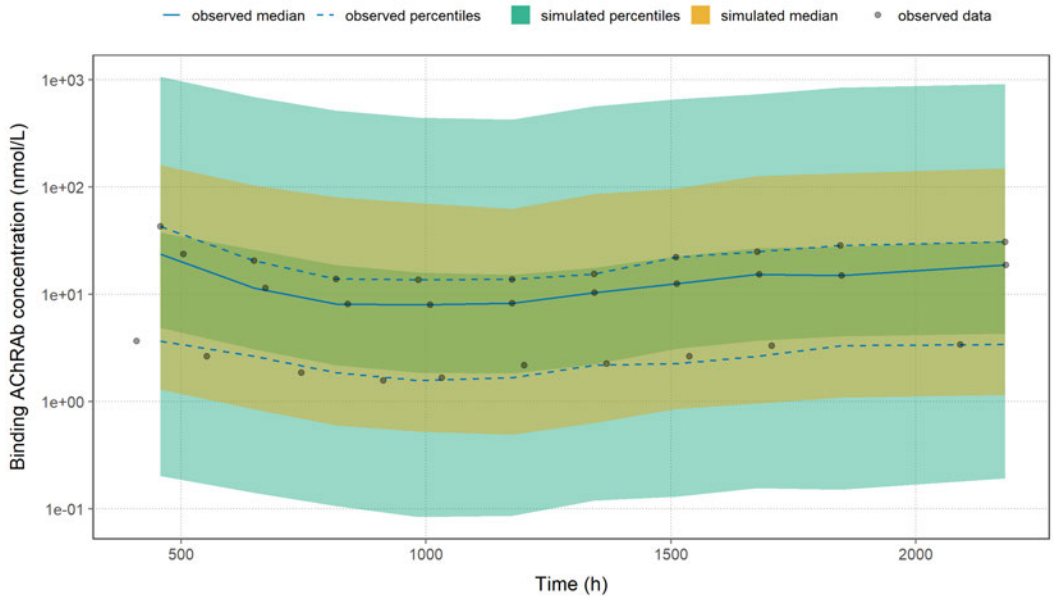
Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.15, Figure 10.2.17
IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Grey dots: observations; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; Green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10^{th} - 90^{th} percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%.

図 2.7.2-27　日本人被験者での抗 AChR 抗体濃度推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験、抗 AChR 抗体陽性集団）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg



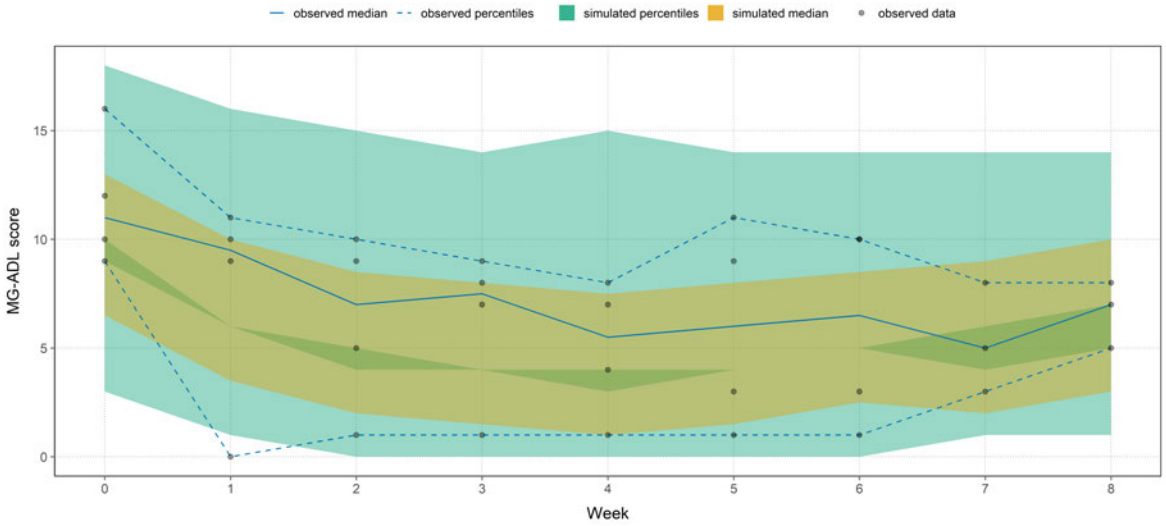
エフガルチギモド IV 10 mg/kg



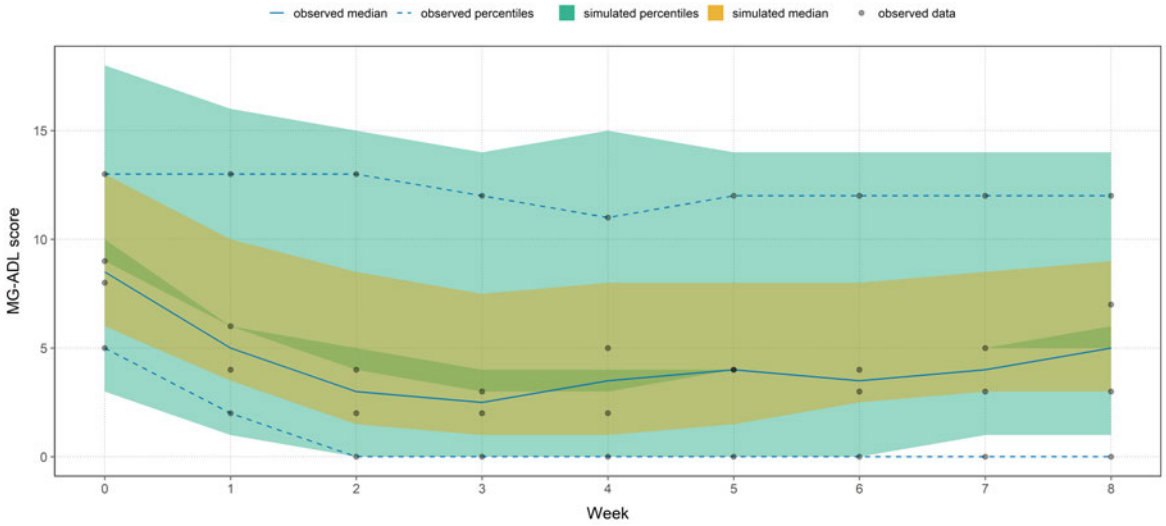
Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.29, Figure 10.2.31
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibodies; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Grey dots: observations; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; Green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10^{th} -90^{th} percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%.

図 2.7.2-28　日本人被験者での MG-ADL 総スコアの推移に対する Visual Predictive Check（2001 試験、全体集団）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg



エフガルチギモド IV 10 mg/kg



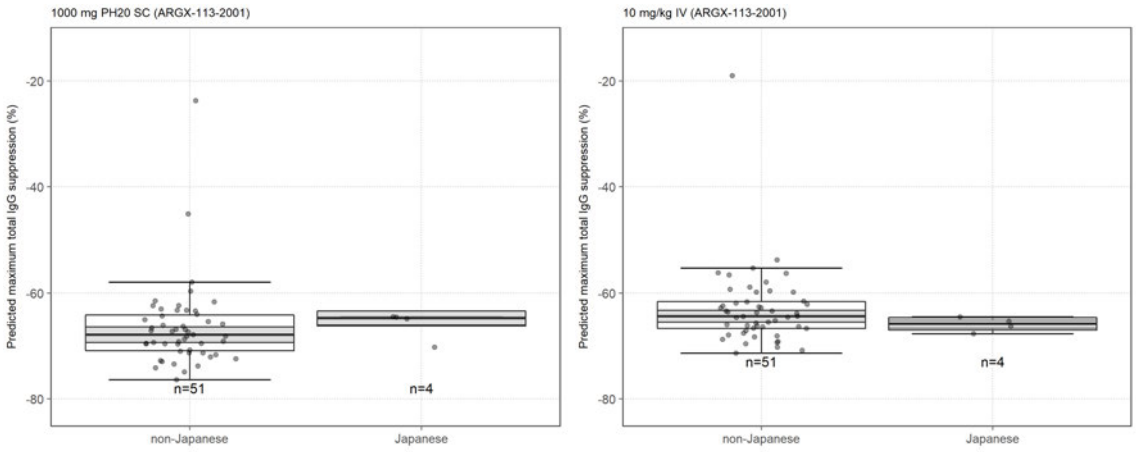
Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.40, Figure 10.2.42
IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SC=subcutaneous
Grey dots: observations; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; Green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 80% (10^{th} -90^{th} percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 90%.

母集団 PK/PD モデルに基づいて、post-hoc 推定値により算出した 2001 試験でのベースラインからの総 IgG の最大変化率、4 回目投与後のベースラインからの総 IgG 変化量の $AUEC_{0\text{-}168h}$ 及びベースラインからの抗 AChR 抗体の最大変化率について、日本人／外国人別でそれぞれ図 2.7.2-29、図 2.7.2-30 及び図 2.7.2-31 に示す。各投与群の日本人被験者数が 4 名と少なく、中央値はわずかに異なるパラメータがあるものの、いずれのパラメータについて

も日本人での個々の値はエフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV ともに外国人のパラメータの範囲に含まれた。

図 2.7.2-29　最終母集団 PK/PD モデルによる post-hoc 推定値に基づく 2001 試験でのベースラインからの総 IgG の最大変化率の日本人と外国人の比較（全体集団）

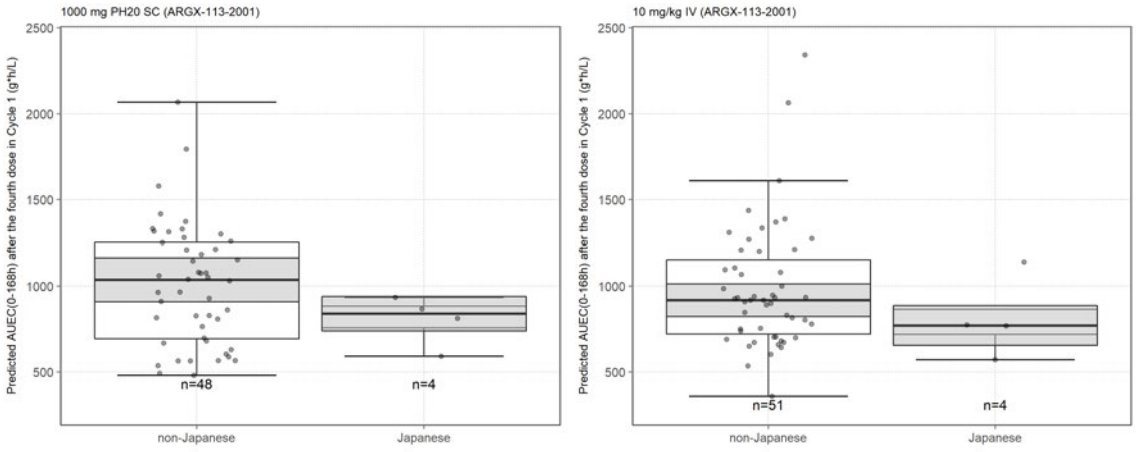
エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg　　*エフガルチギモド IV 10 mg/kg*



Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 PMDA analysis, Figure 10.2.27, Figure 10.2.28
Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 × the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 × interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Grey dots: individual estimates.

図 2.7.2-30　最終母集団 PK/PD モデルによる post-hoc 推定値に基づく 2001 試験での 4 回目投与後のベースラインからの総 IgG 変化量の $AUEC_{0\text{-}168h}$ の日本人と外国人の比較（全体集団）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg　　*エフガルチギモド IV 10 mg/kg*

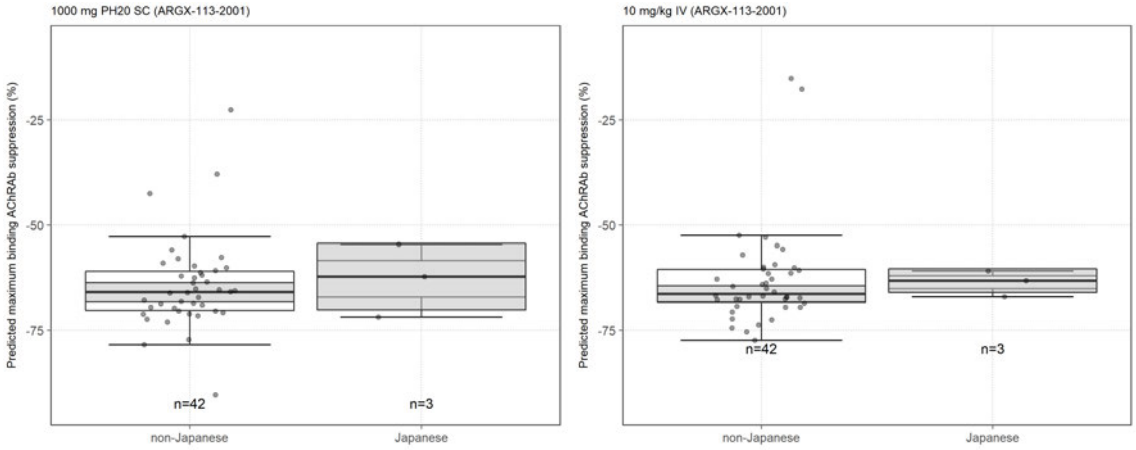


Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.24, Figure 10.2.25
Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 × the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 × interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box:

range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Grey dots: individual estimates.

図 2.7.2-31　最終母集団 PK/PD モデルによる post-hoc 推定値に基づく 2001 試験でのベースラインからの抗 AChR 抗体の最大変化率についての日本人と外国人の比較（抗 AChR 抗体陽性集団）

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg　　*エフガルチギモド IV 10 mg/kg*



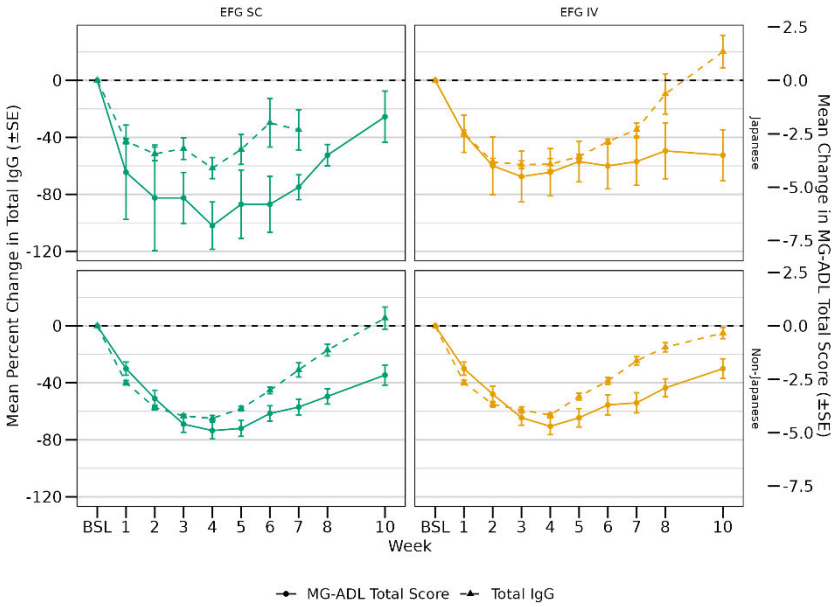
Source: Module 5.3.3.5-5, Population PK/PD report 20 058 Addendum 1, Figure 10.2.38, Figure 10.2.39
Whiskers (Black bars): Range between the lowest observation still within 1.5 × the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 × interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Grey dots: individual estimates.

以上より、2001 試験及び母集団 PK/PD 解析の結果から、エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与したときの薬物動態及び薬力学的作用に日本人と外国人とで明らかな差はないことが確認された。

2.7.2.3.10.3　MG-ADL 総スコアと総 IgG 及び抗 AChR 抗体との関係

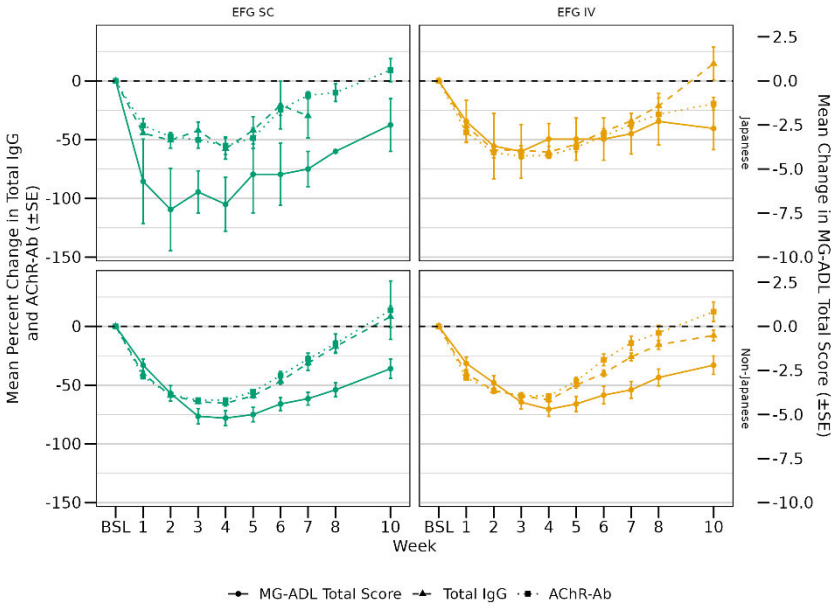
2001 試験での日本人／外国人別のベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量の推移、ベースラインからの総 IgG の変化率の推移及びベースラインからの抗 AChR 抗体の変化率の推移を図 2.7.2-32（全体集団）及び図 2.7.2-33（抗 AChR 抗体陽性集団）に示す。エフガルチギモド IV 群及びエフガルチギモド PH20 SC 群ともに、日本人での MD-ADL 総スコアの平均変化量の推移は、全体集団と同様に総 IgG 変化率の推移及び抗 AChR 抗体変化率の推移と類似しており、日本人でも外国人と同様にエフガルチギモド PH20 SC により総 IgG の減少に応じた臨床効果が期待される。

図 2.7.2-32　日本人（上図）／外国人（下図）別のベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量及びベースラインからの総 IgG の変化率の推移（全体集団）



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.1 and Table 14.2.3.2.1
IgG =immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SE=standard error

図 2.7.2-33　日本人（上図）／外国人（下図）別のベースラインからの MG-ADL 総スコアの変化量、ベースラインからの総 IgG の変化率及びベースラインからの抗 AChR 抗体の変化率の推移（抗 AChR 抗体陽性集団）



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.2, Table 14.2.3.2.2 and Table 14.2.2.4
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; IgG =immunoglobulin G; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SE=standard error

2.7.2.3.10.4　結論

日本を含む国際共同第 3 相試験の 2001 試験での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 の減少率について、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らか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、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び PK/PD 関係は、エフガルチギモド PH20 SC でもエフガルチギモド IV でも、日本人と外国人で差が認められなかったことから、2001 試験で Week 4 での総 IgG 変化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対しても適用可能と判断した（2.7.2.3.10.2.1）。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

エフガルチギモド PH20 SC を投与した健康被験者及び gMG を有する被験者での臨床試験の免疫原性の結果は、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体並びに rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体の発現割合（治験薬投与による陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う陽性の被験者の割合）及び保有割合（ベースラインを含む評価時点のいずれかで陽性の被験者の割合）で説明する。エフガルチギモドに対する ADA／中和抗体又は rHuPH20 に対する抗体／中和抗体が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及ぼす影響を評価した（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）。

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体又は rHuPH20 に対する抗体は、1901 試験及び 1907 試験での健康被験者並びに 2001 試験及び 2002 試験での gMG を有する被験者で、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影響を及ぼさなかった。

gMG を有する被験者を対象とした主要試験である 2001 試験では、エフガルチギモドに対する ADA の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 34.5%、エフガルチギモド IV 群で 20.0%であった。エフガルチギモドに対する中和抗体はいずれの投与群も 3.6%の被験者で検出された。rHuPH20 に対する抗体の発現割合は 5.5%で、rHuPH20 に対する中和抗体は検出されなかった（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI, 5.1.1）。

2001 試験の日本人でのエフガルチギモド PH20 SC 群では、エフガルチギモドに対する ADA 発現割合は 25%（1/4 名）、エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は 25%（1/4

名）で、rHuPH20 に対する抗体は検出されなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.9.1, Table 14.2.9.12, Table 14.2.9.6）。日本人でのエフガルチギモド IV 群では、エフガルチギモドに対する ADA は検出されなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.9.1）。

2001 試験及び 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、エフガルチギモド IV の投与を受けたことがない被験者の統合解析では、エフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体の多くは、Cycle 1 のみで認められ、一過性であった。エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の全サイクルを通しての発現割合はそれぞれ 36.4%及び 3.6%であった。rHuPH20 に対する抗体の発現割合は 14.5%であった。再治療は潜在的な影響に関連するエフガルチギモド PH20 SC の免疫原性のリスクの上昇に寄与しなかった（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI, 5.1.3）。

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の免疫原性プロファイルは、被験者が 1:1 でエフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV にランダム化された 2 つの臨床試験（1907 試験及び 2001 試験）で比較した。エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者でエフガルチギモドに対する ADA の発現割合が高かったものの、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体は、いずれの投与群でも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。エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで中和抗体の発現割合は同じであった。

結論として、エフガルチギモド PH20 SC は免疫原性リスクが低い薬剤と考えられる。このことは、検出されたエフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体が臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示した臨床免疫原性データに加えて、薬剤、患者、疾患及び治療に関連する要因の評価に基づいている。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-22 エフガルチギモドの単回投与時の薬物動態

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(/F) (L/h)**	**V_z(/F) (L)**
ARGX-113-1901	Healthy participants	A single dose of efgartigimod SC comixed with 2 000 U/mL rHuPH20								
		750 mg	8	31.1 (10.7)	35.99 (11.99-95.99)	3859 (1085)	3947 (1071)	74.9 (10.6)	0.204 (0.0576)	21.9 (6.58)
		1250 mg	8	51.4 (10.7)	36.01 (23.99-71.99)	7330 (1676)	7420 (1686)	73.0 (10.3)	0.177 (0.0399)	18.5 (4.21)
		1750 mg	8	78.4 (10.2)	84.00 (36.00-143.99)	11 124 (1326)	11 195 (1335)	63.8 (2.77)	0.158 (0.0189)	14.6 (1.97)
		10 mg/kg	8	25.6 (12.9)	59.99 (35.99-95.99)	3575 (1199)	3632 (1185)	77.6 (6.83)	0.242 (0.0951)	27.3 (11.4)
ARGX-113-1702	Healthy participants	A single dose of efgartigimod IV								
		10 mg/kg	8	206 (55.5)	2.0 (2.0-4.0)	6210 (1050)	6340 (1060)	78.7 (16.9)	0.130 (0.0208)	14.5 (2.57)
		A single dose of efgartigimod SC (without rHuPH20)								
		10 mg/kg	8	19.4 (9.99)	107.60 (71.07-120.18)	3130 (1490)	3260 (1470)	76.3 (14.2)	0.280 (0.139)	32.5 (23.9)

Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.2.8; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Tables 14-13 and 14-14

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(/F)=(apparent) systemic clearance; C_{max}=maximum observed concentration; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; PK=pharmacokinetics; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent elimination half-life; t_{max}=time of C_{max}; V_z(/F)=(apparent) volume of distribution

Note: Arithmetic mean (SD) values are reported, except for t_{max} where median (min-max) is presented.

表 2.7.2-23 エフガルチギモドの反復投与時の薬物動態

Study	Population	Treatment	Study day	Multiple dose PK parameters of efgartigimod							
				C_{trough} (µg/mL)		C_{max} (µg/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-168h} (µg.h/mL)	
				n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Median (min-max)	n	Mean (SD)
ARGX-113-1907	Healthy participants	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV									
		10 mg/kg q7d	1	-	*NA*	27	229 (48.1)	27	1.02 (1.00-1.20)	-	*NA*
			8	27	9.41 (3.33)	27	222 (44.9)	27	1.02 (1.00-1.07)	-	*NA*
			15	27	12.7 (4.64)	27	229 (64.1)	27	1.00 (1.00-1.02)	-	*NA*
			22	27	13.8 (5.43)	26	226 (66.1)	26	1.01 (1.00-4.00)	26	6918 (1388)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC									
		1000 mg q7d	1	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
			8	26	15.5 (4.33)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
			15	23	19.1 (5.25)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
			22	26	19.8 (6.09)	25	50.1 (21.2)	25	48.00 (8.00-96.02)	25	5841 (1506)
ARGX-113-2001	Participants with gMG	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV									
		10 mg/kg q7d	1	-	*NA*	54	199 (62.8)	-	*NA*	-	*NA*
			8	48	16.4 (33.0)	52	215 (63.0)	-	*NA*	-	*NA*
			15	49	14.0 (6.92)	53	211 (75.0)	-	*NA*	-	*NA*
			22	49	15.2 (8.05)	52	206 (59.5)	-	*NA*	-	*NA*
			29	51	14.9 (6.43)	-	*NA*	-	*NA*		*NA*
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC									
		1000 mg q7d	8	43	18.3 (8.05)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
			15	43	21.4 (8.36)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
			22	41	22.5 (9.61)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
			29	49	22.0 (8.12)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
ARGX-113-2002	Participants with gMG[a]	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC									
		1000 mg q7d (Cycle 1)	29	116	21.5 (8.17)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 2)	29	86	20.3 (7.57)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 3)	29	52	21.9 (10.7)	-	*NA*	-	*NA*	-	*NA*
ARGX-113-1702	Healthy Participants	Efgartigimod IV 20 mg/kg on Day 1 and 3, followed by efgartigimod SC 300 mg SC for 8 weeks									
		50-70 kg	57	8	3.25 (0.637)	8	12.4 (2.29)	8	47.40 (24.00-48.45)	-	*NA*
		80-100 kg	57	8	2.71 (1.01)	8	5.78 (2.02)	8	59.34 (8.00-96.07)	-	*NA*
		All	57	16	2.98 (0.864)	16	9.11 (4.02)	16	47.92 (8.00-96.07)	-	*NA*

Source:　Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.2.5; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Table 14-15; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.8.3; Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.4.1

$AUC_{0\text{-}168h}$=area under the concentration-time curve from time zero to 168 hours; C_{max}=maximum observed concentration; C_{trough}=serum concentration observed prior to administration; IV=intravenous; gMG=generalized myasthenia gravis; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; PK=pharmacokinetics; q7d=every 7 days; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; t_{max}=time of C_{max}

[a] Due to limited data in later cycles, only data from first 3 cycles are presented. Data for the total group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod IV 10 mg/kg or efgartigimod PH20 SC 1000 mg in the antecedent studies ARGX-113-2001 or ARGX-113-1705.

表 2.7.2-24　エフガルチギモド単回投与及び反復投与後の総 IgG の減少

Study	Population	Treatment	Total IgG – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1901	Healthy participants	A single dose of efgartigimod SC comixed with rHuPH20							
		750 mg	8	8135 (710)	15	5303 (623)	35.6 (3.18)	716 (88.3)	1008 (252)
		1250 mg	8	8879 (304)	15	4884 (325)	44.7 (3.78)	879 (102)	1346 (202)
		1750 mg	8	9158 (1076)	15	4428 (549)	51.4 (2.09)	1125 (65.3)	1711 (106)
		10 mg/kg	8	9538 (1138)	15	5646 (546)	39.5 (2.47)	775 (87.5)	1127 (191)
ARGX-113-1907	Healthy participants	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	27	8898 (498)	26	2775 (160)	68.6 (0.9)	1381 (21.7)	2654 (118)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	26	8152 (330)	24	2711 (121)	66.5 (1.1)	1340 (31.2)	2927 (107)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	46	9382 (533)	29 (week 4)	3474 (207)	62.5 (1.44)	1321 (31.0)	2561 (131)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	45	9206 (555)	29 (week 4)	3121 (233)	64.9 (2.26)	1359 (30.2)	2556 (206)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	9	7013 (661)	29 (week 4)	2751 (400)	61.5 (2.17)	1269 (35.1)	2165 (195)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	10	6683 (861)	29 (week 4)	2096 (175)	63.7 (3.19)	1210 (97.6)	2593 (235)

Study	Population	Treatment	Total IgG – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-2002	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC[a]							
		1000 mg q7d (Cycle 1)	127	8645 (289)	29 (week 4)	3104 (131)	63.4 (1.04)	*NA*	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 2)	108	6826 (302)	29 (week 4)	3093 (172)	61.9 (1.23)	*NA*	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 3)	76	6511 (372)	29 (week 4)	3337 (252)	60.1 (1.82)	*NA*	*NA*
ARGX-113-2002	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC[a]							
		1000 mg q7d (Cycle 1)	30	7108 (494)	29 (week 4)	2522 (194)	64.0 (1.53)	*NA*	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 2)	28	5275 (382)	29 (week 4)	2471 (252)	63.2 (2.06)	*NA*	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 3)	19	4885 (384)	29 (week 4)	3008 (577)	51.8 (7.89)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[b]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	111	7573 (226)	22 (week 3)	3303 (128)	55.9 (1.15)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	99	7523 (237)	22 (week 3)	3361 (137)	54.2 (1.22)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	90	7666 (303)	22 (week 3)	3575 (186)	52.8 (1.47)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	79	7734 (310)	22 (week 3)	3600 (171)	51.8 (1.35)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	69	7349 (290)	22 (week 3)	3408 (154)	53.0 (1.44)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	60	7143 (334)	22 (week 3)	3541 (236)	48.1 (2.88)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	40	7058 (375)	22 (week 3)	3481 (259)	50.3 (2.68)	*NA*	*NA*

Study	Population	Treatment	Total IgG – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[b]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	34	7029 (316)	22 (week 3)	2751 (143)	60.3 (1.76)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	32	6807 (420)	22 (week 3)	2793 (181)	58.2 (2.00)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	28	6718 (434)	22 (week 3)	2721 (159)	56.6 (2.33)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	23	6057 (440)	22 (week 3)	2952 (171)	50.2 (3.02)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	18	6229 (349)	22 (week 3)	2891 (211)	52.3 (3.39)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	14	5874 (488)	22 (week 3)	2898 (342)	50.9 (3.62)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	12	5829 (486)	22 (week 3)	3040 (277)	50.5 (4.30)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1702	Healthy participants	A single dose of efgartigimod IV							
		10 mg/kg	8	11511 (1511)	9	6496 (990)	44.6 (2.46)	*NA*	*NA*
		A single dose of efgartigimod SC							
		10 mg/kg	8	12425 (810)	15	8078 (751)	35.3 (3.45)	*NA*	*NA*
		Efgartigimod IV 20 mg/kg on Day 1 and 3, followed by efgartigimod SC 300 mg SC for 8 weeks							
		50-70 kg	8	12723 (1248)	57	5226 (496)	58.5 (2.70)	*NA*	*NA*
		80-100 kg	8	9933 (370)	57	5365 (234)	46.0 (1.04)	*NA*	*NA*
		All	16	11328 (725)	57	5296 (265)	52.1 (2.10)	*NA*	*NA*

Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Tables 14.3.1 and 14.3.4; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Tables 14-3 and 14-4; Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 14.3.1, 14.3.2 and 14.3.5; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.2 and 14.2.1.2.2; Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.5.1.3; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.2.3.2.1.

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; q7d=every 7 days; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; 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 (except for study ARGX-113-2002, change to study baseline is presented).

[a] Due to limited data in later cycles, only data from first 3 cycles are presented. Data for the total group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod IV 10 mg/kg or efgartigimod PH20 SC 1000 mg in the antecedent studies ARGX-113-2001 or ARGX-113-1705.

[b] Due to limited data in later cycles, only data from first 7 cycles are presented. Data for the total efgartigimod group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod or placebo in the preceding study ARGX-113-1704.

表 2.7.2-25　gMG を有する被験者でのエフガルチギモドの反復投与後の抗 AChR 抗体の減少

Study	Population	Treatment	AChR-Ab – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (nmol/L)	Study day	Level (nmol/L)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0\text{-}4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	46	74.8 (34.2)	29 (week 4)	16.7 (4.19)	59.6 (1.74)	1329 (27.9)	2173 (228)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	45	48.2 (15.9)	29 (week 4)	17.3 (5.32)	62.2 (1.76)	1359 (30.2)	2353 (426)
ARGX-113-2002	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC[a]							
		1000 mg q7d (Cycle 1)	127	58.4 (9.50)	29 (week 4)	22.6 (3.79)	58.3 (2.65)	*NA*	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 2)	108	53.6 (10.3)	29 (week 4)	22.0 (4.55)	57.5 (2.59)	*NA*	*NA*
		1000 mg q7d (Cycle 3)	76	44.1 (8.20)	29 (week 4)	21.9 (4.69)	60.3 (2.90)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[b]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	110	68.1 (12.6)	22 (week 3)	30.9 (5.67)	56.1 (1.43)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	99	70.9 (13.8)	22 (week 3)	30.0 (6.12)	57.4 (1.29)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	90	73.7 (14.7)	22 (week 3)	30.3 (6.21)	55.7 (1.47)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	79	69.4 (14.4)	22 (week 3)	33.9 (7.68)	54.4 (1.57)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	68	73.1 (16.6)	22 (week 3)	28.7 (6.94)	51.3 (2.26)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	60	69.3 (16.2)	22 (week 3)	32.4 (10.3)	47.4 (2.88)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	39	52.0 (14.7)	22 (week 3)	29.1 (13.7)	48.3 (2.55)	*NA*	*NA*

Source:　Module 5.3.5.3-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.2.1 and 14.2.2.4; Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.5.2; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.2.3.3.2.
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; 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 (except for study ARGX-113-2002, change to study baseline is presented).
[a] Due to limited data in later cycles, only data from first 3 cycles are presented. Data for the total group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod IV 10 mg/kg or efgartigimod PH20 SC 1000 mg in the antecedent studies ARGX-113-2001 or ARGX-113-1705
[b] Due to limited data in later cycles, only data from first 7 cycles are presented. Data for the total efgartigimod group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod or placebo in the preceding study ARGX-113-1704.

表 2.7.2-26 エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG1 の減少

Study	Population	Treatment	Total IgG1 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1901	Healthy participants	A single dose of efgartigimod SC comixed with rHuPH20							
		750 mg	8	6701 (759)	11	4061 (598)	40.3 (2.37)	783 (114)	945 (336)
		1250 mg	8	7645 (406)	15	3819 (392)	50.7 (3.15)	1059 (63.4)	1527 (141)
		1750 mg	8	7289 (739)	15	3185 (412)	57.0 (1.80)	1208 (168)	1687 (99.5)
		10 mg/kg	8	7353 (709)	11	4504 (439)	38.6 (2.19)	794 (65.0)	993 (90.8)
ARGX-113-1907	Healthy participants	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	26	6579 (356)	24	1739 (136)	72.9 (1.4)	1490 (39.9)	3003 (165)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	25	6104 (346)	27	1651 (119)	72.7 (1.4)	1437 (38.0)	3258 (123)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	36	4322 (326)	29 (week 4)	1344 (118)	64.3 (4.34)	1339 (119)	2117 (635)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	41	3844 (380)	29 (week 4)	1222 (116)	54.4 (8.40)	1170 (230)	1086 (1079)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	8	2860 (295)	29 (week 4)	1211 (207)	62.7 (2.82)	1389 (59.4)	2602 (296)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	8	2199 (485)	29 (week 4)	868 (70.5)	-161 (228)[a]	4532 (5826) [a]	3117 (296) [a]

Study	Population	Treatment	Total IgG1 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction			$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %		
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[b]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	74[c]	7146 (285)	22 (week3)	2184 (84.0)	68.4 (1.12)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	99	5408 (186)	22 (week3)	2250 (93.5)	57.0 (1.27)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	90	5504 (241)	22 (week3)	2458 (157)	53.9 (2.25)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	79	5525 (252)	22 (week3)	2247 (115)	57.4 (1.37)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	69	5252 (232)	22 (week3)	2365 (138)	54.9 (1.72)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	60	5157 (285)	22 (week3)	2293 (152)	51.6 (2.89)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	40	4824 (223)	22 (week3)	2339 (194)	52.0 (2.12)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[b]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	28[c]	6525 (384)	22 (week 3)	1860 (108)	70.1 (2.35)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	32	4944 (282)	22 (week3)	1864 (133)	61.4 (2.00)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	28	5210 (471)	22 (week3)	1796 (107)	60.7 (2.04)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	23	4467 (329)	22 (week3)	1892 (102)	55.7 (2.93)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	18	4583 (295)	22 (week3)	1783 (98.5)	58.3 (2.08)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	14	4086 (334)	22 (week3)	2011 (254)	48.8 (4.52)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	12	4255 (438)	22 (week3)	1971 (269)	48.7 (6.24)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1702	Healthy participants	A single dose of efgartigimod IV							
		10 mg/kg	8	6619 (761)	9	3555 (490)	47.3 (2.78)	*NA*	*NA*
		A single dose of efgartigimod SC							
		10 mg/kg	8	7565 (545)	15	4935 (407)	34.8 (1.90)	*NA*	*NA*
		Efgartigimod IV 20 mg/kg on Day 1 and 3, followed by efgartigimod SC 300 mg SC for 8 weeks							
		50-70 kg	8	6493 (656)	57	2608 (209)	59.3 (1.56)	*NA*	*NA*
		80-100 kg	8	5734 (236)	57	2965 (138)	48.3 (1.18)	*NA*	*NA*
		All	16	6113 (351)	57	2786 (129)	53.8 (1.71)	*NA*	*NA*

Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Tables 14.3.1 and 14.3.4; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Tables 14-3 and 14-4; Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 14.3.1, 14.3.2 and 14.3.5; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.2 and 14.2.1.2.2; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.2.3.2.1.

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; q7d=every 7 days; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; 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] The arithmetic mean percent change from baseline and AUECs of IgG1 was impacted by deviating levels. Median (Q1, Q3) values were 67.3% (48.9%, 74.5%) for percent change from baseline and 1366 (690, 1447) %.day for $AUEC_{0\text{-}4w}$ and 3268 (2992, 3257) for AUEC.

[b] Due to limited data in later cycles, only data from first 7 cycles are presented. Data for the total efgartigimod group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod or placebo in the preceding study ARGX-113-1704.

[c] Due to technical issue with the IgG1 assay, several samples from ARGX-113-1704 could not be assessed. These values were missing for the calculation of the ARGX-113-1705 baseline (gMG IV submission Module 5.3.1.4, CP185288, Section 11).

表 2.7.2-27　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG2 の減少

Study	Population	Treatment	Total IgG2 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0\text{-}4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1901	Healthy participants	A single dose of efgartigimod SC comixed with rHuPH20							
		750 mg	8	5113 (587)	15	3530 (365)	30.3 (2.12)	625 (65.1)	994 (175)
		1250 mg	8	4019 (537)	15	2633 (479)	37.3 (4.14)	723 (56.1)	1029 (153)
		1750 mg	8	5380 (487)	15	3106 (287)	42.3 (1.31)	876 (56.8)	1394 (145)
		10 mg/kg	8	5374 (536)	11	4033 (418)	25.0 (2.58)	482 (59.8)	683 (109)
ARGX-113-1907	Healthy participants	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	26	4772 (325)	24	1630 (146)	65.3 (1.8)	1259 (42.5)	2930 (158)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	25	4312 (238)	27	1511 (91)	64.3 (1.8)	1203 (43.3)	3119 (160)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	36	1343 (86.6)	29 (week 4)	470 (26.1)	59.3 (4.53)	1125 (116)	2474 (341)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	41	1269 (96.2)	29 (week 4)	448 (29.9)	54.1 (7.59)	1121 (129)	2289 (386)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	8	1359 (191)	29 (week 4)	516 (77.0)	59.8 (1.67)	1246 (73.5)	2801 (299)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	8	1229 (315)	29 (week 4)	402 (74.6)	67.4 (6.68)	1144 (194)	2077 (1171)

Study	Population	Treatment	Total IgG2 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive) [a]	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[a]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	111	4085 (170)	22 (week 3)	1968 (76.0)	48.6 (1.85)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	99	3791 (132)	22 (week 3)	1972 (77.4)	47.1 (1.42)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	90	3735 (157)	22 (week 3)	2063 (105)	45.1 (1.75)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	79	3635 (148)	22 (week 3)	1969 (88.3)	44.5 (1.62)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	69	3602 (168)	22 (week 3)	1921 (104)	46.6 (1.82)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	60	3371 (165)	22 (week 3)	1971 (126)	39.7 (2.57)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	40	3322 (215)	22 (week 3)	2046 (191)	40.7 (2.67)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative) [a]	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[a]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	34	4242 (412)	22 (week 3)	1848 (163)	53.6 (2.67)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	32	3406 (272)	22 (week 3)	1647 (148)	51.1 (2.20)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	28	3539 (319)	22 (week 3)	1705 (161)	46.8 (3.28)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	23	3093 (312)	22 (week 3)	1640 (221)	45.1 (4.18)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	18	3097 (373)	22 (week 3)	1642 (230)	49.0 (3.42)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	14	3001 (394)	22 (week 3)	1804 (280)	41.9 (4.30)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	12	2868 (444)	22 (week 3)	2062 (553)	35.7 (9.89)	*NA*	*NA*

Study	Population	Treatment	Total IgG2 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1702	Healthy participants	A single dose of efgartigimod IV							
		10 mg/kg	8	7609 (825)	15	4579 (522)	39.2 (3.44)	*NA*	*NA*
		A single dose of efgartigimod SC							
		10 mg/kg	8	6931 (1076)	15	4793 (773)	29.9 (3.24)	*NA*	*NA*
		Efgartigimod IV 20 mg/kg on Day 1 and 3, followed by efgartigimod SC 300 mg SC for 8 weeks							
		50-70 kg	8	7028 (907)	57	2515 (269)	63.3 (1.62)	*NA*	*NA*
		80-100 kg	8	7585 (602)	57	3279 (300)	56.8 (1.60)	*NA*	*NA*
		All	16	7306 (531)	57	2897 (218)	60.1 (1.38)	*NA*	*NA*

Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Tables 14.3.1 and 14.3.4; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Tables 14-3 and 14-4; Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 14.3.1, 14.3.2 and 14.3.5; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.2 and 14.2.1.2.2; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.2.3.2.1.

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; q7d=every 7 days; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; 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] Due to limited data in later cycles, only data from first 7 cycles are presented. Data for the total efgartigimod group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod or placebo in the preceding study ARGX-113-1704.

表 2.7.2-28　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG3 の減少

Study	Population	Treatment	Total IgG3 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1901	Healthy participants	A single dose of efgartigimod SC comixed with rHuPH20							
		750 mg	8	830 (135)	9	476 (95.5)	44.0 (2.40)	690 (236)	473 (612)
		1250 mg	8	610 (54.4)	11	287 (38.9)	54.0 (2.51)	1086 (44.1)	1278 (109)
		1750 mg	8	775 (61.9)	9	301 (25.5)	61.0 (1.20)	1225 (50.2)	1420 (167)
		10 mg/kg	8	672 (141)	11	372 (70.7)	43.7 (2.51)	820 (71.9)	814 (110)
ARGX-113-1907	Healthy participants	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	26	475 (41)	24	127 (15)	73.1 (1.8)	1562 (37.9)	2646 (187)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	25	488 (41)	24	135 (14)	74.1 (1.1)	1567 (36.6)	3054 (167)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	36	589 (46.5)	29 (week 4)	202 (17.4)	67.0 (2.79)	1477 (58.5)	2652 (212)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	41	550 (52.3)	29 (week 4)	179 (24.8)	60.9 (6.18)	1520 (47.3)	2053 (511)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	8	501 (132)	29 (week 4)	192 (73.7)	60.4 (1.55)	1421 (55.7)	2047 (465)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	8	323 (73.5)	29 (week 4)	125 (19.2)	66.7 (3.39)	1322 (112)	703 (1865)

Study	Population	Treatment	Total IgG3 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction			$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %		
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive) [a]	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	111	563 (25.4)	22 (week 3)	180 (8.47)	66.7 (1.09)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	99	482 (24.0)	22 (week 3)	182 (10.1)	60.4 (1.06)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	90	492 (29.4)	22 (week 3)	205 (16.5)	57.8 (2.35)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	79	476 (26.1)	22 (week 3)	184 (12.4)	60.5 (1.34)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	69	454 (25.4)	22 (week 3)	193 (13.8)	56.5 (3.22)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	60	437 (25.1)	22 (week 3)	185 (14.4)	55.9 (2.23)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	40	423 (25.2)	22 (week 3)	214 (37.0)	49.5 (8.24)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative) [a]	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	34	459 (62.7)	22 (week 3)	136 (18.7)	69.8 (2.10)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	31	397 (54.7)	22 (week 3)	138 (25.2)	64.8 (2.14)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	27	357 (39.9)	22 (week 3)	116 (14.7)	63.9 (1.94)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	22	298 (30.5)	22 (week 3)	121 (15.9)	61.0 (2.70)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	17	313 (35.0)	22 (week 3)	122 (12.8)	63.2 (1.56)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	13	321 (36.9)	22 (week 3)	166 (26.3)	50.3 (4.89)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	11	366 (36.9)	22 (week 3)	152 (17.0)	58.8 (3.75)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1702	Healthy participants	A single dose of efgartigimod IV							
		10 mg/kg	8	547 (104)	9	240 (41.7)	54.7 (2.38)	*NA*	*NA*
		A single dose of efgartigimod SC							
		10 mg/kg	8	572 (100)	9	350 (51.9)	37.4 (1.76)	*NA*	*NA*
		Efgartigimod IV 20 mg/kg on Day 1 and 3, followed by efgartigimod SC 300 mg SC for 8 weeks							
		50-70 kg	8	561 (100)	57	260 (41.9)	52.7 (0.973)	*NA*	*NA*
		80-100 kg	8	710 (62.1)	57	406 (35.9)	42.7 (1.39)	*NA*	*NA*
		All	16	636 (60.0)	57	333 (32.7)	47.7 (1.53)	*NA*	*NA*

Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Tables 14.3.1 and 14.3.4; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Tables 14-3 and 14-4; Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 14.3.1, 14.3.2 and 14.3.5; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.2 and 14.2.1.2.2; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.2.3.2.1.

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; q7d=every 7 days; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; 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] Due to limited data in later cycles, only data from first 7 cycles are presented. Data for the total efgartigimod group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod or placebo in the preceding study ARGX-113-1704.

表 2.7.2-29　エフガルチギモドの単回及び反復投与後の IgG4 の減少

Study	Population	Treatment	Total IgG4 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1901	Healthy participants	A single dose of efgartigimod SC comixed with rHuPH20							
		750 mg	8	311 (101)	11	232 (85.9)	29.1 (2.55)	524 (84.6)	463 (253)
		1250 mg	8	846 (279)	15	542 (182)	35.8 (1.70)	697 (33.4)	972 (92.7)
		1750 mg	8	357 (105)	15	197 (56.9)	41.4 (4.07)	798 (97.2)	988 (130)
		10 mg/kg	8	337 (106)	11	255 (79.9)	25.1 (2.51)	427 (70.7)	294 (89.9)
ARGX-113-1907	Healthy participants	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	26	627 (112)	24	219 (28)	58.5 (2.0)	1138 (46.8)	2043 (228)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	25	485 (93)	27	198 (46)	60.3 (2.1)	1148 (43.7)	2288 (177)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	36	251 (39.5)	29 (week 4)	106 (16.0)	55.8 (3.57)	1215 (61.4)	1853 (355)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	41	290 (54.7)	29 (week 4)	114 (18.9)	44.8 (7.43)	1121 (68.1)	749 (841)
ARGX-113-2001	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d	8	142 (57.3)	29 (week 4)	101 (28.6)	48.4 (3.90)	1092 (73.8)	1515 (521)
		A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod PH20 SC							
		1000 mg q7d	8	232 (88.2)	29 (week 4)	100 (37.0)	45.9 (5.53)	818 (148)	1683 (251)
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seropositive) [a]	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	109	432 (35.7)	22 (week 3)	188 (15.7)	52.7 (1.92)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	96	401 (34.9)	22 (week 3)	217 (18.0)	45.0 (1.42)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	89	422 (42.4)	22 (week 3)	230 (22.5)	42.3 (3.03)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	77	428 (38.9)	22 (week 3)	220 (21.8)	47.0 (1.73)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	66	382 (38.0)	22 (week 3)	235 (35.3)	42.2 (4.18)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	55	362 (40.0)	22 (week 3)	237 (30.0)	38.3 (3.40)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	37	343 (46.6)	22 (week 3)	309 (67.8)	26.1 (13.9)	*NA*	*NA*

Study	Population	Treatment	Total IgG4 – mean (SE)						
			Baseline		Maximal mean reduction				
			n	Level (µg/mL)	Study day	Level (µg/mL)	Reduction from baseline %	$AUEC_{0-4w}$ (%.day)	AUEC (%.day)
ARGX-113-1705	Participants with gMG (AChR-Ab seronegative)	A cycle of 4 weekly administrations of efgartigimod IV[a]							
		10 mg/kg q7d (Cycle 1)	34	288 (33.1)	22 (week 3)	95.5 (13.3)	58.2 (2.91)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 2)	32	231 (41.2)	22 (week 3)	104 (17.7)	49.7 (2.75)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 3)	28	211 (39.4)	22 (week 3)	88.7 (15.5)	49.0 (2.72)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 4)	23	170 (26.3)	22 (week 3)	93.2 (15.9)	46.3 (3.65)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 5)	18	154 (29.5)	22 (week 3)	76.0 (12.7)	48.3 (2.80)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 6)	13	179 (31.2)	22 (week 3)	106 (19.3)	38.5 (4.50)	*NA*	*NA*
		10 mg/kg q7d (Cycle 7)	12	165 (30.5)	22 (week 3)	107 (21.2)	49.7 (5.68)	*NA*	*NA*
ARGX-113-1702	Healthy participants	A single dose of efgartigimod IV							
		10 mg/kg	8	736 (131)	9	449 (75.8)	37.5 (2.83)	*NA*	*NA*
		A single dose of efgartigimod SC							
		10 mg/kg	8	748 (206)	9	584 (160)	22.8 (2.05)	*NA*	*NA*
		Efgartigimod IV 20 mg/kg on Day 1 and 3, followed by efgartigimod SC 300 mg SC for 8 weeks							
		50-70 kg	8	747 (268)	57	371 (122)	46.9 (1.59)	*NA*	*NA*
		80-100 kg	8	585 (158)	57	374 (83.4)	32.3 (5.88)	*NA*	*NA*
		All	16	666 (152)	57	373 (71.5)	39.6 (3.50)	*NA*	*NA*

Source: Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Tables 14.3.1 and 14.3.4; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Tables 14-3 and 14-4; Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 14.3.1, 14.3.2 and 14.3.5; Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.2.1.5.2 and 14.2.1.2.2; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.2.3.2.1.

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve for percentage reduction compared with baseline; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobin G; IV=intravenous; n=number of subjects for whom the observation was reported; NA=not applicable; q7d=every 7 days; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; 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] Due to limited data in later cycles, only data from first 7 cycles are presented. Data for the total efgartigimod group are shown, ie, the combination of participants who received efgartigimod or placebo in the preceding study ARGX-113-1704.

2.7.2.6　参考文献

Behin A, 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.

Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2014;15(3):343-352.

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

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.

Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, et al. Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5(5):e190339.

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

Kawai N, Chuang-Stein C, Komiyama O, et al. An approach to rationalize partitioning sample size into individual regions in a multiregional trial. Drug Information Journal. 2008;42,139-147.

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 Pharmacol. 2019;59(5):702-716.

Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. Drug Deliv. 2019;26(1):98-106.

Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(5):e370-e380.

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.

Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22(1):85-97.