目次

2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　緒言 7
2.7.3.1.2　ブリッジング戦略 7
2.7.3.1.3　エフガルチギモド PH20 SC の gMG 患者に対する有効性を評価した臨床試験の概要 8
2.7.3.1.4　試験デザインに関する考察 15
2.7.3.1.5　有効性の評価及び指標 16
2.7.3.1.5.1　有効性を示すための評価項目 17
2.7.3.1.6　統合解析の方法 18
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1　2001 試験（第 3 相試験：エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV） 19
2.7.3.2.1.1　試験対象集団 19
2.7.3.2.1.2　有効性の結果 20
2.7.3.2.1.3　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与／介護者支援投与 27
2.7.3.2.2　1704 試験（第 3 相試験：エフガルチギモド IV 又はプラセボ） 28
2.7.3.2.3　2002 試験（補足試験：2001 試験及び 1705 試験の非盲検継続投与第 3 相試験）中間解析 1 28
2.7.3.2.3.1　試験対象集団 28
2.7.3.2.3.2　有効性の結果 29
2.7.3.2.3.3　QOL の評価 32
2.7.3.2.3.4　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与の実施可能性 32
2.7.3.2.3.5　エフガルチギモド PH20 SC に対する選好と満足度 36
2.7.3.2.4　1705 試験（補足試験：1704 試験の非盲検継続投与第 3 相試験） 37
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.3.3.1　試験対象集団 37
2.7.3.3.1.1　SC Pooling Block 37
2.7.3.3.1.2　IV Pooling Block 38
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 38
2.7.3.3.2.1　臨床エンドポイントのための薬力学的マーカーとしての総 IgG 39
2.7.3.3.2.2　臨床エンドポイントのための薬力学的マーカーとしての抗 AChR 抗体 43
2.7.3.3.2.3　非劣性マージン 43
2.7.3.3.2.4　エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の臨床的有効性の試験間の比較 48
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 52
2.7.3.3.3.1　部分集団での有効性の結果 52
2.7.3.3.3.2　日本人集団の結果 54
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 69

2.7.3.5.1　2002 試験の中間解析 2 70
2.7.3.6　付録 73
2.7.3.7　参考文献 91

表目次

表 2.7.3-1　エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の gMG 患者に対する有効性を裏付ける第 3 相試験の概要 11
表 2.7.3-2　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験 23
表 2.7.3-3　MG-ADL レスポンダーの割合：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験 23
表 2.7.3-4　QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（報告値を用いた解析）：抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験 25
表 2.7.3-5　QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（補完値を用いた解析）：抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験 26
表 2.7.3-6　QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験 27
表 2.7.3-7　QMG レスポンダーの割合（補完値を用いた解析）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験 27
表 2.7.3-8　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2002 試験 IA1（SAF） 31
表 2.7.3-9　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：投与方法グループ別－2002 試験 IA1（SAF） 34
表 2.7.3-10　MG-ADL レスポンダーの割合に対する治療効果－1704 試験（mITT 集団） 40
表 2.7.3-11　総 IgG 減少率の AUEC に対する治療効果－1704 試験（mITT 集団） 40
表 2.7.3-12　総 IgG 減少率の AUEC と MG-ADL レスポンダーの割合との関係－1704 試験（mITT 集団） 41
表 2.7.3-13　総 IgG 減少率の AUEC で条件付けした場合の MG-ADL レスポンダーの割合に対する治療効果－1704 試験（mITT 集団） 42
表 2.7.3-14　総 IgG 減少率の AUEC によって説明される治療効果の割合－1704 試験（mITT 集団） 43
表 2.7.3-15　総 IgG 減少率の平均 AUEC が 10%小さい場合（非劣性マージン 10%）の MG-ADL レスポンダーの予測確率－1704 試験 45
表 2.7.3-16　エフガルチギモド投与後のベースラインから Week 4 までの総 IgG 減少率の AUEC の四分位範囲別の MG-ADL レスポンダーの割合－1704 試験及び 2001 試験 46
表 2.7.3-17　エフガルチギモド投与後のベースラインから Week 4 までの抗 AChR 抗体減少率の AUEC の四分位範囲別の MG-ADL レスポンダーの割合－1704 試験及び 2001 試験 47

表 2.7.3-18　MG-ADL レスポンダーの割合－1704 試験及び 2001 試験.....49
表 2.7.3-19　QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）－1704 試験及び 2001 試験51
表 2.7.3-20　MG-QoL15r スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2002 試験 IA1（SAF）.....54
表 2.7.3-21　被験者の内訳：日本人／外国人別－2001 試験（SAF）.....55
表 2.7.3-22　人口統計学的特性：日本人／外国人別－2001 試験（SAF）.....56
表 2.7.3-23　ベースラインの疾患特性：日本人／外国人別－2001 試験（SAF）.....57
表 2.7.3-24　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移：日本人／外国人別－2001 試験（ITT 集団）.....59
表 2.7.3-25　MG-ADL レスポンダーの割合：日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2001 試験（ITT 集団）.....59
表 2.7.3-26　QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（報告値を用いた解析）：日本人／外国人別－2001 試験（ITT 集団）.....60
表 2.7.3-27　QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（補完値を用いた解析）：日本人／外国人別－2001 試験（ITT 集団）.....60
表 2.7.3-28　QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）：日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2001 試験（ITT 集団）.....61
表 2.7.3-29　QMG レスポンダーの割合（補完値を用いた解析）：日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2001 試験（ITT 集団）.....61
表 2.7.3-30　被験者の内訳：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）.....63
表 2.7.3-31　人口統計学的特性：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）.....64
表 2.7.3-32　ベースラインの疾患特性：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）.....65
表 2.7.3-33　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最初の 3 サイクル）：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）.....66
表 2.7.3-34　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与及び介護者支援投与の実施状況：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）.....68
表 2.7.3-35　gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を裏付ける臨床試験の概要.....73
表 2.7.3-36　gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を裏付ける臨床試験の結果.....78

図目次

図 2.7.3-1　gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの第 3 相試験 8
図 2.7.3-2　総 IgG（感度分析）及び抗 AChR 抗体のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（mITT 集団）と MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（ITT 集団）－2001 試験 22
図 2.7.3-3　QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（報告値を用いた解析）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団（ITT 集団）－2001 試験 25
図 2.7.3-4　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（最初の 4 サイクル）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団－2002 試験 IA1（SAF）.....30

図 2.7.3-5　MG-ADL 総スコアの平均実測値の推移：全体集団、投与方法グループ別－2002 試験 IA1（SAF）.....35
図 2.7.3-6　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移：全体集団、投与方法グループ別－2002 試験 IA1（SAF）.....36
図 2.7.3-7　代替エンドポイントの評価を確立する因果 Pathway.....39
図 2.7.3-8　全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合－2001 試験及び 1704 試験.....49

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
AChR-Ab	anti-acetylcholine receptor antibody	抗 AChR 抗体
ADA	antidrug antibodies	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ARGX-113	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
AUEC	area under the effect curve	効果－時間曲線下面積
BMI	body mass index	–
C	cycle	サイクル
CI	confidence interval	信頼区間
CMI	clinically meaningful improvement	臨床的に意味のある改善
Cn	cycle n (number)	－
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	concentration observed predose	トラフ濃度
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod（エフガルチギモド）	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
efgartigimod IV（エフガルチギモド IV）	efgartigimod formulation for IV infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
efgartigimod PH20 SC（エフガルチギモド PH20 SC）	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum percent change from baseline reduction	最大効果
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels	－
FcRn	neonatal crystallizable fragment 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
IA	interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin gamma	免疫グロブリン G
IP	Intertreatment period	投与間観察期
IRR	infusion-related reactions	注入に伴う反応
ISR	injection site reactions	注射部位反応
ISI	Integrated Summary of	–

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
	Immunogenicity	
IV	intravenous(ly)	静脈内
ITT	intent-to-treat	−
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4
MAPQ	Mode of Administration Preference Question	−
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	−
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QoL15r	15-Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version)	−
mITT	modified intent-to-treat	−
MSE	minimal symptom expression	−
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NI	noninferior/ity	非劣性
NSID	nonsteroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTE	proportion of the treatment effect	治療効果の割合
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	−
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TP	treatment period	治験薬投与期
TSQM-9	9-Item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	−
VAS	visual analog scale	−

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 緒言

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

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

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

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

2.7.3.1.2 ブリッジング戦略

gMG 患者に対するエフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回計 4 回投与の治療サイクルによる臨床的有効性は、ウィフガート点滴静注 400mg の申請資料で既に示されている。エフガルチギモド IV を投与した gMG 患者において、総 IgG の減少は、MG-ADL レスポンダーの割合で評価した臨床的反応と関連していた。エフガルチギモド PH20 SC の臨床開発プログラムは、総 IgG 減少率を指標としてエフガルチギモド IV と同様の薬力学的作用を達成する用

* 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。

量で、エフガルチギモド IV のデータをエフガルチギモド PH20 SC にブリッジングすることを基本戦略とした（2.7.2.3.3）。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の固定用量は、週 1 回計 4 回投与したとき、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様の総 IgG 減少を達成することが示された。第 1 相試験である ARGX-113-1907 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）では、健康被験者を対象として、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg による総 IgG 減少が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であることが示された（2.7.2.2.2.1.2）。

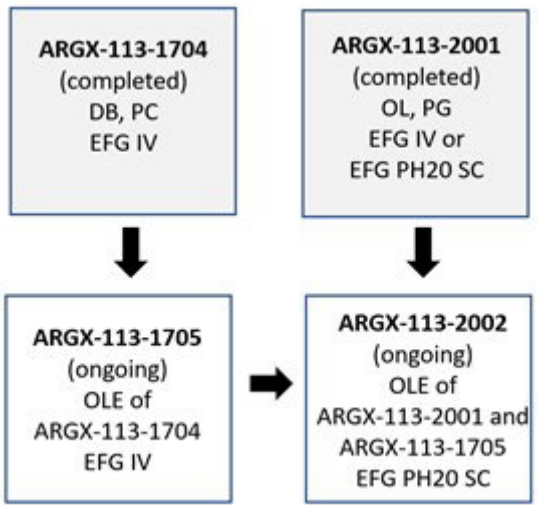
2001 試験は、gMG 患者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの薬力学的作用（最終投与から 1 週間後である、Day 29 での総 IgG のベースラインからの減少率）が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与に対して非劣性であることを示すために計画した試験であった。本試験ではさらに、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の薬物動態、臨床的有効性、安全性、忍容性及び免疫原性をエフガルチギモド IV 10 mg/kg と比較した。2001 試験及び非盲検継続投与試験である 2002 試験は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の 1704 試験及び 1705 試験で確立された有効性をブリッジングすることにより、gMG 患者でのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の有効性を裏付ける第 3 相試験であった。

gMG は病原性 IgG（すなわち抗 AChR 抗体）を介する疾患であるため、米国 FDA は、ブリッジングのための薬力学的マーカーとして抗 AChR 抗体も評価することを要求した。そのため、抗 AChR 抗体に関する解析について 2.7.3.2.1.2.1、2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.2.3.2 に記載した。

2.7.3.1.3　エフガルチギモド PH20 SC の gMG 患者に対する有効性を評価した臨床試験の概要

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

図 2.7.3-1　gMG 患者を対象としたエフガルチギモドの第 3 相試験



DB=double-blind; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); OL=open-label; OLE=open-label extension; PC=placebo controlled; PG=parallel group; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

プラセボ対照試験であるエフガルチギモド IV の 1704 試験の結果を、エフガルチギモド PH20 SC にブリッジングするため、gMG を有する被験者を対象として、第 3 相薬力学的非劣性試験である 2001 試験を実施した。本試験はランダム化、非盲検、並行群間比較試験であり、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 回投与する治療サイクルを 1 回実施して、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のプロファイルを評価した。2001 試験終了後、被験者は 2002 試験へ移行する選択肢が与えられた。

2002 試験は、2001 試験又は 1705 試験から移行した被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性と有効性を評価する試験であり、現在進行中である。2001 試験から移行した被験者は、エフガルチギモド IV 又はエフガルチギモド PH20 SC が投与されていた被験者であり、1705 試験から移行した被験者は、全てエフガルチギモド IV が投与されていた被験者であった。2002 試験では、臨床評価に基づき次の治療サイクルでのエフガルチギモド PH20 SC の投与が開始される（表 2.7.3-1）ため、治療サイクルの頻度は、被験者により異なる可能性があった。本申請には、2002 試験の中間解析 1（IA1）の結果を含めた。また、申請後に、2002 試験の有効性及び安全性データのカットオフ日を 2022 年 12 月 1 日とする中間解析 2（IA2）を実施して、追加提出した。

gMG を有する被験者を対象とした 1704 試験では、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアに基づくレスポンダーの割合が、抗 AChR 抗体陽性集団でプラセボ群に比べてエフガルチギモド IV 群で統計学的に有意に高いことが示された。さらに、エフガルチギモド IV 群では、総 IgG の減少及び抗 AChR 抗体の減少と、MG-ADL 総スコアの改善との間に強い関連が認められた。1704 試験の結果の全容は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.2.1 に記載されている。

エフガルチギモド IV の第 2 相二重盲検プラセボ対照試験である 1602 試験の有効性の結果については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.2.3 に記載されている。

エフガルチギモド IV の長期安全性と有効性の評価は、1704 試験の非盲検継続投与試験である 1705 試験で実施されており、本申請では、1705 試験の中間解析 4（IA4）に基づき、エフガルチギモド IV の長期使用に関する補足の有効性データを提出する。

gMG 患者を対象としたこれらのエフガルチギモドの臨床試験の概要を表形式で表 2.7.3-35 に示し、主な結果の概要を表 2.7.3-36 に示す。

全ての試験結果は、各治験総括報告書に記載した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR）。これらの試験での薬物動態及び薬力学データは臨床薬理試験の概要（2.7.2）に、安全性データは臨床的安全性の概要（2.7.4）に記載した。エフガルチギモド PH20 SC の免疫原性評価の結果は、Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）に記載した。また、1704 試験及び 1602 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

（それぞれ ARGX-113-1704 CSR 及び ARGX-113-1602 CSR）で提出済みである。なお、2002 試験の IA2 の結果は 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results に記載した。

gMG に対する効能・効果を裏付けるエフガルチギモドの全ての臨床試験の一覧は 5.2 に示した。

表 2.7.3-1　エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の gMG 患者に対する有効性を裏付ける第 3 相試験の概要

	2001 試験 **エフガルチギモド PH20 SC** **又はエフガルチギモド IV**	**1704 試験** **エフガルチギモド IV** **又はプラセボ**	**2002 試験** **エフガルチギモド PH20 SC**	**1705 試験** **エフガルチギモド IV**
実施状況	完了 最後の被験者の完了： 2021 年 12 月 13 日	完了 最後の被験者の完了： 2020 年 4 月 6 日	進行中 中間解析 1 のデータカットオフ日：2022 年 3 月 2 日（生物学的分析データ：2022 年 1 月 12 日） 中間解析 2 のデータカットオフ日：2022 年 12 月 1 日	進行中 中間解析 4 のデータカットオフ日：2022 年 1 月 31 日（生物学的分析データ：2021 年 12 月 9 日）
試験デザイン	非盲検、ランダム化、並行群間比較	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	2001 試験と 1705 試験の非盲検継続投与試験	1704 試験の非盲検継続投与試験
試験期間	12 週間	～28 週間	2 年間	パート A：1 年 パート B：最長 2 年
治験薬の用法・用量	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回 又は エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回	• エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボ • 週 1 回計 4 回静脈内投与する治療サイクルを行う。 • 再治療（次の週 1 回計 4 回投与の治療サイクル）は、治験担当医師の臨床評価 [a)] に基づき行う。	• エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg • 週 1 回計 4 回皮下投与する治療サイクルを行う。 • 再治療（次の週 1 回計 4 回投与の治療サイクル）は、治験担当医師の臨床評価 [b)] に基づき行う。 • 3 週間の治験薬投与期に投与する。必要な場合、28 日以上の間隔をあけて治験薬投与期を繰り返す。	• エフガルチギモド IV 10 mg/kg • 週 1 回計 4 回静脈内投与する治療サイクルを行う。 • 再治療（次の週 1 回計 4 回投与の治療サイクル）は、治験担当医師の臨床評価 [c),d)] に基づき行う。

	2001 試験 **エフガルチギモド PH20 SC** **又はエフガルチギモド IV**	**1704 試験** **エフガルチギモド IV** **又はプラセボ**	**2002 試験** **エフガルチギモド PH20 SC**	**1705 試験** **エフガルチギモド IV**
解析対象	エフガルチギモド PH20 SC：N=55（日本人 4） エフガルチギモド IV：N=55（日本人 4）	エフガルチギモド IV：N=84（日本人 8） プラセボ IV：N=83（日本人 7）	中間解析 1 全体群 [e]：N=164（日本人 14） SC 2001 群 [f]：N=51（日本人 4） IV 2001 群 [g]：N=48（日本人 3） IV 1705 群 [h]：N=65（日本人 7） Total IV（1705+2001）群 [i]：N=113（日本人 10） 中間解析 2 全体群 [e]：N=179（日本人 16） SC 2001 群 [f]：N=52（日本人 4） IV 2001 群 [g]：N=50（日本人 4） IV 1705 群 [h]：N=77（日本人 8） Total IV（1705+2001）群 [i]：N=127（日本人 12）	エフガルチギモドーエフガルチギモド [j]：N=77（日本人 7） プラセボーエフガルチギモド [k]：N=68（日本人 3） 全体群 [l]：N=145（日本人 10）
最大の治療サイクル数	1 サイクル	3 サイクル	14 サイクル [b]	パート A[c]で約 7 サイクル パート B [d]では主治医が必要と判断するサイクル数
試験対象集団				
ベースラインの MG-ADL 総スコア	≥5	≥5	NA	NA
ベースラインの抗 AChR 抗体 [m]	抗 AChR 抗体陽性／陰性 [m]	抗 AChR 抗体陽性／陰性 [m]	抗 AChR 抗体陽性／陰性	抗 AChR 抗体陽性／陰性
主要目的	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回皮下投与による薬力学的作用は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回静脈内投与に対して非劣性であることを非劣性マージン 10%で示す。	抗 AChR 抗体陽性被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を、Cycle 1 の MG-ADL レスポンダー[n]の割合を指標として評価する。	gMG を有する被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性と忍容性を評価する。	抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、エフガルチギモド IV の長期安全性と忍容性を評価する。
評価項目				

	2001 試験 **エフガルチギモド PH20 SC** **又はエフガルチギモド IV**	**1704 試験** **エフガルチギモド IV** **又はプラセボ**	**2002 試験** **エフガルチギモド PH20 SC**	**1705 試験** **エフガルチギモド IV**
主要評価項目	エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用のエフガルチギモド IV に対する非劣性	抗 AChR 抗体陽性被験者での MG-ADL レスポンダー[n)]	エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性と忍容性	抗 AChR 抗体陽性被験者でのエフガルチギモド IV の長期安全性と忍容性
有効性の評価項目	• MG-ADL レスポンダーの割合 • QMG レスポンダーの割合 • MG-ADL 総スコアの変化 • QMG 総スコアの変化	• 抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団での MG-ADL レスポンダーの割合 • QMG レスポンダーの割合 • MG-ADL 総スコアの変化 • QMG 総スコアの変化 • MGC の変化 • MG-ADL の CMI が認められた期間の割合 • 再治療の要件を満たすまでの期間 • MG-ADL レスポンダーの奏効期間	MG-ADL 総スコアの変化	• MG-ADL 総スコアの変化 • QMG 総スコアの変化（パート A のみ） • MG-ADL 総スコアが 2 点以上又は 3 点以上減少した被験者の割合
QOL の評価項目	NA	• EQ-5D-5L • MG-QoL15r	• EQ-5D-5L • MG-QoL15r	NA
薬力学的評価項目	• 総 IgG、IgG サブタイプ及び抗 AChR 抗体の変化 • 総 IgG、抗 AChR 抗体及び IgG サブタイプのベースラインからの減少率の AUEC[o)]	総 IgG、IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の変化	総 IgG 及び抗 AChR 抗体の変化	パート A のみ： 総 IgG、IgG サブタイプ、抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体の変化

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR; Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR; Module 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR

AChR = acetylcholine receptor; AUEC=area under the effect curve; CMI=clinically meaningful improvement; EQ-5D-5L= EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin gamma; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC=Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15r=15 Item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version); MuSK=muscle-specific kinase; N=number of participants; NA=not applicable; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis

注：治療サイクルは、「治験薬投与期（treatment period, TP）」（週 1 回計 4 回投与）と次の治療サイクルの最初の治験薬投与直前までの「投与間観察期（intertreatment period, IP）」を含む期間と定義した。解析では、治験薬投与期とその後の投与間観察期を「治療サイクル」とした。投与間観察期は、治験薬投与期の最後の治験薬投与から、次の治験薬投与期の最初の治験薬投与までの期間と定義した。

a) 1704 試験では、以下の基準を満たしたとき次の治療サイクルでの再治療が可能であった：（1）MG-ADL 総スコアが 5 点以上で、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている、及び（2）サイクルベースラインと比較して 2 点以上の MG-ADL 総スコアの減少が認められなくなった。
b) 2002 試験では、治験担当医師が被験者の gMG 症状が悪化したと判断し、被験者が再治療に合意したとき、次の治療サイクルでの再治療が可能であった。
c) 1705 試験のパート A では、以下の基準を満たしたとき次の治療サイクルでの再治療が可能であった：（1）MG-ADL 総スコアが 5 点以上で、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている、及び（2）サイクルベースラインと比較して MG-ADL 総スコアの減少が 2 点未満［ただし、1705 試験の最初の治療サイクルでは、その前の治療サイクル（1704 試験中）のベースラインとの比較とした］。
d) 1705 試験のパート B では、以下の基準を全て満たしたとき次の治療サイクルでの再治療が可能であった：（1）前サイクルの治験薬投与期を完了した（すなわち、Visit 4 の後）、（2）エフガルチギモドによる治療が被験者の最善の利益となると治験担当医師が判断した、（3）エフガルチギモドの最終投与から 4 週間（1 暦月）以上が経過した。
e) 2002 試験では、先行試験の SC 2001 群、IV 2001 群及び IV 1705 群の合計を全体群とした。
f) 2002 試験では、2001 試験及び 2002 試験でいずれもエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者を SC 2001 群とした。
g) 2002 試験では、2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者を IV 2001 群とした。
h) 2002 試験では、1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者を IV 1705 群とした。
i) 2002 試験では、IV 2001 群と IV 1705 群の合計を Total IV 群とした。
j) 1705 試験では、先行試験の 1704 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、継続投与試験である 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者をエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとした。
k) 1705 試験では、先行試験の 1704 試験でプラセボの投与を受け、継続投与試験である 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者をプラセボーエフガルチギモドコホートとした。
l) 1705 試験では、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートの合計をエフガルチギモド全体群とした。
m) 抗 AChR 抗体の状態（陽性／陰性）は、スクリーニングの血清学検査で決定した。
n) 1704 試験では、MG-ADL 総スコアが、各サイクルの治験薬最終投与の 1 週間後までに当該サイクルベースラインから 2 点以上減少し、以後連続する 4 週間（すなわち、連続する 5 回の来院で）維持された被験者を MG-ADL レスポンダーとした。
o) 2001 試験では、総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの減少率の AUEC 並びに IgG サブタイプのベースラインからの減少率の AUEC を、ベースラインから Week 1、Week 1 から Week 2、Week 2 から Week 3、Week 3 から Week 4、ベースラインから Week 4、ベースラインから Week 8、ベースラインから Week 10 の間隔について求めた。

2.7.3.1.4　試験デザインに関する考察

第 3 相 2001 試験は、薬力学的作用に基づくエフガルチギモドの静脈内投与から皮下投与へのブリッジングを基本戦略としたランダム化非盲検試験であった。エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングは、「Day 29 での総 IgG のベースラインからの減少率」を指標とした薬力学的作用が同様であることを 10%の非劣性マージンを用いて示すこと、及び総 IgG の減少が gMG 患者での臨床的反応と関連していることを示すことにより行った。試験対象集団は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の主要試験である 1704 試験の適格性基準を反映したものとした。継続投与試験である 2002 試験は、2001 試験を完了した被験者と、1705 試験でのエフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC への切替えを行う被験者を対象にエフガルチギモド PH20 SC を投与して、長期データを提供するものである。

2001 試験では、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回行った。2001 試験を完了した被験者（又は、妊娠若しくは重篤な有害事象以外の理由で治験薬投与を中止した被験者）は、非盲検継続投与試験（2002 試験）に移行し、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の投与を受けることが可能であった。さらに、1705 試験に参加し、パート A を完了した被験者、及びパート B を開始した被験者で 1705 試験に参加してから 1 年以上経過した被験者も、2002 試験への移行が可能であった。2002 試験では、全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回の治療サイクルで投与した。治験担当医師による臨床評価に応じて、治療サイクルを繰り返すことが可能であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 9.1）。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg の主要試験（1704 試験）及びエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の主要試験（2001 試験）ではいずれも、gMG 患者が幅広く登録され、特定の MG 治療の治療歴や治療無効は問わなかった。2001 試験では、各被験者が受けていた一定用量の MG 治療薬に上乗せして、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を投与した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 9.4.4）。併用薬の交絡による影響の可能性を避けるために、1704 試験と同様に、併用する MG 治療薬の用量と頻度は一定とすることとした。免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換などのレスキュー療法を受けた場合、エフガルチギモドの投与を中止することとした。1704 試験でレスキュー療法を受けた被験者は、1705 試験への移行が不可であったが、2001 試験でレスキュー療法を受けた被験者は 2002 試験への移行を可とした。2002 試験では、生命を脅かす重篤な有害事象に対してレスキュー療法が行われた場合を除き、1 年間で最大 3 回までレスキュー療法を受けても治験は中止されないこととした。

1704 試験及び 2001 試験では、gMG の診断は、一般的な MG の診断基準である以下の項目のうち少なくとも 1 項目を満たしていることにより裏付けられていなければならなかった：1）神経筋伝達異常が過去に確認されている、2）塩化エドロホニウム試験陽性が過去に確認されている、3）経口抗コリンエステラーゼ薬投与後の MG の徴候の改善が見られた。また、抗 AChR 抗体陽性被験者だけでなく、抗 AChR 抗体陰性被験者（ランダム化被験者の最大 20%）を両試験に組み入れた。

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

臨床試験での有効性評価には、バリデートされた特異的な MG 評価尺度である MG-ADL 及び QMG を用いた（2.7.3.1.5）。臨床的に意味のある改善（CMI）を評価するための閾値は、各評価尺度の公表論文（Muppidi, 2011; Katzberg, 2014; Wolfe, 1999; Burns, 2012; World Health Organization, 2022; Cohen, 1977）に基づき選択した。クオリティ・オブ・ライフ（QOL）は、疾患特異的な MG-QoL15r を用いて探索的に評価した。

2001 試験及び 1704 試験のレスポンダー解析では、CMI が遅くとも治験薬最終投与の 1 週間後までに見られ、4 週間以上持続すること（MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーで、それぞれベースラインから 2 点以上及び 3 点以上のスコアの減少が連続 4 週間以上）を要件としたが、これは臨床的症状及び徴候の改善が持続している状態を示している。有効性評価の詳細については、2.7.3.1.5.1 に記載する。

2001 試験及び 2002 試験では、2000 U/mL の rHuPH20 を配合した皮下投与用注射製剤であるエフガルチギモド PH20 SC を 1000 mg の固定用量で、週 1 回計 4 回の治療サイクルとして投与した。皮下投与の用量を裏付けるデータの詳細は、2.7.2.3.2 に記載した。

2.7.3.1.5　有効性の評価及び指標

有効性の評価項目及び解析の詳細は、各試験の統計解析計画書（SAP）に記載した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.9、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Appendix 16.1.9、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Appendix 16.1.9）。1704 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 ARGX-113-1704 CSR として提出済みである。また、薬力学的マーカーとして IgG 及び抗 AChR 抗体を用いることの適切性、並びに非劣性マージン 10%の適切性を裏付けるために実施した追加解析の SAP は、Summary of Efficacy & Pharmacology（5.3.5.3-4, ARGX-113-9022）に示した。

有効性の評価には、バリデートされた特異的な MG 評価尺度である MG-ADL 及び QMG を用いた。

QOL は、健康関連 QOL 質問票として、一般的な EQ-5D-5L 及び EQ-5D-5L VAS、並びに疾患特異的 MG-QoL15r を用いて探索的に評価した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 9.5.1）。

2.7.3.1.5.1　有効性を示すための評価項目

2.7.3.1.5.1.1　2001 試験（第 3 相試験：エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV）

2001 試験の主要目的は、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薬力学的作用（Day 29 での総 IgG 減少率）が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの薬力学的作用に対して非劣性であることを、非劣性マージン 10%を用いて全体集団で示すことであった（非劣性マージンの適切性は 2.7.3.3.2.3.1 を参照）。

主要評価項目は、Day 29（4 回目の静脈内又は皮下投与から 7 日後）での総 IgG のベースラインからの減少率とした（2.7.2.2.2.2.1）。

主要評価項目として総 IgG の減少を選択したのは、1704 試験（2.7.3.3.2）及び 1602 試験のデータの解析結果に基づくものであった。全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団において、総 IgG の減少は、MG-ADL レスポンダーの割合で評価した臨床的反応と関連していた。このため、2001 試験では、全体集団で非劣性を確立するための薬力学的マーカーとして総 IgG の減少を選択した。

臨床的有効性を評価するための副次評価項目は以下のとおりとした。

- MG-ADL レスポンダーの人数及び割合
- QMG レスポンダーの人数及び割合
- MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移
- QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移

gMG は病原性 IgG（すなわち抗 AChR 抗体）を介する疾患であるため、米国 FDA は、ブリッジングのための薬力学的マーカーとして、抗 AChR 抗体についても評価することを要求した。そのため、抗 AChR 抗体に関する解析について 2.7.3.2.1.2.1、2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.2.3.2 に記載した。

統計手法

主要評価項目の解析のための統計手法は SAP に記載した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.9）。

副次評価項目は、投与群別及び被験者全体について記述統計を用いて要約した。カテゴリー変数は、各カテゴリーに属する被験者数及びその割合で要約し、連続変数は、N、平均値、標準偏差、両側 95%信頼区間、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位、最小値及び最大値で要約した。

2.7.3.1.5.1.2　1704 試験（第 3 相試験：エフガルチギモド IV 又はプラセボ）

1704 試験の主要目的は、抗 AChR 抗体陽性被験者に対するエフガルチギモド IV の有効性を、Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合を指標として評価することであった。

主要評価項目は、Cycle 1 の治験薬最終投与の 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが（Cycle 1 のベースラインと比較して）2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した抗 AChR 抗体陽性被験者の割合とした。

有効性の解析の詳細は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 11.4.1 に記載されている。

2.7.3.1.5.1.3　2002 試験（補足試験：2001 試験及び 1705 試験の非盲検継続投与第 3 相試験）

2002 試験の主要目的は、gMG 患者を対象にエフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び忍容性を評価することであり、2.7.4 に記載した。副次目的は、エフガルチギモド PH20 SC が疾患重症度に及ぼす影響（各サイクルの MG-ADL 総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量の推移）を評価することであり、中間解析 1 の結果を 2.7.3.2.3 に、中間解析 2 の結果を 2.7.3.5.1 に記載する。

2.7.3.1.5.1.4　1705 試験（補足試験：1704 試験の非盲検継続投与第 3 相試験）

1705 試験の主要目的は、gMG を有する抗 AChR 抗体陽性被験者を対象にエフガルチギモド IV の長期安全性及び忍容性を評価することであり、本試験については 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR に記載した。エフガルチギモド IV が疾患重症度に及ぼす効果（MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化）については、本試験の中間解析 4 での全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団の結果について 2.7.3.2.4 に記載する。

2.7.3.1.6　統合解析の方法

エフガルチギモド PH20 SC の臨床開発プログラムは、2001 試験でエフガルチギモドの静脈内投与から皮下投与へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。

gMG に対するエフガルチギモド IV の臨床的有効性を示す主要データは、第 3 相 1704 試験から得られた。本項以降で説明するエフガルチギモド PH20 SC の有効性に関する 2001 試験及び 2002 試験の結果は、エフガルチギモド IV の臨床試験での有効性統合解析（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.1.6 に記載）によって裏付けられている。この統合解析では、1602 試験、1704 試験及び 1705 試験でエフガルチギモドの各治療サイクルから得られたデータが含まれ、プラセボを投与された被験者のデータは含まれていない。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では、gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性に関連するデータを得た臨床試験の要約を試験ごとに記載する。これらの試験の概要を表形式で表 2.7.3-35 に示す。gMG 患者を対象とした臨床試験の薬力学的作用の結果は、2001 試験、2002 試験及び 1705 試験については 2.7.2.2.2.2 に記載し、1704 試験についてはウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.2.2.2.2.2 に記載されている。これらの試験の主な結果の概要は表 2.7.3-36 に示す。全ての試験結果は、各治験総括報告書に記載されている（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR）。また、1704 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 ARGX-113-1704 CSR として提出済みである。なお、2002 試験の中間解析 2 の結果は 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results に記載した。

2001 試験及び 2002 試験（中間解析 1 及び 2）の日本人／外国人別の部分集団解析の結果は、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis 並びに 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis に示した。また、各試験の日本人集団の結果の概要を 2.7.3.3.3.2.1 及び 2.7.3.3.3.2.2（中間解析 1）並びに 2.7.3.5.1（中間解析 2）に記載する。

2.7.3.2.1　2001 試験（第 3 相試験：エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV）

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

2001 試験は、エフガルチギモド IV 承認の裏付けとなった 1704 試験（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.3.1）と同様の被験者集団を組み入れた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性が類似している（表 2.7.3-1）ことから、2 つの試験集団間で薬力学的作用及び臨床効果を比較することができる。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 10.1 及び 10.4 に記載した。

本試験にランダム化され、治験薬の投与を受けた被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 55 名ずつの計 110 名であった。全体として、107 名（97.3%）の被験者が治験薬の投与を完了し、108 名（98.2%）の被験者が試験を完了した。

被験者の大多数は抗 AChR 抗体陽性であった。mITT 集団、ITT 集団及び安全性解析対象集団（SAF）に含められた被験者（それぞれ 110 名）のうち、エフガルチギモド PH20 SC 群の 45 名（81.8%）とエフガルチギモド IV 群の 46 名（83.6%）が抗 AChR 抗体陽性であった。

ほぼ全ての被験者が 2002 試験に移行し、エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。移行した被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群の 53 名（96.4%）とエフガルチギモド IV 群の 52 名（94.5%）であった。

人口統計学的特性は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群の間で均衡がとれていた。年齢の中央値（最小値, 最大値）は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 53.0 歳（19, 84）及び 59.0 歳（24, 83）であった。性別は、男性より女性被験者が多かった［65 名（59.1%）］。MG の前治療薬の数にエフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群間で目立った違いはなく、MG に対する前治療薬として NSID の投与を受けていなかった被験者は全体の 55.5%であった。試験期間中、被験者の 66.4%がステロイドの投与を受け、43.6%が NSID の投与を受けていた。本試験に組み入れられた被験者集団は、年齢、性別及び使用している MG 治療薬の観点から、gMG の一般集団と考えられる。

被験者の大多数は白人であった［101 名（91.8%）］。計 8 名（7.3%）が治験実施計画書で規定した日本人被験者の定義に合致した。日本人被験者の定義については、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 5 を参照。

抗 AChR 抗体陽性集団の人口統計学的特性は、全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）と同様であった。

ベースラインの疾患特性は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群の間で均衡がとれており、診断からの期間の中央値は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 4.41 年、エフガルチギモド IV 群で 4.60 年であり、MG-ADL 総スコアの中央値は両群で 8.0 点であり、QMG 総スコアの中央値はエフガルチギモド PH20 SC 群で 15.0 点、エフガルチギモド IV 群で 16.0 点であった。

2.7.3.2.1.2　有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1　主要評価項目

本試験の主要目的は、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薬力学的作用が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの薬力学的作用に対して非劣性であることを、あらかじめ設定した非劣性マージン 10%を用いて全体集団で示すことであった（2.7.2.2.2.2.1）。

主要評価項目「Day 29 での総 IgG のベースラインからの減少率」は達成された。mITT 集団での主要評価項目に対する共分散分析（ANCOVA）に基づき、エフガルチギモド PH20 SC 投与後の Day 29 での総 IgG 減少率は、エフガルチギモド IV に対して非劣性であることが、非劣性マージン 10%で示された（非劣性マージンの適切性については 2.7.3.3.2.3.1 を参照）。

Day 29 での総 IgG のベースラインからの変化率の最小二乗平均値（95%信頼区間）はエフガルチギモド PH20 SC 群で−66.4%（−68.91, −63.86）、エフガルチギモド IV 群で−62.2%（−64.67, −59.72）であった。また、投与群間（エフガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）での最小二乗平均差（95%信頼区間）は−4.2%（−7.73, −0.66）と、エフガルチギモド PH20 SC 群でより高い反応を示し、信頼区間の上限値（−0.66%）は非劣性マージンである 10%を下回っていた。詳細については、2.7.2.2.2.2.1 参照。

さらに、Day 29 での抗 AChR 抗体の減少について、エフガルチギモド PH20 SC のエフガルチギモド IV に対する非劣性が確立された。Post-hoc 解析では、mITT 集団の抗 AChR 抗体陽性被験者を対象として、主要評価項目と同じ ANCOVA モデルを用いて、Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率を評価した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.2.8）。

2.7.3.2.1.2.2　有効性の副次評価項目

2.7.3.2.1.2.2.1　MG-ADL 総スコアと総 IgG のベースラインからの変化

全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団

MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移は、全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった（図 2.7.3-2）。MG-ADL 総スコアの最大減少は Week 4（治験薬最終投与の 1 週間後）の時点で認められた。Week 4 でのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−5.1 点（0.38）に対し、エフガルチギモド IV 群で−4.7 点（0.37）であり、投与群間（エフ

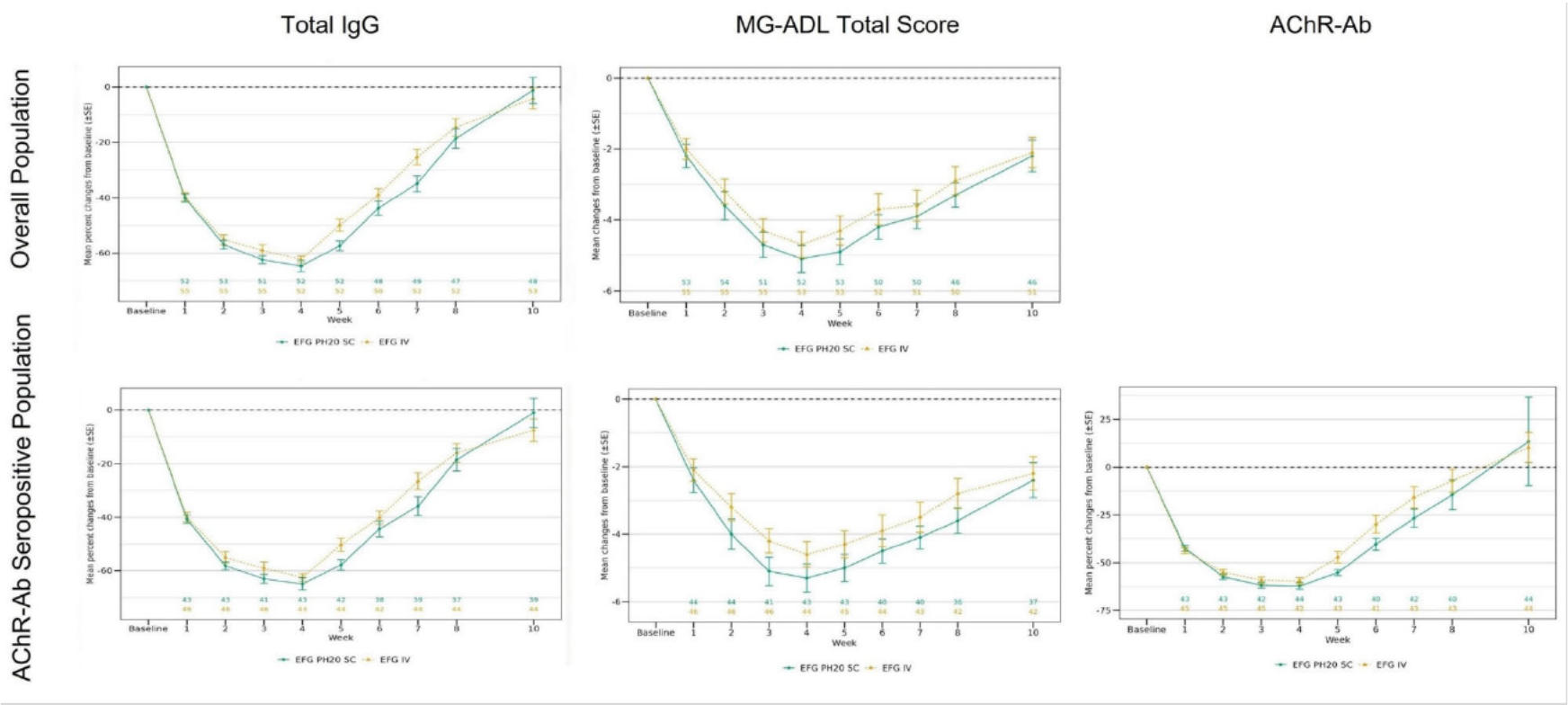
ガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）の平均差（95%信頼区間）は−0.4 点（−1.46, 0.62）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.2.1）。

抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移は、全体集団と同様であった（図 2.7.3-2）。MG-ADL 総スコアの最大減少は Week 4 で認められた。Week 4 でのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−5.3 点（0.42）及び−4.6 点（0.38）であり、投与群間（エフガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）の平均差（95%信頼区間）は−0.7 点（−1.83, 0.41）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.2.2）。

また、MG-ADL 総スコアの減少は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少の推移と一致していた。全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団での総 IgG 及び抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3-2 に示す。詳細については、2.7.2.2.2.2.1 参照。

さらに、「最小の MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点となった被験者」と定義される minimal symptom expression（MSE）に基づき、結果を評価した。全体集団では、エフガルチギモド PH20 SC 群の 20 名（37.0%）及びエフガルチギモド IV 群の 21 名（38.2%）が試験期間中のいずれかの時点で MSE の定義に合致した。Week 4 の時点での MSE は、エフガルチギモド PH20 SC 群の 13 名（25.0%）及びエフガルチギモド IV 群の 10 名（18.9%）に認められた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.3.1）。抗 AChR 抗体陽性集団では、エフガルチギモド PH20 SC 群の 20 名（45.5%）及びエフガルチギモド IV 群の 19 名（41.3%）が試験期間中のいずれかの時点で MSE の定義に合致した。Week 4 の時点での MSE は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群の抗 AChR 抗体陽性被験者それぞれ 13 名（30.2%）及び 10 名（22.7%）に認められた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.3.2）。

図 2.7.3-2　総 IgG（感度分析）及び抗 AChR 抗体のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（mITT 集団）と MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（ITT 集団）－2001 試験



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.4.2.6 and 14.4.2.7, Figures 2, 4, and 13
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin gamma; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=number of participants; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error.
Notes: The sensitivity analysis of the mean (SE) percent change from baseline in total IgG level over time excluded results for all IgG assessments after administration of IVIg or plasmapheresis rescue therapy. The number of participants in the ITT and mITT populations was the same (N=110 in total for each).

抗 AChR 抗体陰性集団

抗 AChR 抗体陰性集団での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。抗 AChR 抗体陰性被験者は少数であったが、抗 AChR 抗体陰性集団での MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団と同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.2.2、表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験

	EFG SC (N=55)				**EFG IV (N=55)**			
	AChR-Ab seropositive (N=45)		AChR-Ab seronegative (N=10)		AChR-Ab seropositive (N=46)		AChR-Ab seronegative (N=9)	
Visit	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Week 1	44	−2.4 (0.37)	9	−1.1 (0.68)	46	−2.1 (0.33)	9	−1.3 (0.67)
Week 2	44	−4.0 (0.45)	10	−1.4 (0.54)	46	−3.2 (0.40)	9	−3.3 (0.80)
Week 3	41	−5.1 (0.42)	10	−2.9 (0.41)	46	−4.2 (0.36)	9	−4.7 (0.90)
Week 4	43	−5.3 (0.42)	9	−4.1 (0.82)	44	−4.6 (0.38)	9	−5.1 (1.14)
Week 5	43	−5.0 (0.40)	10	−4.3 (0.88)	45	−4.3 (0.40)	8	−4.1 (1.52)
Week 6	40	−4.5 (0.36)	10	−3.2 (1.01)	44	−3.9 (0.47)	8	−3.0 (1.31)
Week 7	40	−4.1 (0.34)	10	−3.0 (1.09)	43	−3.5 (0.45)	8	−4.1 (1.41)
Week 8	36	−3.6 (0.38)	10	−2.0 (0.61)	42	−2.8 (0.45)	8	−3.5 (0.82)
Week 10	37	−2.4 (0.52)	9	−1.3 (0.67)	42	−2.2 (0.49)	9	−1.4 (0.96)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.2.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; SC=subcutaneous; SE=standard error.

2.7.3.2.1.2.2.2　MG-ADL レスポンダーの人数及び割合

MG-ADL レスポンダーの割合は、全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で同じであった（69.1%）（表 2.7.3-3）。また、全体集団での MG-ADL レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合（エフガルチギモド PH20 SC 群：71.1%、エフガルチギモド IV 群：71.7%）とほぼ同じであった。抗 AChR 抗体陰性集団での MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 60.0%及び 55.6%であった。

表 2.7.3-3　MG-ADL レスポンダーの割合：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験

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

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.1

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: MG-ADL responders were defined as having ≥2-point reduction (improvement) from baseline on the MG-ADL total score for ≥4 consecutive weeks, with the first reduction occurring within 1 week after the last dose.

MG-ADL 総スコアの反応は両群とも早くに認められ、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群の MG-ADL レスポンダーのそれぞれ 63.2%及び 65.8%が Week 1 の時点で MG-ADL レスポンダーとなった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.5）。

MG-ADL 総スコアの反応は十分に大きく、MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大減少量の平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で 6.9 点（0.37）、エフガルチギモド IV 群で 6.5 点（0.33）であった。さらに、MG-ADL レスポンダーの多くは MG-ADL 総スコアの最大減少量が 5 点以上であり、頑健な反応を示した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.5）。

2.7.3.2.1.2.2.3　QMG 総スコアのベースラインからの変化

全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団

QMG 総スコアの解析は、報告値を用いた解析のほか、補完値を用いた解析（QMG 総スコアの肺活量の項目の測定の quality score が grade F だった場合、最悪値 3 点で補完、以下同様）を実施した。SAP（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.9）では補完値を用いた解析が規定されているが、報告値を用いた解析が結果の評価には適切であると考えるため、2 つの解析結果を併記した。

QMG 総スコアの報告値を用いた解析では、ベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移は、全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった（図 2.7.3-3）。QMG 総スコアの最大減少は Week 4 の時点で見られた。Week 4 での QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−6.1 点（0.62）に対し、エフガルチギモド IV 群で−5.2 点（0.52）であり、投与群間（エフガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）の平均差（95%信頼区間）は−0.9 点（−2.46, 0.74）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.2.3）。

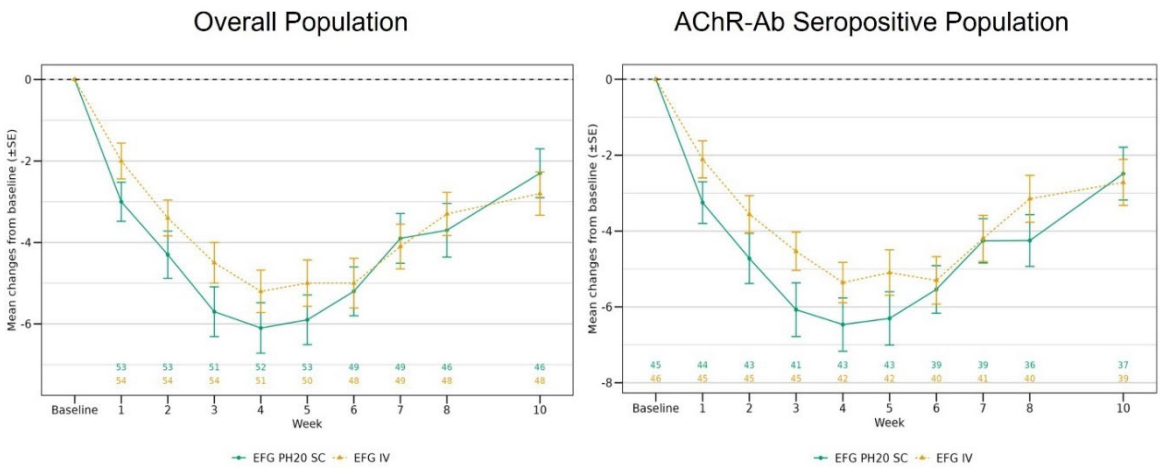
なお、補完値を用いた解析では、Week 4 での QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−5.9 点（0.64）に対し、エフガルチギモド IV 群で−5.7 点（0.57）であり、投与群間（エフガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）の平均差（95%信頼区間）は−0.2 点（−1.90, 1.50）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.2.1）。

QMG 総スコアの報告値を用いた解析では、抗 AChR 抗体陽性集団での QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移は、全体集団と同様であった（図 2.7.3-3）。QMG 総スコアは各治験薬投与後に減少し、Week 4 でほぼ最大減少が観察された。Week 4 でのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−6.5 点（0.70）及び−5.4 点（0.53）であり、投与群間

（エフガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）の平均差（95%信頼区間）は−1.1 点（−2.86, 0.64）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.3.1）。

また、補完値を用いた解析では、抗 AChR 抗体陽性集団での Week 4 でのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−6.2 点（0.74）及び−5.8 点（0.56）であり、投与群間（エフガルチギモド PH20 SC 群 vs. エフガルチギモド IV 群）の平均差（95%信頼区間）は−0.5 点（−2.32, 1.38）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.2.2）。

図 2.7.3-3　QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（報告値を用いた解析）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団（ITT 集団）－2001 試験



Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Figures 8 and 9
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error.

抗 AChR 抗体陰性集団

QMG 総スコアの報告値を用いた解析では、抗 AChR 抗体陰性集団での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団と同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.4.3.1、表 2.7.3-4）。また、補完値を用いた解析での QMG 総スコアの平均変化量の推移を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-4　QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（報告値を用いた解析）：抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験

	EFG SC (N=55)				**EFG IV (N=55)**			
	AChR-Ab seropositive (N=45)		AChR-Ab seronegative (N=10)		AChR-Ab seropositive (N=46)		AChR-Ab seronegative (N=9)	
Visit	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Week 1	44	−3.3 (0.55)	9	−1.6 (0.84)	45	−2.1 (0.49)	9	−1.6 (1.08)
Week 2	43	−4.7 (0.66)	10	−2.3 (0.96)	45	−3.6 (0.49)	9	−2.3 (1.04)

	EFG SC (N=55)				EFG IV (N=55)			
	AChR-Ab seropositive (N=45)		AChR-Ab seronegative (N=10)		AChR-Ab seropositive (N=46)		AChR-Ab seronegative (N=9)	
Visit	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Week 3	41	−6.1 (0.71)	10	−4.2 (1.06)	45	−4.5 (0.50)	9	−4.1 (1.65)
Week 4	43	−6.5 (0.70)	9	−4.2 (1.10)	42	−5.4 (0.53)	9	−4.6 (1.63)
Week 5	43	−6.3 (0.70)	10	−4.3 (1.12)	42	−5.1 (0.60)	8	−4.3 (1.71)
Week 6	39	−5.5 (0.63)	10	−3.9 (1.65)	40	−5.3 (0.63)	8	−3.3 (1.89)
Week 7	39	−4.3 (0.58)	10	−2.3 (1.93)	41	−4.2 (0.61)	8	−3.8 (1.29)
Week 8	36	−4.3 (0.68)	10	−1.6 (1.75)	40	−3.2 (0.62)	8	−3.8 (0.88)
Week 10	37	−2.5 (0.70)	9	−1.7 (1.15)	39	−2.7 (0.61)	9	−3.2 (1.05)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 144.3.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SC=subcutaneous; SE=standard error.

表 2.7.3-5　QMG 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（補完値を用いた解析）：抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験

	EFG SC (N=55)				EFG IV (N=55)			
	AChR-Ab seropositive (N=45)		AChR-Ab seronegative (N=10)		AChR-Ab seropositive (N=46)		AChR-Ab seronegative (N=9)	
Visit	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
Week 1	44	−3.0 (0.57)	9	−1.7 (0.55)	45	−2.3 (0.45)	9	−2.1 (1.42)
Week 2	43	−4.6 (0.65)	10	−2.4 (0.91)	45	−3.8 (0.49)	9	−3.1 (1.40)
Week 3	41	−6.2 (0.75)	10	−4.4 (1.11)	45	−5.0 (0.54)	9	−4.8 (1.98)
Week 4	43	−6.2 (0.74)	9	−4.2 (1.00)	42	−5.8 (0.56)	9	−5.4 (1.97)
Week 5	43	−6.4 (0.77)	10	−4.3 (1.15)	42	−5.6 (0.67)	8	−5.1 (2.04)
Week 6	39	−5.7 (0.69)	10	−3.8 (1.65)	40	−5.7 (0.70)	8	−4.1 (2.19)
Week 7	39	−4.2 (0.66)	10	−2.4 (1.99)	41	−4.7 (0.61)	8	−5.0 (1.63)
Week 8	36	−4.2 (0.72)	10	−2.0 (1.80)	40	−3.9 (0.71)	8	−4.9 (1.34)
Week 10	37	−2.4 (0.74)	9	−2.3 (1.21)	39	−3.3 (0.62)	9	−4.3 (1.20)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.2.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SC=subcutaneous; SE=standard error.
Grade F vital capacity was imputed with a worst score of 3. Grade F means no acceptable spirometry curve is available after a maximum of 5 attempts.

2.7.3.2.1.2.2.4　QMG レスポンダーの人数及び割合

全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別の QMG レスポンダーの割合を、QMG 総スコアの報告値に基づき ITT 集団で解析した結果を表 2.7.3-6 に示す。QMG 総スコアの報告値に基づく QMG レスポンダーの割合は、全体集団のエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 65.5%及び 51.9%であった。抗 AChR 抗体陽性集団での QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 68.9%及び 53.3%であった。抗 AChR 抗体陰性集団での QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 50.0%及び 44.4%であった。

表 2.7.3-6　QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験

QMG responders	EFG PH20 SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	Difference in response (95% CI)
Overall	36/55 (65.5)	28/54 (51.9)	13.6 (−4.7 to 31.9)
AChR-Ab seropositive	31/45 (68.9)	24/45 (53.3)	15.6 (−4.3 to 35.4)
AChR-Ab seronegative	5/10 (50.0)	4/9 (44.4)	5.6 (−39.3 to 50.4)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

また、補完値を用いた解析での QMG レスポンダーの割合を表 2.7.3-7 に示す。

表 2.7.3-7　QMG レスポンダーの割合（補完値を用いた解析）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別（ITT 集団）－2001 試験

QMG responders	EFG PH20 SC n/N (%)	EFG IV n/N (%)	Difference in response (95% CI)
Overall	32/55 (58.2)	30/54 (55.6)	2.6 (−16.0 to 21.2)
AChR-Ab seropositive	28/45 (62.2)	25/45 (55.6)	6.7 (−13.6 to 27.0)
AChR-Ab seronegative	4/10 (40.0)	5/9 (55.6)	−15.6 (−60.0 to 28.9)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.1.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Grade F vital capacity was imputed with a worst score of 3. Grade F means no acceptable spirometry curve is available after a maximum of 5 attempts.

2.7.3.2.1.2.3　非劣性マージン 10%の post-hoc 解析

2001 試験で使用したエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 及びエフガルチギモド IV 10 mg/kg の用量では、MG-ADL レスポンダー及びノンレスポンダーの総 IgG 減少率及び抗 AChR 抗体減少率のベースラインから Week 4 までの AUEC は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。このことから、2 つの投与経路間で臨床的有効性に差がないことが示唆され、薬力学的作用の差はあらかじめ設定した非劣性マージンである 10%以内であった。MG-ADL レスポンダーの割合及び総 IgG 減少率のベースラインから Week 4 までの AUEC は、投与群間で同程度であった（2.7.3.3.2.3.2）。この期間にレスキュー療法を開始した被験者のデータを除外しても、同様のパターンが認められた（2.7.3.2.1.2.2）。また、観察された MG-ADL レスポンダーの割合は、両群ともに、抗 AChR 抗体減少率の AUEC と一貫していた。

2.7.3.2.1.3　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与／介護者支援投与

エフガルチギモド PH20 SC の自己投与のためのトレーニングについては、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.1.3 に記載した。

2.7.3.2.2　1704 試験（第 3 相試験：エフガルチギモド IV 又はプラセボ）

有効性の解析結果の詳細は、1704 試験の治験総括報告書（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 11.4）に記載されている。

Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陽性集団のエフガルチギモド群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）、有効性の主要評価項目を満たした。MG-ADL レスポンダーの基準に合致した抗 AChR 抗体陽性被験者は、エフガルチギモド群で 44 名（67.7%）であったのに対し、プラセボ群では 19 名（29.7%）であり、オッズ比（95%信頼区間）は 4.95（2.21, 11.53）であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 11.4.1.1）。

2.7.3.2.3　2002 試験（補足試験：2001 試験及び 1705 試験の非盲検継続投与第 3 相試験）中間解析 1

2002 試験は、2001 試験又は 1705 試験の参加者を対象とした進行中の試験である（表 2.7.3-1）。2002 試験の中間解析 1（IA1）には、データカットオフ日までにエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた全ての被験者を含めた。本項に、有効性の結果の概要を示す。中間解析 1 の有効性及び安全性の結果は、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR に記載した。

2.7.3.2.3.1　試験対象集団

データカットオフ日の時点で、2002 試験に計 178 名の被験者が先行試験である 2001 試験又は 1705 試験から移行していた。このうち、53 名は 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、52 名は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、73 名は 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.1.1）。本試験に組み入れられた 178 名のうち、164 名にエフガルチギモド PH20 SC が投与され、これらの被験者を全体群と定義する。

全体群で 4 名（2.4%）の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を中止し、160 名（97.6%）の被験者が継続中であった。

全体群の試験期間の平均（標準偏差）は 169.7 日（58.82）であった。全治療サイクルの合計期間［投与間観察期 0（IP_0）を除く］の平均（標準偏差）は 160.6 日（60.17）であり、総追跡期間は 72.1 患者・年に相当した。また、全治療サイクルの合計期間（IP_0 を除く）の中央値（最小値, 最大値）は 172.5 日（7, 311）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.4.1.1）。なお、IP_0 については 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Figure 2 参照。

解析では、治験薬投与期とその後の投与間観察期を「治療サイクル」とした。治療サイクルの期間は、先行試験／投与別の群間で同様であった（先行試験／投与別の群については表 2.7.3-1 を参照）。各治療サイクルの期間の中央値は、Cycle 1 が 56.0 日、Cycle 2 が 56.0 日、Cycle 3 が 50.0 日、Cycle 4 が 50.0 日であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.1.5）。治療サイクルの期間は、総じて 7 週間が最も多く、Cycle 1、Cycle 2、Cycle 3 及び Cycle 4 でそれぞれ 65.1%、75.2%、86.8%及び 96.0%の被験者が 7 週間であった。これは治験実施計画書で規定した最小の治療サイクル期間と一致した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.1.6）。

被験者の抗 AChR 抗体の状態（陽性／陰性）は、先行試験／投与別の群で均衡がとれていた。大多数の被験者（81.7%）は抗 AChR 抗体陽性であった。

年齢の中央値は 50.0 歳で、大多数は白人（89.6%）であり、性別は女性（64.6%）が多かった。日本人は 14 名（8.5%）であった。

2.7.3.2.3.2　有効性の結果

2.7.3.2.3.2.1　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化

全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団

非盲検継続投与試験である 2002 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコアの改善と薬力学的作用の一貫したパターンが認められ、gMG を有する被験者で有効性が一貫していることが示された。エフガルチギモド PH20 SC の有効性は、先行試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者と、先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者とで同様であった。

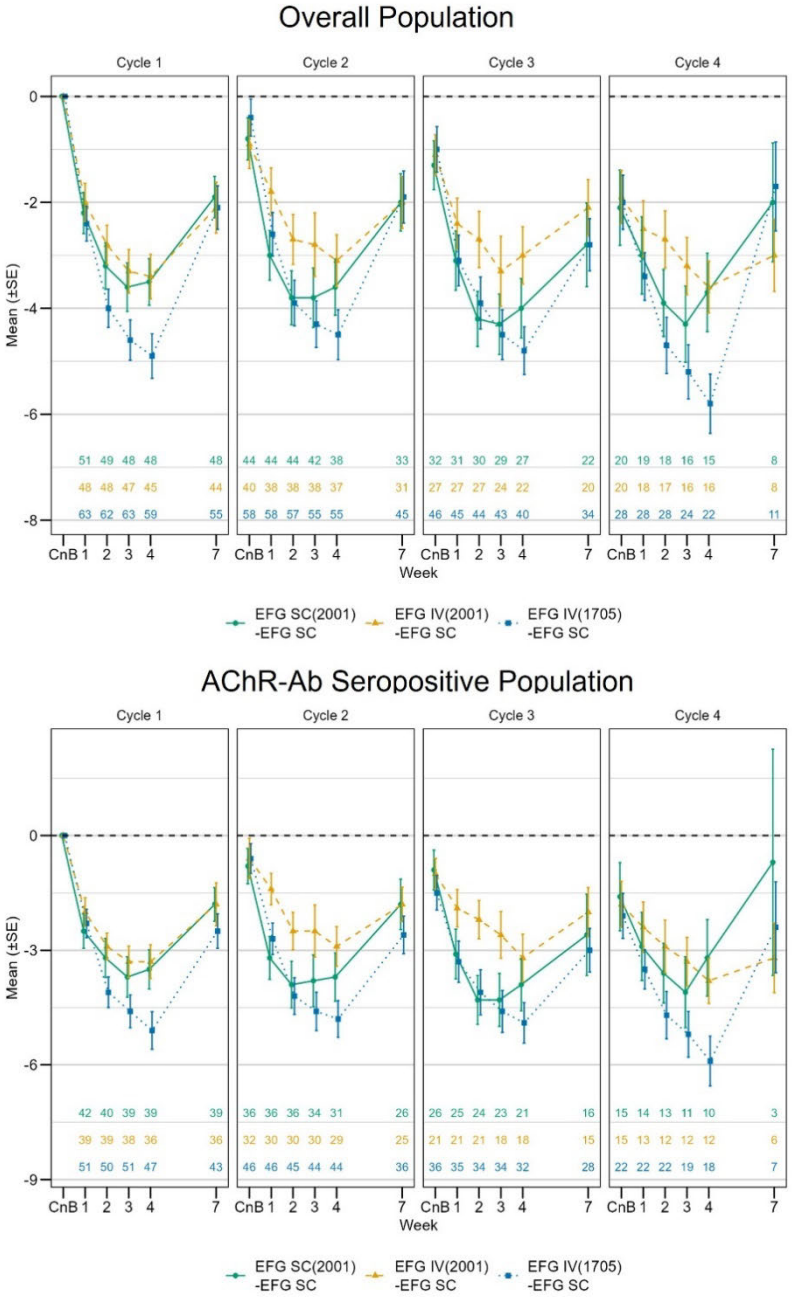
全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団のいずれでも、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの最大減少量は治療サイクルを繰り返すにつれて小さくなったが、これは MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインが治療サイクルを繰り返すにつれて減少したためであった（図 2.7.3-4）。次の治療サイクルを開始する前に MG-ADL 総スコアが試験開始前のレベルに戻らなかったのは、MG-ADL 総スコアに特に閾値を設定せず、治験担当医師の判断で再治療が行われたためであった。

全体集団では、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、各サイクルの Week 4 の時点で MG-ADL 総スコアに一貫した改善が認められた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.1.1.1）。全体群の Week 4 での MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、Cycle 1 で−4.0 点（0.25）、Cycle 2 で−3.8 点（0.29）、Cycle 3 で−4.1 点（0.31）、Cycle 4 で−4.5 点（0.37）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.1.1.1）。

抗 AChR 抗体陽性集団でも全体集団と同様に、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、各サイクルの Week 4 の時点で MG-ADL 総スコアに一貫した改善が認められた。抗 AChR 抗体陽性集団の Week 4 での MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、Cycle 1 で−4.1 点（0.29）、Cycle 2 で−4.0 点（0.32）、Cycle 3 で−4.2 点（0.35）、Cycle 4 で−4.6 点（0.46）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.1.1.2）。

治験実施計画書の規定により、エフガルチギモド PH20 SC は在宅で投与することが可能であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 9.1）。在宅で投与が行われた場合、規定 Visit は電話で行った。規定 Visit が来院で行われたか電話で行われたかにより、MG-ADL 総スコアや MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に意味のある違いは認められなかった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.1.1.4）。

図 2.7.3-4　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（最初の 4 サイクル）：全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団－2002 試験 IA1（SAF）



Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Figures 3 and 4
1705=ARGX-113-1705; 2001=ARGX-113-2001; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CnB=cycle n baseline; EFG IV=efgartigimod IV; EFG IV(1705)-EFG SC=participants who received efgartigimod IV in ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2002; EFG IV(2001)-EFG SC=participants who received efgartigimod IV in ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2002; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; EFG SC(2001)-EFG SC=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2002; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error.

Note: Study baseline corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CnB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in that cycle.

抗 AChR 抗体陰性集団

抗 AChR 抗体陰性集団では、試験開始時の MG-ADL 総スコアがわずかに高かったものの、MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団と同様であった（表 2.7.3-8）。また、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、同様の結果であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.1.1.2）。

表 2.7.3-8　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2002 試験 IA1（SAF）

	AChR-Ab status					
	AChR-Ab seropositive (N=134)		**AChR-Ab seronegative (N=30)**		**Total (N=164)**	
	n	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
SB score	134	7.6 (0.30)	30	8.9 (0.63)	164	7.9 (0.27)
Cycle 1						
Week 4	122	−4.1 (0.29)	30	−3.6 (0.53)	152	−4.0 (0.25)
Week 7	118	−2.1 (0.28)	29	−1.8 (0.52)	147	−2.0 (0.25)
Max	132	−4.7 (0.26)	30	−4.3 (0.51)	162	−4.6 (0.23)
Cycle 2						
CB	114	−0.7 (0.26)	28	−0.7 (0.48)	142	−0.7 (0.23)
Week 4	104	−4.0 (0.32)	26	−3.2 (0.71)	130	−3.8 (0.29)
Week 7	87	−2.1 (0.31)	22	−1.3 (0.75)	109	−2.0 (0.29)
Max	113	−4.7 (0.29)	28	−4.3 (0.51)	141	−4.6 (0.25)
Cycle 3						
CB	83	−1.2 (0.27)	22	−0.8 (0.63)	105	−1.1 (0.25)
Week 4	71	−4.2 (0.35)	18	−3.8 (0.59)	89	−4.1 (0.31)
Week 7	59	−2.6 (0.42)	17	−2.5 (0.46)	76	−2.6 (0.34)
Max	81	−4.7 (0.33)	22	−4.9 (0.60)	103	−4.7 (0.29)
Cycle 4						
CB	52	−1.9 (0.39)	16	−2.4 (0.56)	68	−2.0 (0.33)
Week 4	40	−4.6 (0.46)	13	−4.3 (0.57)	53	−4.5 (0.37)
Week 7	16	−2.4 (0.79)	11	−1.9 (0.53)	27	−2.2 (0.51)
Max	49	−4.9 (0.40)	16	−4.6 (0.58)	65	−4.8 (0.33)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Tables 14.2.1.1.1 and 14.2.1.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CB=cycle baseline; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=number of participants in the safety analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; SB=study baseline; SE=standard error.
Notes: SB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in that cycle. The MG-ADL total score at SB, the change from SB at CB, change from SB at week 4, change from SB at week 7, and the max reduction from SB are presented for C1 to C4.

2.7.3.2.3.3 QOL の評価

2.7.3.2.3.3.1 MG-QoL15r

MG-QoL15r スコアは、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、ベースライン及びサイクルベースラインから減少し、サイクル間で一貫した QOL の改善が示された。また、MG-QoL15r スコアのサイクルベースラインは、治療サイクルを繰り返すにつれて減少し、エフガルチギモド PH20 SC の治療期間が長くなるにつれて、被験者報告による QOL の改善が認められた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.2.1、Figure 8）。

2.7.3.2.3.3.2 EQ-5D-5L VAS スコア

EQ-5D-5L VAS スコアは、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、ベースライン及びサイクルベースラインから増加し、サイクル間で一貫した QOL の改善が示された。EQ-5D-5L VAS スコアの最大値は、各サイクルの Week 4 に認められた。EQ-5D-5L VAS スコアは、MG-QoL15r の評価尺度と比べてより広範な QOL を評価するにもかかわらず、EQ-5D-5L VAS スコアによる被験者の QOL の改善は、MG-QoL15r スコアで見られた改善と同様であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.2.2）。

2.7.3.2.3.4 エフガルチギモド PH20 SC の自己投与の実施可能性

エフガルチギモド PH20 SC の総投与回数のうち、治験実施施設でのスタッフによる投与は 42.8%、在宅での自己投与は 30.5%、治験実施施設での自己投与は 24.8%、在宅での介護者による投与は 0.8%、治験実施施設での介護者による投与は 0.9%を占めていた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.2.8）。Cycle 4 の 2 回目の投与 Visit 時には、被験者の 70%超が在宅で自己投与しており、Cycle 4 の 2 回目、3 回目、4 回目の投与 Visit 時にはそれぞれ 47 名（72.3%）、45 名（71.4%）、43 名（76.8%）が在宅で自己投与を行った（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.2.8）。

2.7.3.2.3.4.1 自己投与を実施した被験者での有効性

自己投与又は介護者支援投与を行った被験者と医療従事者による投与を行った被験者との間で有効性データを比較するため、post-hoc 解析を行った。この解析では、被験者を重なりのある 3 つの観察グループに分けた。被験者はこれらのグループにランダム化されたわけではないため、選択バイアスを除外することはできない。

2002 試験の被験者をエフガルチギモド PH20 SC の投与方法により以下の定義でグループ分けし、投与方法グループ別に有効性及び薬力学的データを示す。なお、2002 試験の日本人被験者数は少なかったため、自己投与に関する post-hoc 解析は全体集団のみについて実施した。

- グループ A：「全て医療従事者による投与」には、エフガルチギモド PH20 SC が常に医療従事者により投与された被験者が含まれる。

- グループ B：「治験薬投与期 1 の Visit 2 以降、全て自己投与又は介護者支援投与」には、治験薬投与期 1 の Visit 2 以降、エフガルチギモド PH20 SC を常に自己投与又は介護者支援投与した被験者が含まれる。
- グループ C：「1 回以上自己投与又は介護者支援投与」には、グループ B の被験者に加えて、エフガルチギモド PH20 SC の自己投与又は介護者支援投与と、医療従事者による投与を両方受けた被験者が含まれる。
- グループ合計は、グループ A とグループ C の合計である。グループ A とグループ C は相互に排他的であり、グループ B はグループ C の部分集団である

各被験者の投与方法グループの分類は、年齢、性別、人種、参加国、及び抗 AChR 抗体の状態と共に一覧表として 5.3.5.2-1 ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Listing 14.4.3.10 に示した。参加国により、被験者が自己投与を選択することが多い国（ベルギーなど）と、医療従事者による投与を選択することが多い国（ジョージアなど）が見られた。日本人被験者は、各投与方法のグループに同程度の割合で含まれていた（グループ A、B 及び C でそれぞれ 9.3%、10.5%及び 8.2%）。

グループ A の被験者は他のグループの被験者より年齢が高かった。65 歳以上の被験者は、グループ A で最も割合が高く（グループ A：27.8%、グループ B 及び C：それぞれ 12.3%、19.1%）、年齢の中央値は、グループ A で 53.0 歳であったのに対し、グループ B で 46.0 歳、グループ C で 48.0 歳であった（5.3.5.2-1 ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.1）。

自己投与を選好するかどうかは、ベースラインの疾患重症度（MG-ADL 総スコアで評価）とは関連していなかった。エフガルチギモド PH20 SC を医療従事者により投与された被験者（グループ A）は、自己投与又は介護者支援投与した被験者（グループ B）に比べてベースライン時の疾患重症度が高いことはなかった。ベースライン時の平均（標準偏差）MG-ADL 総スコアは、グループ A で 7.4 点（3.65）、グループ B で 8.2 点（3.35）であった（5.3.5.2-1 ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.2）。その他の併存疾患や病歴については、投与方法のグループ別で異なる点がある可能性はある。

サイクルごとの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の記述統計量を、全体集団の最初の 4 サイクルについて投与方法グループ別に表 2.7.3-9 に示す。また、MG-ADL 総スコアの平均実測値及びベースラインからの平均変化量の推移を、最初の 4 サイクルについて投与方法グループ別に、それぞれ図 2.7.3-5 及び図 2.7.3-6 に示す。

MG-ADL 総スコアの減少で評価した臨床的な改善は、投与方法にかかわらず全てのグループで一貫して、各サイクルで観察された。また、MG-ADL 反応の発現はいずれのグループでも早く、Week 1 の時点までに見られた。これらの結果は、全体集団の結果（2.7.3.2.3.2.1）と一致していた。

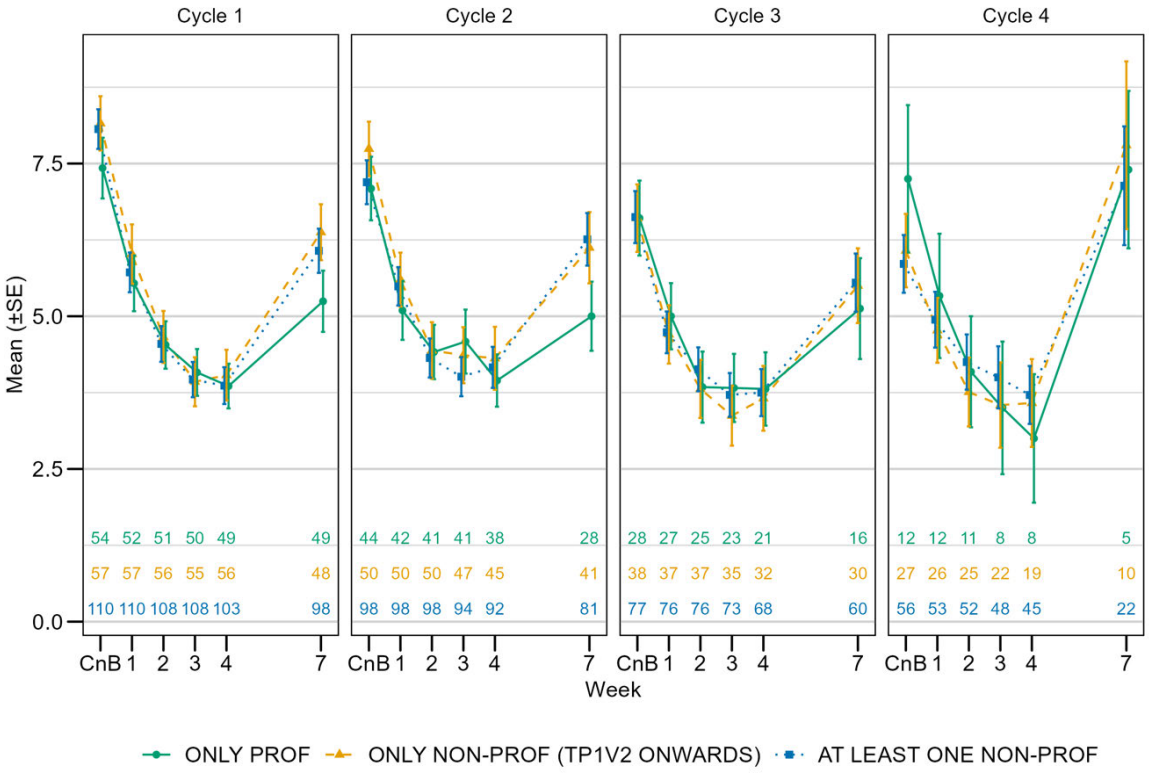
さらに、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の平均減少率の推移は、3 つのグループで同程度であった。総 IgG 濃度及び抗 AChR 抗体濃度の推移は、投与方法による影響を受けなかった（5.3.5.2-1 ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.4、Table 14.4.3.5）。

表 2.7.3-9　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：投与方法グループ別－2002 試験 IA1（SAF）

	All professional-supported injections (N=54)		All self- or caregiver-supported injections from TP1V2 onward (N=57)		≥1 Self- or caregiver-supported injection (N=110)		Total (N=164)	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
SB score	54	7.4 (0.50)	57	8.2 (0.44)	110	8.1 (0.32)	164	7.9 (0.27)
Cycle 1								
Week 4	49	−3.6 (0.44)	56	−4.1 (0.42)	103	−4.2 (0.31)	152	−4.0 (0.25)
Week 7	49	−2.1 (0.44)	48	−1.9 (0.39)	98	−2.0 (0.30)	147	−2.0 (0.25)
Max	52	−4.1 (0.42)	57	−4.8 (0.37)	110	−4.9 (0.27)	162	−4.6 (0.23)
Cycle 2								
CB	44	−0.1 (0.42)	50	−0.5 (0.32)	98	−0.9 (0.27)	142	−0.7 (0.23)
Week 4	38	−3.5 (0.47)	45	−3.9 (0.59)	92	−4.0 (0.36)	130	−3.8 (0.29)
Week 7	28	−2.1 (0.51)	41	−2.0 (0.57)	81	−1.9 (0.35)	109	−2.0 (0.29)
Max	43	−3.8 (0.42)	50	−4.9 (0.41)	98	−4.9 (0.31)	141	−4.6 (0.25)
Cycle 3								
CB	28	−0.4 (0.32)	38	−1.3 (0.53)	77	−1.3 (0.32)	105	−1.1 (0.25)
Week 4	21	−3.0 (0.63)	32	−4.7 (0.51)	68	−4.5 (0.34)	89	−4.1 (0.31)
Week 7	16	−2.4 (0.91)	30	−3.2 (0.54)	60	−2.7 (0.36)	76	−2.6 (0.34)
Max	27	−3.9 (0.61)	37	−5.0 (0.52)	76	−5.0 (0.33)	103	−4.7 (0.29)
Cycle 4								
CB	12	0.0 (0.88)	27	−2.7 (0.46)	56	−2.4 (0.33)	68	−2.0 (0.33)
Week 4	8	−4.6 (1.05)	19	−5.0 (0.57)	45	−4.5 (0.40)	53	−4.5 (0.37)
Week 7	5	−2.4 (2.04)	10	−2.0 (0.65)	22	−2.1 (0.46)	27	−2.2 (0.51)
Max	12	−3.6 (0.86)	26	−5.7 (0.47)	53	−5.1 (0.35)	65	−4.8 (0.33)

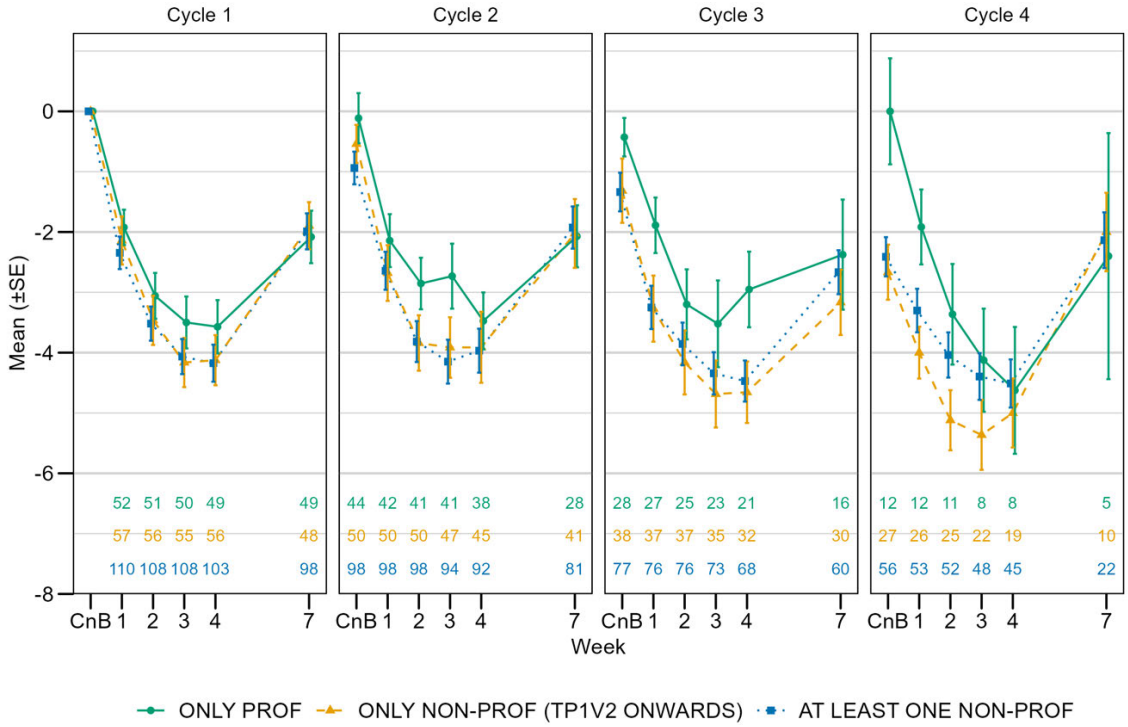
Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.3
CB=cycle baseline; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; N=number of participants per group in the safety analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SB=study baseline; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error; TP1V2=treatment period 1, visit 2.
Notes: SB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in that cycle. The MG-ADL total score at SB, the change from SB at CB, change from SB at week 4, change from SB at week 7, and the maximum reduction from SB are presented for cycles 1 through 4.

図 2.7.3-5　MG-ADL 総スコアの平均実測値の推移：全体集団、投与方法グループ別－2002 試験 IA1（SAF）



Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.3
CnB=cycle n baseline; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; prof=professional; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error; TP1V2=treatment period 1, visit 2
Notes: Study baseline corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CnB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration

図 2.7.3-6　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移：全体集団、投与方法グループ別－2002 試験 IA1（SAF）



Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.3
CnB=cycle n baseline; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; prof=professional; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SE=standard error; TP1V2=treatment period 1, visit 2
Notes: Study baseline corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CnB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in that cycle.

2.7.3.2.3.5　エフガルチギモド PH20 SC に対する選好と満足度

2.7.3.2.3.5.1　MAPQ

MAPQ は、1705 試験又は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者が、静脈内投与と皮下投与のどちらを好むかを評価するために使用した。

Total IV 群（1705 試験又は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者の合計）で、エフガルチギモド IV よりエフガルチギモド PH20 SC を好んだ被験者は、Cycle 1、Cycle 2、Cycle 3 後にそれぞれ 74 名（71.2%）、67 名（72.8%）、49 名（79.0%）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.3.1、Figure 9）。全体として、73.6%の被験者が静脈内投与よりも皮下投与のエフガルチギモドを選好した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.3.2）。オッズ比（95%信頼区間）は 21.2（9.57, 47.14）であり、エフガルチギモド IV の投与を受けたことのある被験者がエフガルチギモド PH20 SC を選好するオッズは、エフガルチギモド IV を選好するオッズの 21.2 倍であることが示された（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.3.2）。

2.7.3.2.3.5.2　TSQM-9

TSQM-9 は、使いやすさ、効果、全体満足度の 3 つの領域での 9 つの質問を用いて、治療に対する被験者の満足度を評価する。エフガルチギモド治療に対する全体的な被験者の満足度は、本試験の試験開始時及び試験開始から約 1 年後に評価する計画である。

被験者は、先行試験でのエフガルチギモド治療（エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV）に 3 つの領域全てで全般に満足していた。データカットオフ日の時点で、本試験に 1 年以上登録されている被験者はいなかった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.3.3）。

2.7.3.2.4　1705 試験（補足試験：1704 試験の非盲検継続投与第 3 相試験）

1705 試験の中間解析 4 には、1704 試験から 1705 試験に移行し、データカットオフ日までにエフガルチギモドの投与を受けた全ての被験者を含めた。本中間解析の有効性及び安全性の結果は、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR に記載した。

中間解析 4 の有効性データは、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.2.2.2 に記載されているデータと一貫しており、成人 gMG 患者で MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの改善によって示される臨床効果は、治療サイクルを繰り返しても維持されることが示された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

エフガルチギモドの第 2 相及び第 3 相試験に参加した gMG 患者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の統合解析については、2.7.4.1.3.3 に記載した。以下の 2 つの Pooling Block に基づき、データを評価した。

- SC Pooling Block：エフガルチギモド SC Pooling Block（N=168）は、2001 試験及び 2002 試験で 2022 年 3 月 2 日のデータカットオフ日までにエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた全ての gMG 患者のデータで構成される。
- IV Pooling Block：エフガルチギモド IV Pooling Block（N=164）は、1602 試験、1704 試験及び 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた全ての gMG 患者のデータで構成される。

統合解析の詳細は、2.7.4.1.1.4 を参照。

2.7.3.3.1.1　SC Pooling Block

SC Pooling Block の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、2.7.4.1.3.3.1 に記載した。

被験者の大多数は女性（64.9%）、白人（89.9%）、非ヒスパニック系／非ラテン系（88.7%）であった。平均（標準偏差）年齢は 50.4 歳（15.31）であり、18～65 歳未満（78.6%）が 65 歳以上（21.4%）より多かった。平均（標準偏差）BMI は 27.70 kg/m^2（6.017）であった。

人口統計学的特性について、全体集団と抗 AChR 抗体陽性集団の間で臨床的に意味のある違いはなかった。

全体として、診断からの期間の平均（標準偏差）は 8.69 年（8.025）であり、MG-ADL 総スコアの平均（標準偏差）は 8.4 点（3.22）であった。被験者の大多数は抗 AChR 抗体陽性（81.5%）であり、MGFA 分類は Class IIIa（33.3%）、Class IIa（23.8%）、Class IIIb（22.0%）の順に多かった。被験者がベースライン時に受けていた MG 療法は、NSID 及びステロイドの両方（38.7%）、ステロイドのみ（27.4%）、NSID もステロイドもなし（21.4%）又は NSID のみ（12.5%）であった。

ベースラインの疾患特性について、全体集団と抗 AChR 抗体陽性集団の間で臨床的に意味のある違いはなかった。

2.7.3.3.1.2　IV Pooling Block

IV Pooling Block の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、2.7.4.1.3.3.2 に記載した。

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、SC Pooling Block の被験者と同様であった。

人口統計学的特性について、全体集団と抗 AChR 抗体陽性集団の間で臨床的に意味のある違いはなかった。

全体として、診断からの期間の平均（標準偏差）は 9.54 年（8.187）であり、MG-ADL 総スコアの平均（標準偏差）は 9.2 点（2.81）であった。被験者の大多数は抗 AChR 抗体陽性（77.4%）であり、MGFA 分類は Class IIIb（30.5%）、Class IIIa（28.0%）、Class IIa（22.0%）の順に多かった。被験者の大半は、ベースラインで gMG 治療の併用薬として NSID 及びステロイドの両方による治療を受けていた（54.3%）。ベースラインの疾患特性について、全体集団と抗 AChR 抗体陽性集団の間で臨床的に意味のある違いはなかった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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裏付けるため、プラセボ対照試験である 1704 試験のデータを用いて、総 IgG 減少が gMG 患者での臨床的有効性の適切な薬力学的マーカーであることを確認した。また、抗 AChR 抗体陽性集団では、抗 AChR 抗体の減少が臨床的有効性の薬力学的マーカーとなることを、同様の解析を行って裏付けた。Prentice 基準及び治療効果の割合（PTE）を用いたこれらの裏付け解析、並びに 2001 試験の非劣性マージンの適切性は 2.7.3.3.2.1 に記載する。さらに、2001 試験で見られたエフガルチギモド PH20 SC 群の MG-ADL レスポンダーの割合は、1704 試験でのプラセボ群に対して間接的に優越であることを、抗 AChR 抗体陽性集団を対象として、固定マージン法及び統合法を用いて示した（2.7.3.3.2.3.3）。また、2001 試験と 1704 試験間で臨床的有効性のデータを比較して示した。これらのデータを総合すると、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の薬力学的作用及び臨床的有効性は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であることが裏付けられた。実施した解析の結果では、抗 AChR 抗体減少と比較して、総 IgG 減少は gMG 患者に対するエフガルチギモドの臨床効果をよりよく説明した。

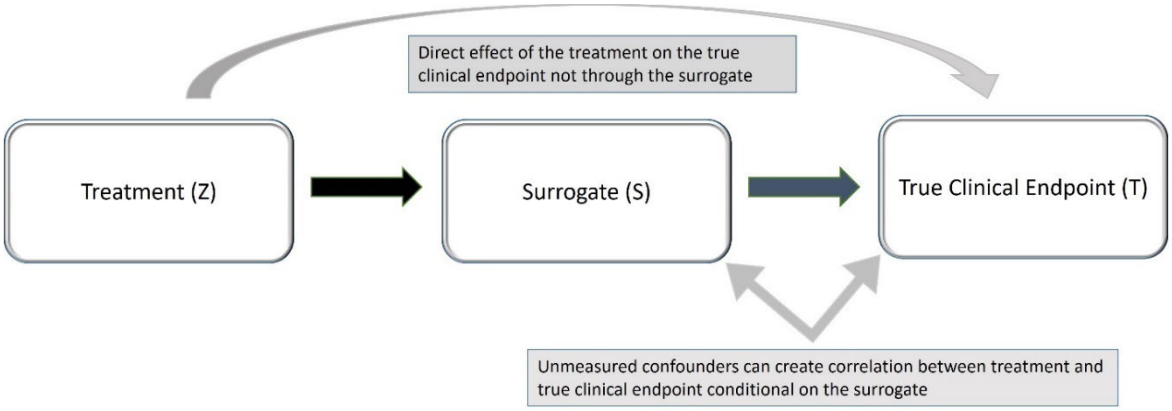
2.7.3.3.2.1　臨床エンドポイントのための薬力学的マーカーとしての総 IgG

臨床効果に対する代替エンドポイントとしての薬力学的指標を確立する手法として、Prentice 基準が知られている（Prentice, 1989; Amur, 2015）。Prentice 基準は、臨床効果を指標とした治療効果が薬力学的指標で説明できるかどうかを評価する（Prentice, 1989）。Prentice 基準を満たすかどうかは 1 つの臨床試験で評価可能である（Amur, 2015）。

Prentice 基準は 4 つのステップで構成され、薬力学的指標によって説明できる PTE を求め、臨床効果に対して薬力学的指標が代替エンドポイントとなりうるかを決定する（図 2.7.3-7）。

1. 治療（Z）は真の臨床エンドポイント（T）に有意な影響を与える
2. 治療（Z）は代替エンドポイント（S）に有意な影響を与える
3. 代替エンドポイント（S）は真の臨床エンドポイント（T）に有意な影響を与える
4. 真の臨床エンドポイント（T）に与える治療効果（Z）は、代替エンドポイント（S）で完全に説明される

図 2.7.3-7　代替エンドポイントの評価を確立する因果 Pathway



Source: VanderWeele, 2013; Molenberghs, 2010; Buyse, 2000

Prentice 基準を用いて、1704 試験のエフガルチギモド IV 群での総 IgG 減少率のサイクルベースラインから Week 4（4 回目投与から 1 週間後）までの AUEC と MG-ADL レスポンダーの割合の間の関係を分析した。MG-ADL レスポンダーの割合は、治験薬最終投与の 1 週間後までに MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者に基づき求めた。本解析ではサイクルベースラインから Week 4 までの期間に主に着目したが、これは、治療サイクル内で総 IgG が最大減少を示す期間であるためである。

解析は、1704 試験の抗 AChR 抗体陽性集団（エフガルチギモド IV 群 65 名、プラセボ群 64 名）及び全体集団（エフガルチギモド IV 群 84 名、プラセボ群 83 名）を対象に、Cycle 1 から Cycle 3 までの全データを用いて行った。全体集団は、抗 AChR 抗体陽性被験者と少数の抗 AChR 抗体陰性被験者（約 20%）で構成される。この解析では、ベースラインから Week 2、ベースラインから Week 3、ベースラインから Week 4、ベースラインから Week 5、ベースラインから Week 6 までの異なる期間について、総 IgG 減少率の AUEC を算出した。次項以降では、ベースラインから Week 4 までについてモデル解析の結果を記述する。Week

4 は総 IgG の最大減少が見られる時点と一致し、エフガルチギモドの 4 回目投与から 1 週間後である。本解析では、AUEC は数値の安定のため 100 でスケーリングし、単位当たりの減少として評価した。

2.7.3.3.2.1.1　治療（Z）は真の臨床エンドポイント（T）に有意な影響を与える

1704 試験の結果と一貫して、MG-ADL レスポンダーの割合を指標としたエフガルチギモド IV の臨床的有効性は、全ての治療サイクルを 1 つのモデルに含めたとき、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団でいずれもプラセボと比較して顕著に有意であった。推定オッズ比（95%信頼区間）は、全体集団で 3.690（2.084, 6.532）、抗 AChR 抗体陽性集団で 5.379（2.806, 10.312）であった（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-10　MG-ADL レスポンダーの割合に対する治療効果－1704 試験（mITT 集団）

MG-ADL response:	**AChR-Ab seropositive population**	**Overall population**
Intercept (SE)	−0.834 (0.224)	−0.460 (0.196)
Treatment (SE)	1.682 (0.332)	1.306 (0.291)
p-value	<0.0001	<0.0001
OR (95% CI)	5.379 (2.806-10.312)	3.690 (2.084-6.532)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.4.1.1 and 14.2.4.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; CI=confidence interval; GEE=generalized estimating equations; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; OR=odds ratio; SE=standard error.
Note: The main analysis for the AChR-Ab seropositive and overall mITT populations was repeated to account for all the observations in various treatment cycles in a single model using the GEE framework with a logit link.

2.7.3.3.2.1.2　治療（Z）は代替エンドポイント（S）に有意な影響を与える

ベースラインから Week 4 までの総 IgG 減少率の AUEC に対するエフガルチギモドの治療効果は、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団でいずれもプラセボと比較して顕著に有意であった（表 2.7.3-11）。ベースラインからの総 IgG 減少率の AUEC は、両集団ともプラセボ群に比べてエフガルチギモド群で約 12 ポイント大きかった。

表 2.7.3-11　総 IgG 減少率の AUEC に対する治療効果－1704 試験（mITT 集団）

AUEC of percent total IgG reduction:[a)]	**AChR-Ab seropositive population**	**Overall population**
Intercept (SE)	0.098 (0.328)	0.093 (0.285)
Treatment (SE)	–12.003 (0.453)	–12.213 (0.397)
p-value	<0.0001	<0.0001

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.4.2.1 and 14.2.4.2.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; IgG=immunoglobulin gamma; mITT=modified intent-to-treat; SE=standard error.
Note: For this analysis, a linear mixed-effects regression model was used to account for the nesting of cycles within participants.
a)　AUEC is based on the interval from baseline to week 4.

2.7.3.3.2.1.3　代替エンドポイント（S）は真の臨床エンドポイント（T）に有意な影響を与える

臨床効果である MG-ADL レスポンダーの割合に対する総 IgG 減少率の AUEC の単位あたりの効果は、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団でいずれも顕著に有意であり、オッズ比（95%信頼区間）は抗 AChR 抗体陽性集団で 1.156（1.099, 1.216）、全体集団で 1.119（1.073, 1.167）であった（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12　総 IgG 減少率の AUEC と MG-ADL レスポンダーの割合との関係－1704 試験（mITT 集団）

AUEC of percent total IgG reduction[a)]	**AChR-Ab seropositive population**	**Overall population**
Intercept (SE)	−0.867 (0.217)	−0.492 (0.191)
AUEC of percent total IgG reduction (SE)	0.145 (0.026)	0.113 (0.021)
p-value	<0.0001	<0.0001
OR (95% CI)	1.156 (1.099-1.216)	1.119 (1.073-1.167)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.4.2.3 and 14.2.4.2.4
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; CI=confidence interval; GEE=generalized estimating equations; IgG=immunoglobulin gamma; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; OR=odds ratio; SE=standard error.
Note: The outcome variable MG-ADL response was modeled using GEE with a logit link and a compound symmetry variance-covariance structure was used as a working correlation matrix to account for the nesting of cycles within participants. In this model, the AUEC of percent total IgG reduction was included as a fixed-effect variable.
a)　AUEC is based on the interval from baseline to week 4.

2.7.3.3.2.1.4　真の臨床エンドポイント（T）に与える治療効果（Z）は、代替エンドポイント（S）で完全に説明される

Prentice は、代替エンドポイントを「比較対象の投与群に対して無関係であるという帰無仮説の検定が、対応する真のエンドポイントに基づく帰無仮説の検定としても有効である応答変数」と定義している（Prentice, 1989）。この定義は、代替エンドポイント（S）が真のエンドポイント（T）と相関しており、真のエンドポイント（T）に対する治療の正味の影響（Z）を完全に説明できることを意味するものである。2.7.3.3.2.1.1、2.7.3.3.2.1.2 及び 2.7.3.3.2.1.3 で示したモデルは、総 IgG 減少率の AUEC と MG-ADL レスポンダーの割合の間に強い関連があること、治療が代替エンドポイントに対して有意な影響があること、治療が真の臨床エンドポイントに対して有意な影響があることを示している。

モデルパラメータの推定値及び対応する p 値（表 2.7.3-13）によれば、総 IgG 変化率の AUEC は、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団でいずれも治療効果を完全に説明できる。

表 2.7.3-13　総 IgG 減少率の AUEC で条件付けした場合の MG-ADL レスポンダーの割合に対する治療効果－1704 試験（mITT 集団）

MG-ADL response[a)]	AChR-Ab seropositive population	Overall population
Intercept (SE)	−0.875 (0.226)	−0.480 (0.201)
Treatment (SE)	0.085 (0.638)	−0.103 (0.525)
p-value	0.8942	0.8446
Treatment OR (95% CI)	1.088 (0.312-3.799)	0.902 (0.322-2.524)
AUEC of percent total IgG reduction (SE)	0.139 (0.049)	0.119 (0.038)
p-value	0.0042	0.0018
AUEC of percent total IgG reduction OR (95% CI)	1.149 (1.045-1.264)	1.127 (1.045-1.214)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.4.2 5 and 14.2.4.2.6
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; CI=confidence interval; GEE=generalized estimating equations; IgG=immunoglobulin gamma; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; OR=odds ratio; mITT=modified intent-to-treat; SE=standard error.
Note: The outcome variable MG-ADL response was modeled using GEE with logit link and a compound symmetry variance-covariance structure was used as a working correlation matrix to account for the nesting of cycles within participants. In this model, the treatment indicator variable and the AUEC of percent total IgG reduction were included as fixed-effect variables.
a)　AUEC is based on the interval from baseline to week 4.

総 IgG 減少率の AUEC で説明できる PTE の推定値（95%信頼区間）（Freedman, 1992; Huang, 2010）は、抗 AChR 抗体陽性集団で 94.08%（23.44, 148.23）、全体集団で 105.44%（0.10, 189.24）であった（表 2.7.3-14）。PTE の推定値については、2.7.3.3.2.1.5 でさらに考察する。

2.7.3.3.2.1.1 から 2.7.3.3.2.1.4 で要約した 1704 試験の条件に基づき、MG-ADL レスポンダーの割合に対する治療効果の大部分は、総 IgG の減少を介するものと考えられ、エフガルチギモドの生物学的作用機序がさらに明らかになった。

2.7.3.3.2.1.5　代替エンドポイント（S）で説明される治療効果（Z）の割合

PTE の推定値は、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団の全ての期間で一貫しており、顕著に高かった（表 2.7.3-14）。また、総 IgG 減少率の AUEC で説明される PTE の推定値は、Week 4 を超える測定値を AUEC の算出に含めると安定し、全体集団で 100%未満となった。両集団で、PTE の 95%信頼区間の上限は 100%を超えるものの、この指標に基づく文献での知見と一致している（Fleming, 1996; Fleming, 2012; Institute of Medicine (US) Committee on Qualification of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease, 2010）。したがって、この結果は頑健で、治療効果の大部分が総 IgG の減少を介して、MG-ADL レスポンダーの割合に反映されることを裏付けている。

表 2.7.3-14　総 IgG 減少率の AUEC によって説明される治療効果の割合－1704 試験（mITT 集団）

AUEC of percent total IgG reduction from cycle baseline	PTE explained by AUEC of percent total IgG reduction (95% CI)	
	AChR-Ab seropositive population	Overall population
Baseline–week 2	73.36 (19.93-102.77)	95.44 (0.13-145.67)
Baseline–week 3	92.30 (12.44-131.74)	115.41 (0.08-175.80)
Baseline–week 4	94.08 (23.44-148.23)	105.44 (0.10-189.24)
Baseline–week 5	77.70 (7.70-148.38)	86.13 (0.02-193.19)
Baseline–week 6	70.80 (7.37-144.96)	81.10 (0.02-193.79)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.4.2.7.1 and 14.2.4.2.8.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin gamma; PTE=proportion of treatment effect
Note: PTE is estimated using the F_{avg} measure using the probit link function (Huang, 2010). The effect of treatment captured by the surrogate is summarized using the PTE based on the parameter estimates obtained in models described in Sections 2.7.3.3.2.1.3 and 2.7.3.3.2.1.4. The 95% CI of the PTE was constructed using nonparametric bootstrap using 10000 iterations.

2.7.3.3.2.2　臨床エンドポイントのための薬力学的マーカーとしての抗 AChR 抗体

1704 試験の抗 AChR 抗体減少率のサイクルベースラインから Week 4（4 回目投与から 1 週間後）までの AUEC と MG-ADL レスポンダーの割合の間の関係についても、Prentice 基準を用いて解析した。

解析は、1704 試験の抗 AChR 抗体陽性集団（エフガルチギモド群 65 名、プラセボ群 64 名）を対象に、Cycle 1 から Cycle 3 までの全データを用いて行った。総 IgG について 2.7.3.3.2.1 に示したのと同様のアプローチをとった。Prentice 基準 3 及び 4 でのモデルに AUEC の二乗項を含めたとき、Prentice 基準 1～4 は、抗 AChR 抗体減少率の AUEC について満たされた（5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Table 14.2.4.3.1、Table 14.2.4.3.2、Table 14.2.4.3.3）。ベースラインから Week 4 までの PTE（95%信頼区間）は 41.29%（−39.05, 111.92）であった（5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Table 14.2.4.3.4）。したがって、抗 AChR 抗体は臨床エンドポイントの薬力学的マーカーである。しかし、解析の結果では、抗 AChR 抗体減少と比較して、総 IgG 減少は gMG 被験者に対するエフガルチギモドの臨床効果をよりよく説明した。

2.7.3.3.2.3　非劣性マージン

1704 試験のデータに基づき、2001 試験では、gMG 患者でのエフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC の非劣性を、Day 29 での総 IgG 減少率について非劣性マージン 10%で示すよう計画した。ICH E10（ICH Guideline E10, 2001）及び FDA 非劣性ガイダンス（US Food and Drug Administration, 2016）に基づく非劣性評価のための仮説は以下のとおりである。

- 帰無仮説：エフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC の Day 29 での総 IgG のベースラインからの減少率の差が 10%以上（すなわち、$\mu_{IV}-\mu_{SC}\geq 10$）

- 対立仮説：エフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC の Day 29 での総 IgG のベースラインからの減少率の差が 10%未満（すなわち、$\mu_{IV}-\mu_{SC}<10$）

2.7.3.3.2.3.1　非劣性マージン 10%の適切性

1704 試験では、Cycle 1 の Week 4 での総 IgG 減少率の平均値（標準誤差）はエフガルチギモド IV 群で 62.2%（0.82）、プラセボ群で 0.1%（2.23）であり、治療効果（両側 95%信頼区間）は 62.1%（57.44, 66.76）であった。総 IgG 減少率の非劣性マージンを 10%とすると、薬力学的作用の 84%［(1−10⁄62.2)×100%］が維持されると予想される［2001 試験の治験実施計画書第 2 版（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.1, 9.2）］。

同様に、ベースラインからの総 IgG 減少率を予測因子とする MG-ADL 総スコアのランダム切片モデルにより、総 IgG 減少率が 10%減少したとき、Week 4 での MG-ADL 総スコアの減少効果の 86%［(1−0.35⁄2.5)×100%］は維持されることが示唆された［2001 試験の治験実施計画書第 2 版（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.1, 9.2）］。Cycle 1 では最終投与から 1 週間後に総 IgG の減少が最大となることが示されたため、総 IgG の減少を評価する時点として Week 4 を選択した。AUEC や E_{max} など、総 IgG 減少の薬力学的作用に関する他の指標は、2001 試験の非劣性マージンの適切性を裏付けるために評価した。

薬力学的パラメータと臨床効果との関連性については、追加の検討を行った。この検討には、1704 試験の主要評価項目（MG-ADL レスポンダーの割合）を使用した。この評価項目は、"consistent, maintained, and clinically relevant benefit"の定義と一致するため、代表的な評価項目と考えられる。1704 試験でのレスポンダーの多く（84%）は、Week 1～Week 6 の間に認められた。

治療サイクル内の Week 1～Week 4 までの総 IgG の推移を考慮しつつ、総 IgG の最大減少の影響を評価するため、総 IgG 減少率の AUEC についても評価して、MG-ADL レスポンダーの割合との関連性を検討した。また、総 IgG 減少率の AUEC は、1 時点（例えば Week 4）の総 IgG 減少率に比べて、薬力学的指標で捉えた治療全体の影響をよりよく表している。

1704 試験の Cycle 1～Cycle 3 までのデータに基づき、抗 AChR 抗体陽性集団及び全体集団で、総 IgG 減少率の平均 AUEC と MG-ADL レスポンダーの割合との関連性が顕著に有意であることが示された。このモデルの予測では、総 IgG 減少率のベースラインから Week 4 までの平均 AUEC の減少が 10%小さいとき、MG-ADL レスポンダーの割合でみた臨床効果は 3～4%小さいだけであった。抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団について、MG-ADL レスポンダーの予測確率を表 2.7.3-15 に示す。

表 2.7.3-15　総 IgG 減少率の平均 AUEC が 10%小さい場合（非劣性マージン 10%）の MG-ADL レスポンダーの予測確率－1704 試験

	AChR-Ab seropositive population		Overall population	
Cycles 1 to 3 average value: baseline to week 4	**AUEC of percent reduction in total IgG**	**Probability of response**	**AUEC of percent reduction in total IgG**	**Probability of response**
Placebo group	–9.6	29.3 (21.2-38.8)	–10.3	37.6 (29.2-46.8)
Efgartigimod IV group	1183.9	69.9 (59.4-78.8)	1206.5	70.4 (61.6-77.9)
10% less decrease in the average AUEC of percent reduction of total IgG in the efgartigimod IV group	1064.5	66.2 (56.3-74.9)	1084.8	67.6 (59.1-74.9)

Source: 表 2.7.3-12
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; GEE=generalized estimating equations; IgG=immunoglobulin gamma; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NI=noninferiority
Note: The GEE with logit transformation was applied to model the MG-ADL binary outcome, and compound symmetry variance-covariance structure as a working correlation matrix was used to account for the nesting of cycles within participants.

また、MG-ADL レスポンダーの割合に関して、ブリッジングの薬力学的マーカーである総 IgG 減少率の AUEC で説明される PTE の推定値は高く、1704 試験で見られた治療効果（エフガルチギモド対プラセボ）の大部分は総 IgG 減少率を介していることが示唆された（2.7.3.3.2.1.4）。

2.7.3.3.2.3.2　総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少率の四分位範囲による MG-ADL レスポンダーの割合の記述統計

MG-ADL レスポンダーは、治験薬最終投与の 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者として定義され、臨床的に意味があり、持続的な治療効果を表すと考えられる。MG-ADL レスポンダーの割合は 1704 試験及び 2001 試験のエフガルチギモド投与群間で同程度であり、また、総 IgG 又は抗 AChR 抗体の減少率の AUEC の各四分位範囲の MG-ADL レスポンダーの割合は、全体の結果より高い又は同程度の結果が維持されていた。

経時的な総 IgG 減少率の四分位範囲別

MG-ADL レスポンダーの割合は、全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団のいずれでも、総 IgG 減少率の AUEC（Day 1～Day 29）の各四分位範囲で同様であった（表 2.7.3-16）。この結果は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 及びエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の投与レジメンで見られた総 IgG 減少の範囲内では MG-ADL レスポンダーの割合は同様であったことを示している。いずれの投与レジメンでも、マージン 10%以内の総 IgG の違いは臨床効果に影響を与えなかった。

2001 試験の全体集団並びに抗 AChR 抗体陽性及び陰性集団のいずれでも、エフガルチギモド PH20 SC 投与後の総 IgG 減少率の AUEC は、各評価期間及び試験期間全体を通してエフガルチギモド IV 投与後と同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.2）。また、1704 試験でのエフガルチギモド IV 群の総 IgG 減少率の AUEC とも同様であった。注目すべき点として、最小四分位範囲と最大四分位範囲の AUEC の差が全体集団で10%超であるにもかかわらず、各四分位範囲でレスポンダーの割合は同様であった。

表 2.7.3-16　エフガルチギモド投与後のベースラインから Week 4 までの総 IgG 減少率の AUEC の四分位範囲別の MG-ADL レスポンダーの割合－1704 試験及び 2001 試験

	Number of MG-ADL responders			
	AUEC of percent total IgG reduction quartiles[a)]	ARGX-113-1704	ARGX-113-2001[b)]	
		EFG IV [c)]	EFG IV	EFG PH20 SC
AChR-Ab seropositive population	Q1	11/16 (68.8%)	9/11 (81.8%)	7/11 (63.6%)
	Q2	8/16 (50.0%)	5/11 (45.5%)	6/10 (60.0%)
	Q3	14/16 (87.5%)	10/11 (90.9%)	11/11 (100.0%)
	Q4	10/15 (66.7%)	9/10 (90.0%)	7/10 (70.0%)
Overall population	Q1	13/20 (65.0%)	10/13 (76.9%)	8/13 (61.5%)
	Q2	11/20 (55.0%)	6/13 (46.2%)	9/13 (69.2%)
	Q3	16/20 (80.0%)	10/13 (76.9%)	10/13 (76.9%)
	Q4	15/20 (75.0%)	12/13 (92.3%)	9/12 (75.0%)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.3.1.1, 14.2.3.1.2, 14.2.3.1.3 and 14.2.3.1.4
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IgG=immunoglobulin gamma; IV=intravenous(ly); MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Qn=quartile number; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
a) The quartiles are defined within each group as follows: Q1: 0% to 25%, Q2: 25% to 50%, Q3: 50% to 75%, and Q4: 75% to 100% percentile.
b) Participants who received an immunoglobulin-related MG therapy or a plasmapheresis MG procedure during this AUEC period were excluded from this summary.
c) AUEC of percent total IgG reduction is computed from baseline to week 4.

経時的な抗 AChR 抗体減少率の四分位範囲別

抗 AChR 抗体陽性集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体減少率の AUEC の各四分位範囲で同様であった（表 2.7.3-17）。この結果は、総 IgG 減少率の AUEC の結果（表 2.7.3-16）と一致し、同じ結論が得られた。

表 2.7.3-17　エフガルチギモド投与後のベースラインから Week 4 までの抗 AChR 抗体減少率の AUEC の四分位範囲別の MG-ADL レスポンダーの割合－1704 試験及び 2001 試験

	MG-ADL responder rate			
	AUEC of percent total AChR-Ab reduction quartiles	ARGX-113-1704	ARGX-113-2001[a]	
		EFG IV	EFG IV	EFG PH20 SC
AChR-Ab seropositive population	Q1	9/16 (56.3%)	8/11 (72.7%)	6/11 (54.5%)
	Q2	12/16 (75.0%)	8/10 (80.0%)	6/10 (60.0%)
	Q3	12/16 (75.0%)	8/11 (72.7%)	9/11 (81.8%)
	Q4	10/15 (66.7%)	8/10 (80.0%)	10/10 (100.0%)

Source: Module 5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Tables 14.2.3.2.1 and 14.2.3.2.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AUEC=area under the effect curve; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); MG=myasthenia gravis; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Q=quartile; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
a) Participants who received an immunoglobulin-related MG therapy or a plasmapheresis MG procedure during this AUEC period were excluded from this summary.

2.7.3.3.2.3.3　プラセボに対する間接的優越性－ICH E10 及び FDA 非劣性ガイダンス

ICH E10（ICH Guideline E10, 2001）及び FDA 非劣性ガイダンス（US Food and Drug Administration, 2016）に基づき、非劣性マージンは 1704 試験の Cycle 1 と 1602 試験のメタアナリシス（5.3.5.3-4, ARGX-113-9022, Table 14.2.5）を用いて 95%信頼区間の下限とした。Mantel-Haenszel 法に基づき、抗 AChR 抗体陽性集団でのエフガルチギモド IV 群とプラセボ群の間の統合リスク差（95%信頼区間）は 0.39（0.24, 0.53）と推定された。これ以降、95%信頼区間の下限値（0.24）を統計学的非劣性マージンと呼ぶ。1704 試験と 1602 試験は、試験対象集団及び試験デザインが類似しているため、両試験のメタアナリシスを行うことは適切と考えられた。また、エフガルチギモド IV 群とプラセボ群の間で観察された差は、これら 2 試験で同様であった。

推奨される 2 つの方法（固定マージン法及び統合法）を提示する。どちらの方法も、抗 AChR 抗体陽性集団でエフガルチギモド PH20 SC のプラセボに対する間接的な優越性を示すことを目的とする。また、どちらの方法も、過去に実施した優越性試験である 1602 試験及び 1704 試験と、今回実施した非劣性試験である 2001 試験のデータを統合するものである。いずれの方法でも、過去のデータと今回のデータのばらつきを評価する必要があり、ばらつきは 95%信頼区間から得られた。メタアナリシスに関連する標準誤差は 0.075 であり、2001 試験に関連する標準誤差は 0.095 であった。

固定マージン法

2001 試験の結果は、抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であることを示すものであり（2.7.3.3.2.4.1）、リスク差の推定値（95%信頼区間）は−0.006（−0.19, 0.18）であった。この結果に固定マージンを適用すると、−0.19>−0.24 により、抗 AChR 抗体陽性集団でエフガルチギモド PH20 SC はプラセボに対して優越であると結論づけることができる。

具体的には、固定マージン法に関連する検定統計量は、非劣性ガイダンスから Z 統計量を用いて以下のように導出される。

$$\frac{(-0.006\ +\ 0.39)}{(0.095 + 0.075)} = 2.24\ >\ 1.96$$

固定マージン法に基づく対応する p 値は 0.0248 であり、有意水準 α=0.05 で有意である。

統合法

統合法を適用すると、検定統計量は次のようになる。

$$\frac{(-0.006 + 0.39)}{\sqrt{(0.095^2 + 0.075^2)}} = 3.15 > 1.96$$

この結果は顕著に有意である（p=0.0016）。抗 AChR 抗体陽性集団でのエフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群とのリスク差の推定値（95%信頼区間）は 0.38（0.14, 0.61）であった。

エフガルチギモド PH20 SC により 50%弱の臨床効果は維持される。

$$\frac{(-0.006 + 0.5 \times 0.39)}{\sqrt{(0.095^2 + \ (0.5 \times 0.075^2))}} = 1.85$$

2.7.3.3.2.4　エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の臨床的有効性の試験間の比較

2.7.3.3.2.4.1　MG-ADL 総スコア

2001 試験及び 1704 試験での MG-ADL レスポンダーの人数及び割合は、それぞれ 2.7.3.2.1.2.2 及びウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 11.4 に記載されている。2002 試験（中間解析 1）及び 1705 試験での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移については、それぞれ 2.7.3.2.3.2 及び 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 11.4.1.1 に記載した。

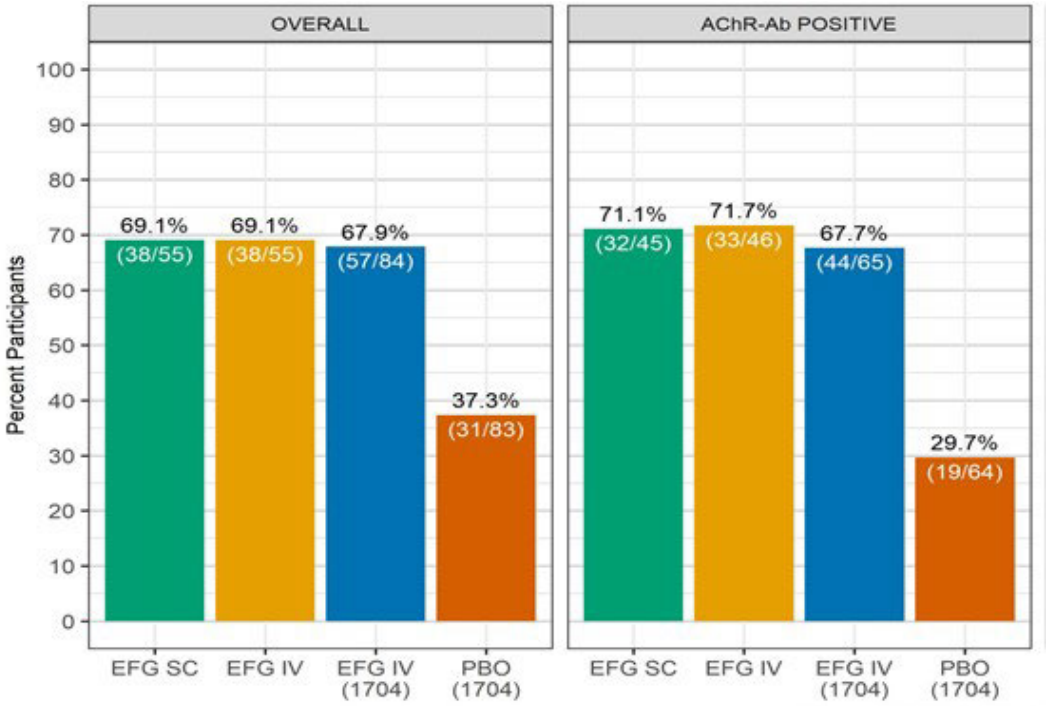
2001 試験の全体集団の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群でいずれも 38 名（69.1%）であった（図 2.7.3-8、表 2.7.3-18）。さらに、2001 試験の両群の MG-ADL レスポンダーの割合は、1704 試験のエフガルチギモド IV 群の Cycle 1 での MG-ADL レスポンダーの割合［67.9%（57 名）］と同程度であった。

2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であり、それぞれ 32 名（71.1%）及び 33 名（71.7%）であった（図 2.7.3-8、表 2.7.3-18）。さらに、2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団での両群の MG-ADL レスポンダーの割合は、1704 試験の抗 AChR 抗体陽性集団のプラセボ群［29.7%（19 名）］に比べて統計学的に有意に高かったエフガルチギモド IV 群の Cycle 1 での MG-ADL レスポンダーの割合［67.7%（44 名）］と同程度であった。

両試験での抗 AChR 抗体陰性被験者は少なかったものの、抗 AChR 抗体陰性集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、2001 試験ではエフガルチギモド PH20 SC 群の 60.0%に対しエ

フガルチギモド IV 群で 55.6%、1704 試験のエフガルチギモド IV 群では 68.4%（13 名）であった。

図 2.7.3-8　全体集団及び抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合－2001 試験及び 1704 試験



Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, Tables 14.2.1.2.1 and 14.2.1.2.2, and Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.1
1704=ARGX-113-1704; AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PBO=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

表 2.7.3-18　MG-ADL レスポンダーの割合－1704 試験及び 2001 試験

	ARGX-113-2001		**ARGX-113-1704 Cycle 1**	
MG-ADL responders	**EFG PH20 SC** n/N (%)	**EFG IV** n/N (%)	**EFG IV** n/N (%)	**Placebo IV** n/N (%)
Overall	38/55 (69.1)	38/55 (69.1)	57/84 (67.9)	31/83 (37.3)
AChR-Ab seropositive	32/45 (71.1)	33/46 (71.7)	44/65 (67.7)	19/64 (29.7)
AChR-Ab seronegative	6/10 (60.0)	5/9 (55.6)	13/19 (68.4)	12/19 (63.2)

Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, Tables 14.2.1.2.1 and 14.2.1.2.2; and Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.1
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mITT=modified intent-to-treat; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: MG-ADL responders were defined as having ≥2-point reduction (improvement) from baseline on the MG-ADL total score for ≥4 consecutive weeks, with the first reduction occurring within 1 week after the last dose.

MG-ADL responders was assessed in the mITT population in ARGX-113-1704 and the ITT population in ARGX-113-2001. In ARGX-113-2001, the number of participants in the ITT and mITT populations were the same (N=55 for each arm).

2001 試験ではエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群の両群で、また 2002 試験ではエフガルチギモド PH20 SC による Cycle 1～Cycle 4 までの各サイクルで、臨床的に意味のある MG-ADL 総スコアの改善（ベースラインからの 2 点以上の減少）が認められた（図 2.7.3-2 及び図 2.7.3-4）。これらの結果は、1705 試験の最初の 7 サイクル（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 11.4.1.1）、並びに gMG 患者に対するエフガルチギモドの有効性を評価するために実施した 1602 試験、1704 試験及び 1705 試験の統合解析（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.3.2）で同様の MG-ADL 総スコアの改善が認められたことからも裏づけられた。また、1705 試験又は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC への切替えを行った被験者の MG-ADL 総スコアの改善パターンは、一貫して維持されていた。

抗 AChR 抗体陽性集団及び陰性集団で見られた MG-ADL 総スコアの臨床的に意味のある改善は、いずれの試験でも全体集団と同様であった。

さらに、「最小の MG-ADL 総スコアが 0 又は 1 点となった被験者」と定義される MSE に基づき、結果を評価した。2001 試験の全体集団では、Week 4 に MSE に該当した被験者数は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 13 名（25.0%）及び 10 名（18.9%）であり、同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.3.1）。さらに、2001 試験の全体集団での両群の MSE の割合は、1704 試験の全体集団のプラセボ群［3.8%（3 名）］に比べて高かったエフガルチギモド IV 群での MSE の割合［21.3%（17 名）］と同程度であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.10.1）。

2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団では、Week 4 に MSE に該当した被験者数は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 13 名（30.2%）及び 10 名（22.7%）であり、同様であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.3.3.2）。さらに、2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団での両群の MSE の割合は、1704 試験の抗 AChR 抗体陽性集団のプラセボ群［3.3%（2 名）］に比べて高かったエフガルチギモド IV 群の MSE の割合［22.2%（14 名）］と同程度であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.1.10.1）。

2.7.3.3.2.4.2　QMG 総スコア

2001 試験及び 1704 試験での QMG レスポンダーの人数及び割合は、それぞれ 2.7.3.2.1.2.2 及びウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 11.4 に記載されている。1705 試験の QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移は、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 11.4.1.2 に記載した。なお、2001 試験では QMG 総スコアの解析は、報告値を用いた解析のほか、補完値を用いた解析を実施しており、SAP（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.9）では補完値を用いた解析が規定されているが、本項では 1704 試験（報告値を用いた解析のみ）との比較のため報告値を用いた解析結果のみを記載した。

2001 試験の全体集団の QMG レスポンダー（報告値を用いた解析）は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 36 名（65.5%）及び 28 名（51.9%）であった（表 2.7.3-19）。さらに、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群での QMG レスポンダーの割合［65.5%（36 名）］は、1704 試験のプラセボ群［19.3%（16 名）］に比べて高かった Cycle 1 でのエフガルチギモド IV 群の QMG レスポンダーの割合［60.7%（51 名）］と同程度であった。

2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団の QMG レスポンダー（報告値を用いた解析）は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 31 名（68.9%）及び 24 名（53.3%）であった（表 2.7.3-19）。さらに、2001 試験の抗 AChR 抗体陽性集団でのエフガルチギモド PH20 SC 群の QMG レスポンダーの割合［68.9%（31 名）］は、1704 試験の抗 AChR 抗体陽性集団のプラセボ群［14.1%（9 名）］に比べて高かったエフガルチギモド IV 群の Cycle 1 での QMG レスポンダーの割合［63.1%（41 名）］と同程度であった。

両試験での抗 AChR 抗体陰性被験者は少なかったものの、抗 AChR 抗体陰性集団の QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）は、2001 試験ではエフガルチギモド PH20 SC 群の 50.0%に対しエフガルチギモド IV 群で 44.4%、1704 試験のエフガルチギモド IV 群では 52.6%であった。

表 2.7.3-19　QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）－1704 試験及び 2001 試験

	ARGX-113-2001		**ARGX-113-1704 Cycle 1**	
QMG responders	**EFG PH20 SC n/N (%)**	**EFG IV n/N (%)**	**EFG IV n/N (%)**	**Placebo IV n/N (%)**
Overall	36/55 (65.5)	28/54 (51.9)	51/84 (60.7)	16/83 (19.3)
AChR-Ab seropositive	31/45 (68.9)	24/45 (53.3)	41/65 (63.1)	9/64 (14.1)
AChR-Ab seronegative	5/10 (50.0)	4/9 (44.4)	10/19 (52.6)	7/19 (36.8)

Source: ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, Table 14.2.2.2.3; and Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.2.4.1.2
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; EFG IV=efgartigimod IV; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; EFG PH20 SC=efgartigimod PH20 SC; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous(ly); mITT=modified intent-to-treat; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: QMG responders were defined as having ≥3-point reduction (improvement) from baseline on the QMG total score for ≥4 consecutive weeks, with the first reduction occurring within 1 week after the last dose.
QMG responders was assessed in the mITT population in ARGX-113-1704 and the ITT population in ARGX-113-2001. In ARGX-113-2001, the number of participants in the ITT and mITT populations were the same (N=55 in each arm).

2001 試験では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群の両群で、QMG 総スコアに臨床的に意味のある改善（ベースラインから 3 点以上の減少）が認められた（図 2.7.3-3）。これらの結果は、1705 試験の最初の 7 サイクル（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 11.4.1.2）、並びに gMG 患者に対するエフガルチギモドの有効性を評価するために実施した 1602 試験、1704 試験及び 1705 試験の統合解析（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.3.2）で同様の QMG 総スコアの改善が認められたことからも裏付けられた。

抗 AChR 抗体陽性集団及び陰性集団で見られた QMG 総スコアの臨床的に意味のある改善は、全体集団と同様であった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1704 試験では、部分集団解析を実施し、抗 AChR 抗体の状態（陽性／陰性）、民族（日本人／外国人）、併用 gMG 治療薬（NSID あり／NSID なし）、ベースラインの MG-ADL 総スコアのカテゴリー（5～7 点／8～9 点／10 点以上）、及び治療サイクル数が、Cycle 1 での MG-ADL レスポンダーの割合に及ぼす影響を検討した。1704 試験の部分集団解析の結果は、主解析の結果を支持しており、ほとんどの部分集団で一貫した治療効果が認められた。

ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.3.3 に詳述したとおり、gMG 患者に対するエフガルチギモドの有効性を評価するために、1602 試験、1704 試験及び 1705 試験について統合解析が行われた。統合解析での部分集団解析は、地域（米国／日本／その他の地域）、罹病期間（5 年未満／5～10 年／10 年超）、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別（男性／女性）、人種（白人／アジア人／その他の人種）、ベースラインの MG-ADL 総スコア（5～7 点／8～9 点／10 点以上）及びベースラインの併用治療薬（NSID あり／NSID なし）が、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコア（サイクルベースラインからの変化量）に及ぼす影響を評価するために実施した。また、統合した薬力学的データ（総 IgG）についても地域別及び NSID 併用状況別の部分集団解析を行った。

2.7.3.3.3.1　部分集団での有効性の結果

2.7.3.3.3.1.1　エフガルチギモド PH20 SC

2002 試験（中間解析 1）では、MG-ADL 総スコアとそのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量について、地域別［米国（N=26）／日本（N=14）／その他の地域（N=124）］の記述統計量を示した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.1.1.3）。地域にかかわらず、各サイクルで同様のベースライン及びサイクルベースラインからの臨床的な改善が認められた。

2.7.3.3.3.1.2　エフガルチギモド IV

1602 試験、1704 試験及び 1705 試験の統合解析は、gMG 患者に対するエフガルチギモド IV の有効性を評価するために行われ、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.3.3 に記載されている。2001 試験の全体集団のエフガルチギモド IV 群で見られた MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量は、エフガルチギモド IV の統合解析での各部分集団の結果と一貫していた。

2.7.3.3.3.1.3　抗 AChR 抗体陰性患者を治療対象に含める適切性

抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者は、希少疾患の中でも特に稀な部分集団と考えられる。抗 AChR 抗体陰性の MG 患者は、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK; IgG4）や低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4（LRP4; IgG1, IgG3）などの、AChR 以外の神経筋接合タンパク質に対する病原性抗体を有するか、又は現行の測定法で検出できない抗体を有す

る（Gilhus, 2016b; Gilhus, 2019; Leite, 2008）。これらの患者では、抗 AChR 抗体陽性の MG 患者と同様の随意筋の衰弱が認められ、筋力低下は生活の質を低下させ、労働能力や日常生活動作に悪影響を及ぼし、入院や死亡に至ることもある。

抗 AChR 抗体陰性患者には、エビデンスに基づく治療オプションはほとんどなく、十分な治療が受けられていないため、この gMG 部分集団にはより多くの治療オプションが必要とされている。この部分集団の患者が臨床試験に組み入れられることは稀であり、アンメットメディカルニーズが高いことに加えて、抗 AChR 抗体陰性の gMG 患者で IgG 自己抗体が持つ病原性の役割についてエビデンスが増えつつあることにより、抗 AChR 抗体陰性被験者でもエフガルチギモドの評価を行うこととした。

エフガルチギモドは、健康被験者及び gMG 患者集団のいずれでも、抗 AChR 抗体陽性／陰性にかかわらず、全ての IgG サブタイプを減少させる。IgG 自己抗体の直接的な病原性については、抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性の gMG 患者で明らかにされており、抗 LRP4 抗体陽性及び抗 AChR 抗体・抗 MuSK 抗体・抗 LRP4 抗体トリプル陰性の gMG 患者では、IgG が病原性であることを示すエビデンスが増えつつある（Murai, 2015; Kordas, 2014; Mori, 2019; Toyka, 1975）。これはすなわち、エフガルチギモドのように IgG を減少させる治療法により、全ての gMG 患者の症状改善が期待できることを意味する。このことはさらに、血漿交換や免疫吸着などの IgG 除去処置の臨床的有用性がこれら全ての gMG 部分集団で確立していることからも裏付けられる。

2001 試験の結果、エフガルチギモドは抗 AChR 抗体陽性被験者だけでなく、抗 AChR 抗体陰性被験者にも有効であることが確認された。総 IgG 減少は抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者とで同様に認められ（表 2.7.2-7）、MG-ADL 及び QMG レスポンダーの割合で評価した臨床的改善が確認された（表 2.7.3-3、表 2.7.3-6）。このことは、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移が抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者で同様であったことからも裏付けられた（表 2.7.3-2、表 2.7.3-4）。

また、2002 試験（中間解析 1）の結果では、抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者とで総 IgG 減少率が同様であり（表 2.7.2-10）、MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移が各サイクルで同様であることが示された。さらに、抗 AChR 抗体陽性／陰性別の MG-QoL15r スコアの post-hoc 解析では、改善の程度は抗 AChR 抗体陰性被験者で小さかったものの、同様の改善パターンが、抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者の両方で認められた（表 2.7.3-20）。

表 2.7.3-20　MG-QoL15r スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移：抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2002 試験 IA1（SAF）

	AChR-Ab status					
	AChR-Ab seropositive (N=134)		AChR-Ab seronegative (N=30)		Total (N=164)	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
SB score	134	13.4 (0.58)	30	15.2 (1.03)	164	13.7 (0.52)
Cycle 1						
Week 4	121	-5.2 (0.47)	30	-3.3 (0.80)	151	-4.8 (0.41)
Week 7	115	-3.2 (0.47)	29	-1.7 (0.83)	144	-2.9 (0.41)
Cycle 2						
CB	114	-2.0 (0.43)	28	-0.8 (0.76)	142	-1.7 (0.38)
Week 4	103	-5.2 (0.52)	26	-2.7 (1.06)	129	-4.7 (0.47)
Week 7	86	-3.8 (0.54)	22	-2.0 (1.39)	108	-3.4 (0.52)
Cycle 3						
CB	83	-3.1 (0.52)	22	-1.1 (0.93)	105	-2.7 (0.46)
Week 4	71	-6.1 (0.59)	18	-2.9 (0.85)	89	-5.4 (0.52)
Week 7	59	-4.5 (0.55)	17	-1.8 (0.76)	76	-3.9 (0.48)
Cycle 4						
CB	52	-3.6 (0.61)	16	-1.8 (0.79)	68	-3.1 (0.51)
Week 4	40	-7.1 (0.87)	13	-2.6 (0.71)	53	-6.0 (0.73)
Week 7	16	-4.9 (1.02)	11	-2.2 (0.60)	27	-3.8 (0.70)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.2.2.1, PMDA analysis Table 14.4.4.1
AChR-Ab=anti acetylcholine receptor antibody; CB=cycle baseline; MG-QoL15r= Myasthenia Gravis Quality of Life Questionnaire 15-item scale revised; N=number of participants per group in the safety analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; SB=study baseline; SE=standard error.
Notes: SB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in that cycle. The MG-QoL15r score at SB, the change from SB at CB, change from SB at week 4, and change from SB at week 7 are presented for C1 to C4.

2.7.3.3.3.2　日本人集団の結果

2001 試験の日本人被験者数は 8 名（エフガルチギモド PH20 SC 群 4 名、エフガルチギモド IV 群 4 名）であり、この被験者数で主要評価項目について日本人集団と全体集団の一貫性を示すことができる確率は、平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省通知「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 及び文献（Kawai, 2008）の式（4）に基づくと 80.8%以上と推定された（2.7.2.3.10）。したがって、この日本人被験者数は十分と考えられた。

2002 試験には、2001 試験に組み入れられた被験者に加えて、1705 試験からも被験者の移行が可能であった。2002 試験では中間解析 1 のデータカットオフ日時点までに 14 名の日本人被験者と 150 名の外国人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。中間解析 2 の結果については 2.7.3.5.1 を参照。

2.7.3.3.3.2.1　2001 試験

2.7.3.3.3.2.1.1　被験者集団

2001 試験の被験者の内訳を日本人／外国人別に表 2.7.3-21 に示す。

2001 試験には 8 名の日本人被験者が組み入れられ、エフガルチギモド PH20 SC 群に 4 名、エフガルチギモド IV 群に 4 名がランダム化された。全ての日本人被験者が治験薬の投与を受け、SAF、ITT 集団、mITT 集団、及び per protocol 解析集団に含められた。また、全ての日本人被験者が治験薬の投与を完了し、試験を完了した。その後、全ての被験者が非盲検継続投与試験である 2002 試験に移行した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.5、Table 14.1.1.6）。

表 2.7.3-21　被験者の内訳：日本人／外国人別－2001 試験（SAF）

	EFG SC (N=55)		**EFG IV (N=55)**		**TOTAL (N=110)**	
	Japanese (N=4) n (%)	**Non-Japanese (N=51) n (%)**	**Japanese (N=4) n (%)**	**Non-Japanese (N=51) n (%)**	**Japanese (N=8) n (%)**	**Non-Japanese (N=102) n (%)**
Overall Treatment	4 (100)	51 (100)	4 (100)	51 (100)	8 (100)	102 (100)
Completed	4 (100)	48 (94.1)	4 (100)	51 (100)	8 (100)	99 (97.1)
Discontinued	0	3 (5.9)	0	0	0	3 (2.9)
Primary reason for discontinuation from treatment						
Adverse event	0	2 (3.9)	0	0	0	2 (2.0)
Other	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
Overall Study	4 (100)	51 (100)	4 (100)	52 (100)	9 (100)	144 (100)
Completed	4 (100)	50 (98.0)	4 (100)	50 (98.0)	8 (100)	100 (98.0)
Discontinued	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	2 (2.0)
Primary reason for discontinuation from study						
Other	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.0)
Withdrawal by subject	0	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Tables 14.1.1.5 and 14.1.1.6
EFG=efgartigimod; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; SC=subcutaneous
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm and region in the analysis set, excluding missing values.

被験者の人口統計学的特性を日本人／外国人別に表 2.7.3-22 に示す。

日本人被験者の人口統計学的特性は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で均衡がとれていた。全体として、日本人被験者の年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：21～74 歳）であった。日本人被験者では女性の割合が両群ともに高く、エフガルチギモド PH20 SC 群で 75.0%（3/4 名）、エフガルチギモド IV 群で 100%（4/4 名）であった。

表 2.7.3-22　人口統計学的特性：日本人／外国人別－2001 試験（SAF）

	EFG SC (N=55)		**EFG IV (N=55)**		**TOTAL (N=110)**	
	Japanese (N=4)	**Non-Japanese (N=51)**	**Japanese (N=4)**	**Non-Japanese (N=51)**	**Japanese (N=8)**	**Non-Japanese (N=102)**
Age (years)						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	48.3 (19.69)	51.1 (15.66)	54.8 (19.03)	55.9 (15.25)	51.5 (18.26)	53.5 (15.57)
Median (min, max)	52.0 (21, 68)	53.0 (19, 84)	54.5 (36, 74)	59.0 (24, 83)	52.0 (21, 74)	55.0 (19, 84)
Age category, n (%)						
18 - <65 years	3 (75.0)	40 (78.4)	2 (50.0)	35 (68.6)	5 (62.5)	75 (73.5)
≥ 65 years	1 (25.0)	11 (21.6)	2 (50.0)	16 (31.4)	3 (37.5)	27 (26.5)
Sex, n (%)						
Female	3 (75.0)	28 (54.9)	4 (100)	30 (58.8)	7 (87.5)	58 (56.9)
Male	1 (25.0)	23 (45.1)	0	21 (41.2)	1 (12.5)	44 (43.1)
Weight (kg)						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	57.65 (12.672)	81.48 (20.730)	59.73 (12.494)	83.18 (21.920)	58.69 (11.703)	82.33 (21.245)
Median (min, max)	58.80 (43.3, 69.7)	79.00 (42.0, 150.2)	58.30 (46.9, 75.4)	78.60 (45.0, 139.3)	58.30 (43.3, 75.4)	78.90 (42.0, 150.2)
Height (cm)						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	162.18 (9.337)	170.14 (10.088)	156.48 (3.928)	170.11 (8.949)	159.33 (7.298)	170.13 (9.488)
Median (min, max)	160.15 (153.2, 175.2)	169.00 (156.0, 198.1)	157.90 (150.7, 159.4)	170.00 (149.9, 190.0)	158.60 (150.7, 175.2)	170.00 (149.9, 198.1)
BMI (kg/m^2)						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	21.83 (3.925)	27.99 (5.937)	24.33 (4.469)	28.59 (6.502)	23.08 (4.116)	28.29 (6.203)
Median (min, max)	21.70 (17.1, 26.8)	26.50 (16.2, 44.2)	24.36 (18.9, 29.7)	27.47 (16.5, 46.3)	22.57 (17.1, 29.7)	26.87 (16.2, 46.3)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.2.1
BMI=body mass index; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; max=maximum; min=minimum; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per treatment arm and region in the analysis set; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm and region in the analysis set, excluding missing values.

被験者のベースラインの疾患特性を日本人／外国人別に表 2.7.3-23 に示す。

日本人被験者全体では、診断からの期間の中央値は 7.48 年、ベースラインの MG-ADL 総スコアの中央値は 9.5 点、ベースラインの QMG 総スコアの中央値は 14.0 点であり、スクリーニング時の MGFA 分類は IIa、IIb、IIIa、IIIb の各分類に 2 名（25.0%）ずつであった。

日本人集団の抗 AChR 抗体陽性被験者は、両群とも 4 名中 3 名（75.0%）であった。

表 2.7.3-23 ベースラインの疾患特性：日本人／外国人別－2001 試験（SAF）

	EFG SC (N=55)		**EFG IV (N=55)**		**TOTAL (N=110)**	
	Japanese (N=4)	**Non-Japanese (N=51)**	**Japanese (N=4)**	**Non-Japanese (N=51)**	**Japanese (N=8)**	**Non-Japanese (N=102)**
Time since diagnosis (years)						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	5.44 (4.235)	6.39 (6.578)	10.09 (5.702)	7.55 (8.671)	7.76 (5.273)	6.97 (7.680)
Median (min, max)	5.25 (0.6, 10.7)	4.41 (0.5, 33.0)	9.82 (3.5, 17.2)	4.46 (0.1, 40.4)	7.48 (0.6, 17.2)	4.44 (0.1, 40.4)
Time since thymectomy (years)						
n	2	14	0	13	2	27
Mean (SD)	8.42 (3.014)	5.49 (4.140)	-	6.63 (6.214)	8.42 (3.014)	6.04 (5.170)
Median (min, max)	8.42 (6.3, 10.5)	5.11 (0.8, 13.3)	-	5.75 (0.2, 24.2)	8.42 (6.3, 10.5)	5.60 (0.2, 24.2)
MGFA classification at screening, n (%)						
Class II - IIa	0	13 (25.5)	2 (50.0)	9 (17.6)	2 (25.0)	22 (21.6)
Class II - IIb	1 (25.0)	15 (29.4)	1 (25.0)	10 (19.6)	2 (25.0)	25 (24.5)
Class III - IIIa	1 (25.0)	14 (27.5)	1 (25.0)	17 (33.3)	2 (25.0)	31 (30.4)
Class III - IIIb	2 (50.0)	7 (13.7)	0	12 (23.5)	2 (25.0)	19 (18.6)
Class IV - IVa	0	0	0	2 (3.9)	0	2 (2.0)
Class IV - IVb	0	2 (3.9)	0	1 (2.0)	0	3 (2.9)
Total MG-ADL score at screening						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	10.3 (2.50)	8.5 (2.44)	9.3 (2.87)	8.7 (2.63)	9.8 (2.55)	8.6 (2.52)
Median (min, max)	10.5 (7, 13)	8.0 (5, 15)	9.0 (6, 13)	8.0 (5, 15)	9.5 (6, 13)	8.0 (5, 15)
Total MG-ADL score at baseline						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	11.8 (3.10)	8.6 (2.43)	8.8 (3.30)	8.5 (2.62)	10.3 (3.37)	8.6 (2.51)
Median (min, max)	11.0 (9, 16)	8.0 (5, 14)	8.5 (5, 13)	8.0 (5, 15)	9.5 (5, 16)	8.0 (5, 15)
Total MG-ADL score category at baseline, n (%)						
5-7	0	20 (39.2)	1 (25.0)	23 (45.1)	1 (12.5)	43 (42.2)
8-9	1 (25.0)	15 (29.4)	2 (50.0)	10 (19.6)	3 (37.5)	25 (24.5)
≥10	3 (75.0)	16 (31.4)	1 (25.0)	18 (35.3)	4 (50.0)	34 (33.3)
Total QMG score at baseline						
n	4	51	4	51	8	102
Mean (SD)	17.3 (3.95)	14.7 (4.41)	15.0 (6.38)	15.5 (4.38)	16.1 (5.06)	15.1 (4.40)
Median (min, max)	16.5 (14, 22)	15.0 (3, 25)	13.5 (9, 24)	16.0 (7, 27)	14.0 (9, 24)	15.0 (3, 27)
AChR-Ab status, n (%)						
Negative	1 (25.0)	9 (17.6)	1 (25.0)	8 (15.7)	2 (25.0)	17 (16.7)
Positive	3 (75.0)	42 (82.4)	3 (75.0)	43 (84.3)	6 (75.0)	85 (83.3)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.2.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; max=maximum; min=minimum; n=number of participants for whom the observation was reported; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America; N=number of participants per treatment arm and region in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.

Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm and region in the analysis set, excluding missing values.

日本人集団のベースラインの MG 治療薬の種類は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群の群間で同様であった。全ての日本人被験者がベースラインで 2 種類以上の MG 治療薬による治療を受けていて、8 名（100%）がステロイド、6 名（75.0%）が NSID、5名（62.5%）が抗コリンエステラーゼ薬を使用していた。日本人被験者3名（37.5%）がこれら3剤による治療を受けていた（エフガルチギモド PH20 SC 群 2 名、エフガルチギモド IV 群 1 名）（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.2.8、Table 14.1.2.9）。

エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者 4 名のうち 2 名は、治験薬の全投与回数 4 回のうち 3 回の実施であった。1 名は有害事象（注射部位発疹）による治験薬の休薬のため 3 回目の投与を受けず、1 名は Visit 2 の来院が許容範囲外に実施されたため 2 回目の投与を受けなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.2.10、Listing 16.2.5.1）。

2.7.3.3.3.2.1.2　有効性の結果

2.7.3.3.3.2.1.2.1　主要評価項目

Day 29 での総 IgG のベースラインからの変化率の平均値は、日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群で−61.6%（95%信頼区間：−85.05, −38.06）、エフガルチギモド IV 群で−58.8%（95%信頼区間：−71.39, −46.23）であった。2 群間の平均値の差（エフガルチギモド IV vs. エフガルチギモド PH20 SC）は−2.7%（95%信頼区間：−24.86, 19.37）であり、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（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.1.5.1）。詳細は 2.7.2.3.10.2 を参照。

2.7.3.3.3.2.1.2.2　有効性の副次評価項目

MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移を、日本人／外国人別に表 2.7.3-24 に示す。

日本人集団では、Week 4 のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−6.8 点（1.11）、−4.3 点（1.11）であった。

表 2.7.3-24　MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移：日本人／外国人別－2001 試験（ITT 集団）

	EFG SC (N=55)				EFG IV (N=55)			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
Visit	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline score	4	11.8 (1.55)	51	8.6 (0.34)	4	8.8 (1.65)	51	8.5 (0.37)
Week 1	4	-4.3 (2.21)	49	-2.0 (0.31)	4	-2.5 (0.87)	51	-2.0 (0.31)
Week 2	4	-5.5 (2.47)	50	-3.4 (0.39)	4	-4.0 (1.35)	51	-3.2 (0.37)
Week 3	4	-5.5 (1.19)	47	-4.6 (0.38)	4	-4.5 (1.19)	51	-4.3 (0.35)
Week 4	4	-6.8 (1.11)	48	-4.9 (0.39)	4	-4.3 (1.11)	49	-4.7 (0.39)
Week 5	4	-5.8 (1.60)	49	-4.8 (0.37)	4	-3.8 (0.95)	49	-4.3 (0.43)
Week 6	4	-5.8 (1.31)	46	-4.1 (0.36)	4	-4.0 (1.08)	48	-3.7 (0.47)
Week 7	3	-5.0 (0.58)	47	-3.8 (0.37)	4	-3.8 (1.11)	47	-3.6 (0.47)
Week 8	2	-3.5 (0.50)	44	-3.3 (0.36)	4	-3.3 (1.31)	46	-2.9 (0.42)
Week 10	3	-1.7 (1.20)	43	-2.3 (0.47)	4	-3.5 (1.19)	47	-2.0 (0.46)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.3.2.1
EFG=efgartigimod; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; SC=subcutaneous; SE=standard error.

MG-ADL レスポンダー

MG-ADL レスポンダーの割合を、日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別に表 2.7.3-25 に示す。

日本人集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で同じ［75.0%（3/4 名）］であった。

表 2.7.3-25　MG-ADL レスポンダーの割合：日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2001 試験（ITT 集団）

	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)	
	Japanese (N=4) **n/N (%)**	Non-Japanese (N=51) **n/N (%)**	Japanese (N=4) **n/N (%)**	Non-Japanese (N=51) **n/N (%)**
Overall	3/4 (75.0)	35/51 (68.6)	3/4 (75.0)	35/51 (68.6)
AChR-Ab				
Seropositive	2/3 (66.7)	30/42 (71.4)	2/3 (66.7)	31/43 (72.1)
Seronegative	1/1 (100)	5/9 (55.6)	1/1 (100)	4/8 (50.0)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.3.1
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; ITT=intent-to-treat; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; SC=subcutaneous
Note: MG-ADL responders were defined as having ≥2-point reduction (improvement) from baseline on the MG-ADL total score for ≥4 consecutive weeks, with the first reduction occurring within 1 week after the last dose.

QMG 総スコアのベースラインからの変化量

QMG 総スコアの報告値を用いた解析でのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移を、日本人／外国人別に表 2.7.3-26 に示す。また、補完値を用いた解析での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移を表 2.7.3-27 に示す。

日本人集団における Week 4 のベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、報告値を用いた解析では、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−7.5 点（1.85）、−5.3 点（0.88）、補完値を用いた解析では、それぞれ−6.0 点（1.47）、−5.3 点（0.88）であった。

表 2.7.3-26　QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（報告値を用いた解析）：日本人／外国人別－2001 試験（ITT 集団）

	EFG SC (N=55)				**EFG IV (N=55)**			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
Visit	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline score	4	17.3 (1.97)	51	14.7 (0.62)	4	15.0 (3.19)	51	15.5 (0.61)
Week 1	4	-6.0 (2.20)	49	-2.7 (0.48)	3	-4.0 (1.73)	51	-1.9 (0.46)
Week 2	4	-8.0 (1.83)	49	-4.0 (0.59)	3	-3.0 (1.15)	51	-3.4 (0.47)
Week 3	4	-7.5 (0.96)	47	-5.6 (0.65)	3	-4.3 (1.45)	51	-4.5 (0.52)
Week 4	4	-7.5 (1.85)	48	-6.0 (0.65)	3	-5.3 (0.88)	48	-5.2 (0.55)
Week 5	4	-8.3 (1.70)	49	-5.7 (0.65)	3	-4.0 (1.00)	47	-5.0 (0.60)
Week 6	4	-7.5 (1.04)	45	-5.0 (0.64)	3	-4.7 (0.88)	45	-5.0 (0.65)
Week 7	3	-5.0 (0.58)	46	-3.8 (0.65)	3	-4.3 (0.88)	46	-4.1 (0.58)
Week 8	2	-4.5 (1.50)	44	-3.6 (0.69)	3	-5.0 (1.00)	45	-3.1 (0.56)
Week 10	3	-2.3 (1.86)	43	-2.3 (0.63)	3	-4.7 (1.33)	45	-2.7 (0.55)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.4.2.3
EFG=efgartigimod; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SC=subcutaneous; SE=standard error.

表 2.7.3-27　QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（補完値を用いた解析）：日本人／外国人別－2001 試験（ITT 集団）

	EFG SC (N=55)				**EFG IV (N=55)**			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
Visit	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
Baseline score	4	17.3 (1.97)	51	15.7 (0.63)	4	15.0 (3.19)	51	17.0 (0.63)
Week 1	4	-6.0 (2.20)	49	-2.5 (0.48)	3	-3.0 (2.65)	51	-2.2 (0.45)
Week 2	4	-8.0 (1.83)	49	-3.8 (0.58)	3	-2.0 (2.08)	51	-3.8 (0.48)
Week 3	4	-7.5 (0.96)	47	-5.7 (0.69)	3	-3.3 (2.33)	51	-5.1 (0.56)
Week 4	4	-6.0 (1.47)	48	-5.9 (0.69)	3	-5.3 (0.88)	48	-5.7 (0.60)
Week 5	4	-8.3 (1.70)	49	-5.8 (0.71)	3	-3.0 (1.73)	47	-5.7 (0.67)
Week 6	4	-7.5 (1.04)	45	-5.1 (0.69)	3	-3.7 (1.86)	45	-5.5 (0.72)
Week 7	3	-5.0 (0.58)	46	-3.7 (0.70)	3	-4.3 (0.88)	46	-4.8 (0.61)
Week 8	2	-4.5 (1.50)	44	-3.7 (0.71)	3	-5.0 (1.00)	45	-4.0 (0.67)
Week 10	3	-2.3 (1.86)	43	-2.4 (0.67)	3	-3.7 (2.33)	45	-3.5 (0.57)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.4.2.1
EFG=efgartigimod; ITT=intent-to-treat; IV=intravenous; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; SC=subcutaneous; SE=standard error.
Grade F vital capacity was imputed with a worst score of 3. Grade F means no acceptable spirometry curve is available after a maximum of 5 attempts.

QMG レスポンダー

QMG レスポンダーの割合を QMG 総スコアの報告値に基づき ITT 集団で解析した結果を日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別に表 2.7.3-28 に示す。また、補完値を用いた解析での QMG レスポンダーの割合を日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別に表 2.7.3-29 に示す。

日本人集団の QMG レスポンダーの割合は、報告値を用いた解析ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 100%（4/4 名）、エフガルチギモド IV 群で 100%（3/3 名）、補完値を用いた解析ではエフガルチギモド PH20 SC 群で 100%（4/4 名）、エフガルチギモド IV 群で 66.7%（2/3 名）であった。エフガルチギモド IV 群の 1 名の日本人被験者は、ベースライン後の QMG 総スコアが得られなかったため、解析から除外された。

表 2.7.3-28　QMG レスポンダーの割合（報告値を用いた解析）：日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2001 試験（ITT 集団）

	EFG SC (N=55) n/N (%)		**EFG IV (N=55) n/N (%)**	
	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=51)	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=51)
Overall	4/4 (100)	32/51 (62.7)	3/3 (100)	25/51 (49.0)
AChR-Ab				
Seropositive	3/3 (100)	28/42 (66.7)	2/2 (100)	22/43 (51.2)
Seronegative	1/1 (100)	4/9 (44.4)	1/1 (100)	3/8 (37.5)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.4.1.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; ITT=intent-to-treat; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; QMG=quantitative myasthenia gravis; SC=subcutaneous
Note: QMG responders were defined as having a ≥3-point reduction (improvement) from baseline on the QMG total score for ≥4 consecutive weeks with the first reduction occurring within 1 week after the last dose.

表 2.7.3-29　QMG レスポンダーの割合（補完値を用いた解析）：日本人／外国人別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別－2001 試験（ITT 集団）

	EFG SC (N=55) n/N (%)		**EFG IV (N=55) n/N (%)**	
	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=51)	Japanese (N=4)	Non-Japanese (N=51)
Overall	4/4 (100)	28/51 (54.9)	2/3 (66.7)	28/51 (54.9)
AChR-Ab				
Seropositive	3/3 (100)	25/42 (59.5)	1/2 (50.0)	24/43 (55.8)
Seronegative	1/1 (100)	3/9 (33.3)	1/1 (100)	4/8 (50.0)

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.2.4.1.1

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; ITT=intent-to-treat; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per arm in the analysis set; QMG=quantitative myasthenia gravis; SC=subcutaneous
Note: QMG responders were defined as having a ≥3-point reduction (improvement) from baseline on the QMG total score for ≥4 consecutive weeks with the first reduction occurring within 1 week after the last dose.
Grade F vital capacity was imputed with a worst score of 3. Grade F means no acceptable spirometry curve is available after a maximum of 5 attempts.

2.7.3.3.3.2.1.3　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与

日本人集団ではエフガルチギモド PH20 SC 群の 1 名（25.0%）の被験者が、十分にトレーニングを受けて自己投与可能と判断された。本被験者が必要としたトレーニング来院は 1 回であり、治験実施施設のスタッフの監督の下で実際に 3 回の自己投与を行った（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.2.11、Table 14.1.2.12、Listing 16.2.5.1）。

2.7.3.3.3.2.2　2002 試験（中間解析 1）

本項には、中間解析 1 の結果を示す。中間解析 2 の結果は 2.7.3.5.1 を参照。

2.7.3.3.3.2.2.1　被験者集団

2002 試験の被験者の内訳を日本人／外国人別に表 2.7.3-30 に示す。

2002 試験には計 16 名の日本人被験者が、2001 試験又は 1705 試験から組み入れられた。このうち 4 名は 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC を、4 名は 2001 試験でエフガルチギモド IV を、8 名は 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けていた被験者であった。

2002 試験に登録された日本人被験者 16 名のうち 14 名が、中間解析 1 のカットオフまでにエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、SAF に含められた。カットオフの時点で、治験薬の投与又は試験を中止した日本人被験者はいなかった。

被験者数が限られていたため、日本人被験者の結果は全体群に基づき記述する。

表 2.7.3-30　被験者の内訳：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002)		Total EFG IV - EFG SC (2002)		Total	
	J n (%)	Non-J n (%)	J n (%)	Non-J n (%)	J n (%)	Non-J n (%)	J n (%)	Non-J n (%)	J n (%)	Non-J n (%)
Rollover set	4	49	4	48	8	65	12	113	16	162
Safety analysis set	4	47	3	45	7	58	10	103	14	150
Overall treatment status	4 (100)	47 (100)	3 (100)	45 (100)	7 (100)	58 (100)	10 (100)	103 (100)	14 (100)	150 (100)
Treatment ongoing	4 (100)	45 (95.7)	3 (100)	44 (97.8)	7 (100)	57 (98.3)	10 (100)	101 (98.1)	14 (100)	146 (97.3)
Treatment discontinued	0	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	4 (2.7)
Primary reason for discontinuation from treatment										
Adverse event	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
Lack of efficacy	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Withdrawal by participant	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)
Overall study status	4 (100)	47 (100)	3 (100)	45 (100)	7 (100)	58 (100)	10 (100)	103 (100)	14 (100)	150 (100)
Study ongoing	4 (100)	45 (95.7)	3 (100)	44 (97.8)	7 (100)	57 (98.3)	10 (100)	101 (98.1)	14 (100)	146 (97.3)
Study discontinued	0	2 (4.3)	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	4 (2.7)
Primary reason for discontinuation from study										
Adverse event	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
Lack of efficacy	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Withdrawal by participant	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Tables 14.1.1.1, 14.1.1.8, and 14.1.1.9
1705=study ARGX-113-1705; 2001=study ARGX-113-2001; 2002=study ARGX-113-2002; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; J=Japanese; n=number of participants for whom the observation was reported; SC=subcutaneous.

被験者の人口統計学的特性を日本人／外国人別に表 2.7.3-31 に示す。

日本人被験者の年齢の中央値は 52.5 歳（範囲：21～75 歳）であった。日本人被験者では女性の割合が 92.9%（13/14 名）であり、外国人被験者（62.0%）に比べて高かった。日本人被験者の体重、身長及び BMI の中央値は、外国人被験者に比べて低値であった。

表 2.7.3-31　人口統計学的特性：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）

	Total (N=164)	
	Japanese (N=14)	**Non-Japanese (N=150)**
Age (years)		
n	14	150
Mean (SD)	51.4 (13.43)	50.6 (15.59)
Median (min, max)	52.5 (21, 75)	50.0 (19, 84)
Age category, n (%)		
18 - <65 years	12 (85.7)	116 (77.3)
≥ 65 years	2 (14.3)	34 (22.7)
Sex at birth, n (%)		
Female	13 (92.9)	93 (62.0)
Male	1 (7.1)	57 (38.0)
Height (cm)		
n	14	147
Mean (SD)	159.29 (5.584)	169.52 (9.477)
Median (min, max)	158.50 (150.7, 175.2)	169.00 (147.0, 198.1)
Weight (kg)		
n	14	150
Mean (SD)	59.86 (11.411)	80.96 (20.373)
Median (min, max)	58.85 (43.9, 78.8)	79.00 (45.9, 148.8)
BMI (kg/m^2)		
n	14	147
Mean (SD)	23.58 (4.246)	27.98 (5.917)
Median (min, max)	22.95 (17.4, 31.0)	26.90 (16.9, 46.3)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.1
BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set; SD=standard deviation.
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm and region in the safety analysis set, excluding missing values.

被験者のベースラインの疾患特性を日本人／外国人別に表 2.7.3-32 に示す。

ベースラインの MG-ADL 総スコアの中央値は日本人被験者で 9.5 点であった。ベースラインの MG-QoL15r スコアの中央値及び EQ-5D-5L VAS スコアの中央値は、それぞれ 13.0 点及び 60.0 点であった。抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は、日本人被験者で 35.7%（5/14 名）であり、外国人被験者（16.7%）より高かった。

表 2.7.3-32　ベースラインの疾患特性：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）

	Total (N=164)	
	Japanese (N=14)	**Non-Japanese (N=150)**
MG-ADL total score at baseline		
n	14	150
Mean (SD)	9.3 (2.64)	7.7 (3.54)
Median (min, max)	9.5 (5, 14)	7.0 (0, 20)
MG-ADL score category at baseline, n (%)		
<5	0	24 (16.0)
5-7	3 (21.4)	53 (35.3)
8-9	4 (28.6)	26 (17.3)
≥10	7 (50.0)	47 (31.3)
MG-QoL15r total score at baseline		
n	14	150
Mean (SD)	11.3 (5.36)	13.9 (6.67)
Median (min, max)	13.0 (1, 17)	13.5 (0, 30)
EQ-5D-5L VAS at baseline		
n	14	150
Mean (SD)	54.4 (18.74)	59.8 (18.73)
Median (min, max)	60.0 (10, 80)	60.0 (10, 100)
AChR-Ab status, n (%)		
Positive	9 (64.3)	125 (83.3)
Negative	5 (35.7)	25 (16.7)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.2
AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; EQ-5D-5L VAS= EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels visual analog scale; max=maximum; min=minimum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r=15-item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version); n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set; SD=standard deviation.
Notes: The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per region in the safety analysis set, excluding missing values.
AChR-Ab status is defined based on the actual AChR-Ab status from the parent study.

全ての日本人被験者が試験開始 1 年目に 1 種類以上の MG 治療薬による治療を受けており、12 名（85.7%）がステロイド、12 名（85.7%）が NSID、6 名（42.9%）が抗コリンエステラーゼ薬を使用していた。2 剤の MG 治療薬による治療を受けていた被験者が 57.1%（8/14 名）に見られ、最も多かった 2 剤の組み合わせは、ステロイドと NSID（42.9%）であった。日本人被験者 4 名（28.6%）はステロイド、NSID 及び抗コリンエステラーゼ薬の 3 剤による治療を受けていた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.4, Table 14.1.2.5）。

エフガルチギモド PH20 SC のサイクルごとの投与状況を、日本人／外国人別に 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.6 に示す。日本人被験者のエフガルチギモド PH20 SC の 1 名あたりの総投与回数（中央値）は、12.0 回（範囲：7～20）であった。

日本人被験者の治療サイクルの期間（中央値）は、Cycle 1 が 67.5 日、Cycle 2 が 57.0 日、Cycle 3 が 50.0 日、Cycle 4 が 50.0 日であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.1.5）。

次項以降では、最初の 3 サイクルのデータに基づき、日本人被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の有効性及び QOL について記述する。Cycle 1～Cycle 3 では日本人被験者の多くが解析対象となった（それぞれ 14 名、14 名、10 名）のに対し、Cycle 4 及び Cycle 5 の解析対象となった日本人被験者は少なかった（それぞれ 3 名、2 名）（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.1.3）。

2.7.3.3.3.2.2.2　有効性の結果

サイクルごとの MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移を、最初の 3 サイクルについて日本人／外国人別に表 2.7.3-33 に要約する。被験者数が限られていたため、日本人被験者の結果は全体群に基づき記述する。

日本人被験者では、各サイクルの Week 4 で MG-ADL 総スコアに一貫した改善が認められた。日本人被験者の全体群で、Week 4 での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は、Cycle 1 で−4.1 点（0.75）、Cycle 2 で−4.3 点（0.61）、Cycle 3 で−4.7 点（0.68）であった。MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大減少量の平均値（標準誤差）は、Cycle 1 で−4.8 点（0.67）、Cycle 2 で−5.1 点（0.56）、Cycle 3 で−4.6 点（0.54）であった。

MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの最大減少量は、Cycle 1 で−4.8 点（0.67）、Cycle 2 で−4.4 点（0.45）、Cycle 3 で−3.7 点（0.68）と、サイクルを繰り返すにつれて小さくなる傾向が見られた。これは、サイクルベースラインの MG-ADL 総スコアが徐々に小さくなったためと考えられた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.1.1.1）。

表 2.7.3-33　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移（最初の 3 サイクル）：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）

	Total (N=164)			
	Japanese		**Non-Japanese**	
	n	**Mean (SE)**	**n**	**Mean (SE)**
SB score	14	9.3 (0.71)	150	7.7 (0.29)
Cycle 1				
Week 4	14	-4.1 (0.75)	138	-4.0 (0.27)
Week 7	13	-2.8 (0.71)	134	-1.9 (0.26)
Max	14	-4.8 (0.67)	148	-4.6 (0.24)
Cycle 2				
CB	14	-0.7 (0.40)	128	-0.7 (0.25)
Week 4	13	-4.3 (0.61)	117	-3.8 (0.32)
Week 7	12	-2.0 (0.54)	97	-2.0 (0.32)
Max	14	-5.1 (0.56)	127	-4.5 (0.27)
Cycle 3				
CB	10	-0.9 (0.48)	95	-1.1 (0.27)
Week 4	7	-4.7 (0.68)	82	-4.1 (0.33)
Week 7	4	-2.3 (1.03)	72	-2.6 (0.36)
Max	10	-4.6 (0.54)	93	-4.7 (0.32)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.1.1.1
CB=cycle baseline; Cn=cycle n (number); MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; max=maximum; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; SB=study baseline; SE=standard error.

Note: SB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC administration in the first cycle. CB corresponds to the last available value before the first efgartigimod PH20 SC dose in that cycle. The MG-ADL total score at SB, the change from SB at CB, change from SB at week 4, change from SB at week 7, and the maximum reduction from SB are presented for C1 to C3.

また、MG-ADL 総スコアの CMI（MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少）を評価した結果、試験開始時のベースラインに対して CMI を示した日本人被験者の割合は、サイクル間で同程度であった［Cycle 1：92.9%（13/14 名）、Cycle 2：92.9%（13/14 名）、Cycle 3：90.0%（9/10 名）］。各サイクルでサイクルベースラインに対して CMI を示した日本人被験者の割合は、サイクルベースラインの MG-ADL 総スコアの減少により徐々に減少した［Cycle 1：92.9%（13/14 名）、Cycle 2：85.7%（12/14 名）、Cycle 3：70.0%（7/10 名）］（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.1.2.3）。

2.7.3.3.3.2.2.3　QOL の評価

サイクルごとの MG-QoL15r スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量の推移を、日本人／外国人別に 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.2.1 に示す。

日本人被験者では、各サイクルの Week 4 で MG-QoL15r スコアの最大減少が認められ、各サイクルで QOL の改善が示された。

サイクルごとの EQ-5D-5L VAS スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量の推移を、日本人／外国人別に 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.2.2 に示す。

日本人被験者では、各サイクルの Week 4 で EQ-5D-5L VAS スコアの最大増加が認められ、被験者の QOL の改善が示された。

2.7.3.3.3.2.2.4　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与の実施可能性

計 9 名（64.3%）の日本人被験者が、エフガルチギモド PH20 SC の投与に関して十分にトレーニングを受けて自己投与可能と判断された。必要となったトレーニング来院の回数は、1 回が 5 名、2 回、3 回、4 回及び 9 回が各 1 名であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.7）。

エフガルチギモド PH20 SC の自己投与及び介護者支援投与の実施状況を、日本人／外国人別に表 2.7.3-34 に示す。

日本人被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC の総投与回数のうち、44.6%は治験実施施設のスタッフによる投与、36.7%は治験実施施設での自己投与、18.7%は在宅での自己投与であった（表 2.7.3-34）。在宅で自己投与を行った日本人被験者は計 5 名であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Listing 16.2.5.1）。

表 2.7.3-34　エフガルチギモド PH20 SC の自己投与及び介護者支援投与の実施状況：日本人／外国人別－2002 試験 IA1（SAF）

	Total (N=164)	
	Japanese (N=14) n (%)	**Non-Japanese (N=150) n (%)**
Total number of injections	166	1747
By participant at home	31 (18.7)	552 (31.6)
By caregiver at home	0	16 (0.9)
By nurse at home	0	2 (0.1)
By site staff at home	0	1 (0.1)
By participant on-site	61 (36.7)	414 (23.7)
By caregiver on-site	0	18 (1.0)
By site staff on-site	74 (44.6)	744 (42.6)

Source: Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.8
N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported.
Note: The denominator for the percentage calculations is the total number of injections per treatment arm and region in the safety analysis set.

2.7.3.3.3.2.2.5　エフガルチギモド PH20 SC に対する選好

SAF のうち先行試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた被験者の MAPQ の結果を日本人／外国人別に 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.2.3.1 に示す。

日本人被験者では、エフガルチギモド IV よりエフガルチギモド PH20 SC を好んだ被験者が Cycle 1、Cycle 2 及び Cycle 3 でそれぞれ 6 名（60.0%）、6 名（66.7%）及び 5 名（100%）見られた。いずれのサイクルでも、エフガルチギモド IV を好んだ日本人被験者はいなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の推奨用量の適切性は、2.7.2.3.2 に記載した。第 3 相試験である 2001 試験及び 2002 試験では、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 減少及び有効性は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であることが示された。

2001 試験では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与したときの薬力学的作用は、週 1 回計 4 回のエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与に対して非劣性であることが示された。また、週 1 回計 4 回からなる治療サイクルを 1 回実施後のエフガルチギモド PH20 SC の臨床的有効性（MG-ADL 及び QMG 総スコアで評価）は、エフガルチギモド IV の臨床的有効性と同様であった。2001 試験での有効性の結果は、プラセボ対照第 3 相試験である 1704 試験のエフガルチギモド IV 群（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 11.4）と同程度であった。2001 試験で MG-ADL で評価したエフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の効果は、いずれも、初回投与 1 週間後（Week 1）という早い時期に認められた。これは Cycle 1 の Week 1 の時点でプラセボとの間に明確な差異が認められた 1704 試験でのエフガルチギモド IV 10 mg/kg による効果と同程度であった。2001 試験での MG-ADL 総スコアの改善は、エフガルチギモド PH20 SC の最終投与から 1 週間後の Week 4 に最大となり、これは 1704 試験のエフガルチギモド IV で認められた結果と同様であった。

これらの結果から、gMG 患者に対して週 1 回計 4 回の治療サイクルを 1 回実施後のエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の有効性は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であることが確認された。

2002 試験では、再治療の必要性を臨床的に評価してエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の投与を行った。エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコアの改善及び薬力学的作用の一貫したパターンが認められた。さらに、2002 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の有効性は、先行試験（2001 試験又は 1705 試験）でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者と 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者で同様であった。また、2002 試験でのエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の繰り返し投与による MG-ADL の改善は、1705 試験でのエフガルチギモド IV 10 mg/kg の繰り返し投与による結果と同様であった。

以上のように、第 3 相 2001 試験及び 2002 試験は、gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性が、同じ患者層に対するエフガルチギモド IV の有効性と同程度であることを示すものであった。これらのデータは、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与し、臨床評価に基づき再治療を行う推奨用法・用量を支持するものであった。

2001 試験の日本人集団の主要評価項目（Week 4 での総 IgG 減少率）の投与群間（エフガルチギモド PH20 SC vs. エフガルチギモド IV）の平均値の差（95%信頼区間）は−2.7%（−24.86, 19.37）であり、点推定値は非劣性マージンである 10%より低かった。この結果より、日本人集団で全体集団と同様の傾向が示され、エフガルチギモド PH20 SC がエフガルチギモド IV に対して非劣性である全体集団の結果が日本人集団にも適用できると考えられた。これは、2001 試験の日本人集団での臨床的有効性がエフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV で同様であったことからも支持された。日本人被験者で、全体集団で見られたのと同様の薬物動態、薬力学的作用及び PK/PD 関係が認められている（2.7.2.3.10）ことも踏まえて、全体集団の結果に基づく推奨用法・用量を日本人 gMG 患者に適用できると考える。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

エフガルチギモド PH20 SC の長期にわたる有効性の一貫性と再現性は、長期投与 2002 試験で示された。2002 試験では、中間解析 1 のデータカットオフ日の時点で、エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを最大 5 回終了していた。

2002 試験では、治験担当医師による臨床評価に基づき、エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルが繰り返された。被験者は、以下の基準を満たしたとき、新たな治療サイクルでエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けることができた：1）前の治療サイクルを完了した、2）治験担当医師により再治療の効果が期待できると判断された、3）試験結果への交絡や、被験者を過度のリスクにさらす可能性のある併存疾患の臨床所見や検査結果が認められない、4）治験薬投与期の終了から 28 日以上経過している、5）被験者が何らかのレスキュー療法を受けてから 28 日以上経過している、6）試験期間が 7 週間以上残っていて、治療サイクルを完全に実施できる。

gMG を有する被験者にエフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコアの改善及び薬力学的作用の一貫したパターンが認められ、耐薬性が発現する

ことなく、一貫した有効性が示された。2002 試験で治療サイクルを繰り返したときの MG-ADL 総スコアの改善については 2.7.3.2.3.2.1 に示した。日本人被験者でも、全体集団と同様の MG-ADL 総スコアの減少のパターンが認められた（2.7.3.3.3.2.2.2）。

2002 試験（中間解析 1）での各治療サイクルの期間の中央値（最小値, 最大値）は、Cycle 1 が 56.0 日（48, 204）、Cycle 2 が 56.0 日（48, 112）、Cycle 3 が 50.0 日（49, 100）、Cycle 4 が 50.0 日（48, 78）であり、サイクル期間は最大で 204 日であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.1.5）。

1705 試験の投与間観察期中に 2002 試験に移行してエフガルチギモド IV から切り替えた被験者、又は 2001 試験のエフガルチギモド IV 群から移行して 2002 試験で初めてエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者は、1705 試験でエフガルチギモド IV による治療サイクルを繰り返した被験者と同様の MG-ADL の改善が認められた。エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC に切り替えたこれらの被験者の MG-ADL の改善は、全体集団、抗 AChR 抗体陽性集団、及び抗 AChR 抗体陰性集団で同程度であった。

さらに、エフガルチギモド PH20 SC による治療サイクルを繰り返したときの一貫した治療効果は、1704 試験及び 1705 試験で認められたエフガルチギモド IV の一貫した有効性と同様であった。エフガルチギモド IV による治療サイクルを繰り返したときの一貫した有効性については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 2.7.3.5 に記載されている。

また、1705 試験でのエフガルチギモド IV の治療サイクルの期間の中央値は、最初の 16 サイクルで 50.0～68.0 日の範囲であり（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Table 14.1.1.5.3）、2002 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の最初の 4 回の治療サイクルの期間の中央値（50.0～56.0 日、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.1.1.5）と同様であり、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC への切替え後の有効性に一貫性があることが示唆された。

エフガルチギモド PH20 SC の免疫原性データについては、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR 及び 2.7.2.4.1 に記載した。中間解析 1 の時点では、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は低く、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による治療効果の低減は認められなかった（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI, 5.1.2）。

2.7.3.5.1　2002 試験の中間解析 2

申請後に、2002 試験の有効性及び安全性データのカットオフ日を 2022 年 12 月 1 日とする中間解析 2（IA2）を実施して、追加提出した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results）。日本人及び外国人別の部分集団解析アウトプットは 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis に示した。以下に、全体集団及び日本人集団での有効性の結果の概要を示す。

全体集団

データカットオフ日の時点で、2002 試験に計 184 名の被験者が移行していた。このうち、105 名は 2001 試験から、79 名は 1705 試験から移行した被験者であった。184 名のうち、179 名にエフガルチギモド PH20 SC が投与され、これらの被験者を SAF の全体群と定義した。

データカットオフ日の時点で、160 名（89.4%）の被験者が治験薬の投与を継続していた（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Table 1 及び Table 3）。

IA2 のデータカットオフ日の時点で、エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルは最大 11 回終了していた（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.1.1.9 及び Table 14.1.2.6）。

各治療サイクルの期間の中央値（最小値, 最大値）は、Cycle 1～Cycle 9 でそれぞれ 57.0 日（48, 294）、57.0 日（47, 344）、52.5 日（47, 155）、51.0 日（22, 120）、51.0 日（49, 155）、51.0 日（45, 99）、51.0 日（48, 155）、50.0 日（48, 85）及び 50.0 日（50, 58）であり、サイクルの期間は最大で 344 日であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.1.1.5）。

エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返したとき、MG-ADL 総スコアの改善のパターンは一貫しており、gMG を有する被験者で一貫した有効性が示された。また、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 1）。抗 AChR 抗体陽性集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値及び推移は、全体集団と同様であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 2 及び Table 11）。MG-QoL15r スコアはベースラインから減少した。また、MG-QoL15r スコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少し、エフガルチギモド PH20 SC の治療期間が長くなるにつれて被験者報告による QOL が改善することが示唆された（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 5）。5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, 4 に示すとおり、IA2 で得られた有効性に関する結果は、IA1 で得られた結果と一貫していた。

また、投与方法グループ（医療従事者による投与又は自己投与／介護者支援投与）別の追加解析の結果、投与方法による有効性の違いは認められず（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.4.3.3）、IA1 の結果（2.7.3.2.3.4.1）と一貫していた。

日本人集団

2002 試験 IA1 のデータカットオフ日から IA2 のデータカットオフ日までに、新たに 2 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。合計で 16 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を少なくとも 1 回受け、IA2 の全体群に含まれた。これらの日本人被験者は、IA2 のデータカットオフ日時点で全 16 名（100.0%）が試験継続中であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.1.9）。

日本人被験者の各治療サイクルの期間の中央値（最小値, 最大値）は、Cycle 1～Cycle 9 でそれぞれ 71.0 日（50, 141）、57.0 日（50, 113）、70.5 日（50, 119）、53.5 日（50, 93）、57.0 日（50, 85）、50.0 日（50, 71）、51.0 日（50, 57）、50.0 日（49, 50）及び 50.0 日（50, 50）であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.1.1.5）。

日本人被験者の全体群で、Week 4 での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は、Cycle 1～Cycle 9 でそれぞれ−4.3 点（0.67）、−4.4 点（0.53）、−4.7 点（0.62）、−4.0 点（0.71）、−4.1 点（0.78）、−4.7 点（0.97）、−5.0 点（0.93）、−5.2 点（0.75）及び−5.0 点（1.53）であった。MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大減少量は、Cycle 1～Cycle 9 でそれぞれ−4.9 点（0.59）、−5.1 点（0.52）、−5.2 点（0.53）、−5.1 点（0.47）、

−4.8 点（0.58）、−4.2 点（0.85）、−4.4 点（0.93）、−5.7 点（0.99）、−6.0 点（0.58）であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.2.1.1.1）。

MG-QoL15r スコアでは、日本人被験者の全体群で、各サイクルの Week 4 で最大減少が認められ、各サイクルで QOL の改善が示された（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.2.2.1）。

計 9 名（56.3%）の日本人被験者が、エフガルチギモド PH20 SC の投与に関して十分にトレーニングを受けて自己投与可能と判断された（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.1.2.7）。日本人被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC の総投与回数のうち、39.6%は治験実施施設のスタッフによる投与、36.5%は治験実施施設での自己投与、23.9%は在宅での自己投与であった。在宅で自己投与を行った日本人被験者は計 7 名であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.1.2.8、Listing 16.2.5.1）。

エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC に切り替えを行った日本人被験者では、エフガルチギモド IV よりエフガルチギモド PH20 SC を好んだ被験者が Cycle 1、Cycle 2、Cycle 3 でそれぞれ 7 名（58.3%）、7 名（63.6%）、7 名（77.8%）見られた。いずれのサイクルでも、エフガルチギモド IV を好んだ日本人被験者はいなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.2.3.1）。

以上の全体集団及び日本人集団の IA2 の有効性解析の結果は、2002 試験 IA1 の結果と一貫しており、最大 9 サイクルまでのエフガルチギモド PH20 SC 投与の一貫した有効性が示唆された。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3-35　gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を裏付ける臨床試験の概要

エフガルチギモド PH20 SC	
Study ARGX-113-2001（2001 試験）	
治験実施施設数及び所在地	43 施設 ベルギー、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国
試験開始状況 全登録／登録目標	試験の状況：完了 計画時：約 110 名（抗 AChR 抗体陰性の日本人被験者は最大 20%、抗 AChR 抗体陰性の外国人被験者は最大 20%） 解析対象：ランダム化され、治験薬が投与された 110 名（抗 AChR 抗体陰性被験者は 17.3%、日本人被験者は 7.3%）
試験デザイン及び対照の種類	ランダム化、並行群間比較、非盲検
被験薬と対照薬：用量、投与経路及び投与レジメン	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回、1 時間かけて静脈内投与 エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回皮下投与
試験の目的	gMG を有する被験者を対象として、エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用のエフガルチギモド IV に対する非劣性を評価する
投与群別の被験者数 登録／完了	スクリーニング：153 名 登録及び治験薬投与： エフガルチギモド PH20 SC 群：55 名 エフガルチギモド IV 群：55 名 試験完了： エフガルチギモド PH20 SC 群：54 名 エフガルチギモド IV 群：54 名 治験薬投与完了： エフガルチギモド PH20 SC 群：52 名 エフガルチギモド IV 群：55 名
試験期間	スクリーニング：2 週間 治験薬投与期：3 週間 フォローアップ期：7 週間
性別 年齢 体重	男性 45 名 女性 65 名 年齢：中央値（最小値, 最大値） エフガルチギモド PH20 SC 群：53.0 歳（19, 84） エフガルチギモド IV 群：59.0 歳（24, 83） 体重：中央値（最小値, 最大値） エフガルチギモド PH20 SC 群：78.30 kg（42.0, 150.2） エフガルチギモド IV 群：78.00 kg（45.0, 139.3）

エフガルチギモド PH20 SC	
Study ARGX-113-2001（2001 試験）	
診断と選択基準	• MGFA による MG 診断の臨床分類 Class II、III、IVa 又は IVb のいずれかに該当する、全身性筋力低下を有する重症筋無力症の 18 歳以上の男女。 • スクリーニング及びベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、そのうち眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている者で、スクリーニング前に MG 治療薬の用量が一定であること。 • MG 以外に、臨床症状の正確な評価に支障をきたす可能性のある自己免疫疾患がないこと。
主要評価項目	Day 29（4 回目の静脈内又は皮下投与の 7 日後）での総 IgG のベースラインからの減少率
Study ARGX-113-2002（2002 試験）	
治験実施施設数及び所在地	47 施設 ベルギー、チェコ共和国、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国
試験開始状況 全登録／登録目標	試験の状況：進行中 中間解析 1 のデータカットオフ日：2022 年 3 月 2 日 生物学的分析データのカットオフ日：2022 年 1 月 12 日 中間解析 2 のデータカットオフ日：2022 年 12 月 1 日
試験デザイン及び対照の種類	非盲検
被験薬と対照薬：用量、投与経路及び投与レジメン	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回皮下投与する治療サイクルを行う。 3 週間の治験薬投与期に投与する。必要な場合、28 日以上の間隔をあけて治験薬投与期を繰り返す。
試験の目的	gMG を有する被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性と忍容性を評価する
投与群別の被験者数 登録／完了	**中間解析 1** 先行試験から移行した被験者：178 名 • 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者 53 名 • 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者 52 名 • 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者 73 名 中間解析 1 の時点での投与被験者：164 名 **中間解析 2** 先行試験から移行した被験者：184 名 • 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者 53 名 • 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者 52 名 • 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者 79 名 中間解析 2 の時点での投与被験者：179 名
試験期間	2 年
性別 年齢の中央値（範囲）	**中間解析 1** 男性 58 名 女性 106 名 年齢：50.0 歳（19, 84） **中間解析 2** 男性 60 名 女性 119 名 年齢：50.0 歳（19, 84）

診断と選択基準	2001 試験又は 1705 試験に参加し、本試験への移行が適格な被験者。本試験開始時ベースラインの前に MG 治療薬の用量が一定であること。
主要評価項目	有害事象の発現割合と重症度、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI）の発現割合、並びに臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図結果の変化

エフガルチギモド IV	
Study ARGX-113-1704（1704 試験）	
治験実施施設数及び所在地	56 施設 ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、セルビア、オランダ、米国
試験開始状況 全登録／登録目標	試験の状況：完了 計画時：約 150 名（抗 AChR 抗体陰性は最大 20%） 解析対象：ランダム化された 167 名（抗 AChR 抗体陰性は 23%）
試験デザイン及び対照の種類	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照
被験薬と対照薬：用量、投与経路及び投与レジメン	エフガルチギモド IV 10 mg/kg プラセボ IV エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回計 4 回、1 時間かけて静脈内投与する。
試験の目的	抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、初回治療サイクルの「MG-ADL レスポンダー」の割合を指標としてエフガルチギモドの有効性を評価する。
治療群別の被験者数 登録／完了	スクリーニング：216 名 登録： エフガルチギモド群：84 名 プラセボ群：83 名 試験完了： エフガルチギモド群：80 名 プラセボ群：76 名 治療完了： エフガルチギモド群：79 名 プラセボ群：73 名
試験期間	スクリーニング：2 週間 治療：26 週間 8 週間の治療サイクルは、3 週間の治験薬投与期と 5 週間のフォローアップ期で構成された。
性別 年齢	男性 49 名 女性 118 名 年齢：中央値（最小値, 最大値） エフガルチギモド群：45.0 歳（19, 78） プラセボ群：46.0 歳（19, 81）
診断と選択基準	• MGFA による MG 診断の臨床分類 Class II、III、IVa 又は IVb のいずれかに該当する、全身性筋力低下を有する重症筋無力症の 18 歳以上の男女。 • スクリーニング及びベースラインの MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、そのうち眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている者で、スクリーニング前に MG 治療薬の用量が一定であること。 • MG 以外に、臨床症状の正確な評価に支障をきたす可能性のある自己免疫疾患がないこと。

エフガルチギモド IV		
Study ARGX-113-1704（1704 試験）		
主要評価項目	Cycle 1 の期間中、治験薬最終投与 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが Cycle 1 のベースラインから 2 点以上減少し、その減少が、連続して 4 週間以上維持された抗 AChR 抗体陽性被験者の割合	
Study ARGX-113-1705（1705 試験）		
治験実施施設数	44 施設	
試験開始状況 全登録／登録目標	試験の状況：進行中 中間解析 1 のデータカットオフ日：2020 年 4 月 6 日 中間解析 2 のデータカットオフ日：2020 年 10 月 8 日 中間解析 3 のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 中間解析 4 のデータカットオフ日：2022 年 1 月 31 日（生物学的分析データのカットオフ日：2021 年 12 月 9 日）	
試験デザイン及び対照の種類	非盲検	
被験薬と対照薬：用量、投与経路及び投与レジメン	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回、1 時間かけて静脈内投与する	
試験の目的	抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、エフガルチギモド IV の長期の安全性及び忍容性を評価する。	
治療群別の被験者数 登録／完了	**中間解析 4** 先行試験から移行した被験者：151 名 中間解析 4 の時点での投与被験者：145 名	
試験期間	最長 3 年間 パート A：1 年間 パート B：最長 2 年間	
性別 年齢の中央値（範囲）	**中間解析 1** 男性 38 名 女性 87 名 年齢：45.0 歳（19, 81） **中間解析 2** 男性 40 名 女性 99 名 年齢：45.0 歳（19, 81）	**中間解析 3** 男性 40 名 女性 99 名 年齢：45.0 歳（19, 81） **中間解析 4** 男性 42 名 女性 103 名 年齢：45.0 歳（19, 81）
診断と選択基準	1704 試験に参加した被験者のうち、本試験への移行が適格であり、試験開始時ベースラインの前に MG 治療薬の用量が一定である者。	
主要評価項目	抗 AChR 抗体陽性被験者での、試験期間を通した有害事象の発現割合及び重症度、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値	

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR; Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR
AChR= acetylcholine receptor; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin gamma; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG=myasthenia gravis; MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America

表 2.7.3-36　gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を裏付ける臨床試験の結果

エフガルチギモド PH20 SC	
Study ARGX-113-2001（2001 試験）	
投与群	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg エフガルチギモド IV 10 mg/kg
被験者数 登録／完了	スクリーニング：153 名 登録： エフガルチギモド PH20 SC 群：55 名 エフガルチギモド IV 群：56 名 試験完了： エフガルチギモド PH20 SC 群：54 名 エフガルチギモド IV 群：54 名 治験薬投与完了： エフガルチギモド PH20 SC 群：52 名 エフガルチギモド IV 群：55 名
安全性の結論	エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV は、全般に安全で、忍容性が高かった。全ての有害事象は治験薬による治療下で発現したものであった。有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合はエフガルチギモド PH20 SC 群のほうが高かったが、これは Injection Site Reactions（ISR）及び重症筋無力症の有害事象によるものであった。大多数の有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、Grade 4 の有害事象は報告されなかった。試験中の死亡はなかった。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は低かった。 よく見られた有害事象（全被験者の 5%以上に発現）は、頭痛（12.7%）、注射部位発疹（7.3%）、重症筋無力症及び注射部位紅斑（各 6.4%）であった。 両投与群ともに、ほとんどの重篤な有害事象は、1 名（1.8%）ずつの発現であった。最も多く報告された重篤な有害事象（全被験者の 5%以上に発現）は重症筋無力症であり、エフガルチギモド PH20 SC 群の 5 名（9.1%）及びエフガルチギモド IV 群の 1 名（1.8%）に発現した。両投与群で発現した重症筋無力症の重篤な有害事象のほとんどは、エフガルチギモドが投与されない 7 週間のフォローアップ期の終了に近い時期に報告されていた。全ての重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された。 エフガルチギモド PH20 SC 群の 1 名（1.8%）は、治験薬との因果関係が否定できない非重篤な Grade 2 の注射部位発疹により治験薬を休薬した。また、エフガルチギモド PH20 SC 群の 2 名（3.6%）は、治験薬投与中止に至った有害事象を発現したが、これらの事象はエフガルチギモドとの因果関係が否定された。1 名（1.8%）は、Day 3 に非重篤な Grade 1 の COVID-19 を発現し（治験実施計画書の規定により治験薬の投与中止）、1 名（1.8%）は、Day 1 に重篤な Grade 3 の重症筋無力症を発現した。エフガルチギモド IV 群では、治験薬の投与中止又は休薬に至った事象は認められなかった。

安全性の結論（続き）	エフガルチギモド PH20 SC 群では、局所性 ISR が 21 名（38.2%）に発現したが、いずれも Grade 1 又は 2 であり、また、重篤ではなかった。これらの事象は治療を制限するものではなく、治験薬の投与中止には至らなかった。 特に注目すべき有害事象の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。Grade 4 の事象は報告されなかった。 血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査パラメータのベースラインからの変化は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で全般に同様であった。バイタルサイン、心電図及び身体所見について、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。
有効性の結論	全体集団の MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者と定義）の割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同じ［69.1%（38 名）］であった。全体集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合と同様であった（エフガルチギモド PH20 SC 群で 71.1%、エフガルチギモド IV 群で 71.7%）。 MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。MG-ADL 総スコアが最も減少した時点は Week 4（治験薬最終投与の 1 週間後）であり、Week 4 でのベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−5.1 点及び−4.7 点であった。抗 AChR 抗体陽性集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様であった。 全体集団の QMG レスポンダー（QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者と定義）の割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった［それぞれ 65.5%（36 名）及び 51.9%（28 名）（報告値を用いた解析）、補完値を用いた解析ではそれぞれ 58.2%（32 名）及び 55.6%（30 名）］。抗 AChR 抗体陽性集団での QMG レスポンダーの割合は、全体集団と同様であった［エフガルチギモド PH20 SC 群で 68.9%、エフガルチギモド IV 群で 53.3%（報告値を用いた解析）、補完値を用いた解析ではそれぞれ 62.2%及び 55.6%］。同様の結果は、抗 AChR 抗体陰性集団でも見られた。 QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。QMG 総スコアが最も減少した時点は Week 4 であり、Week 4 でのベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−6.1 点及び−5.2 点（報告値を用いた解析）であった（補完値を用いた解析ではそれぞれ−5.9 点及び−5.7 点）。抗 AChR 抗体陽性集団での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様であった。

薬物動態／薬力学の結論	**薬力学の主要評価項目** 主要評価項目は達成された。gMG を有する被験者に対してエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 での総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。 Day 29 での総 IgG のベースラインからの変化率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−66.4%（−68.91, −63.86）、エフガルチギモド IV 群で−62.2%（−64.67, −59.72）であった。投与群間での最小二乗平均差（95%信頼区間）は−4.2%（−7.73, −0.66）であった。信頼区間の上限値（−0.66%）は、あらかじめ設定した非劣性マージン 10%より低かった。 また、Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率に関する post-hoc 解析でも、同様の結果が認められた。gMG を有する被験者に対してエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 での抗 AChR 抗体減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の投与群間での最小二乗平均差（95%信頼区間）は、−2.5%（−7.45, 2.41）であった。信頼区間の上限値（2.41%）は、治験実施計画書で規定した非劣性マージン 10%より低かった。 **薬力学の副次評価項目** 総 IgG 減少の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。初回投与後 1 週間の時点で、総 IgG はエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群で同程度に減少し、ベースラインからの平均変化率はそれぞれ−40.1%及び−39.6%であった。総 IgG は、その後の投与ごとにさらに減少した。総 IgG の減少が最大となったのは Week 4 の時点であった。その後、両群とも総 IgG は徐々に増加し、フォローアップ期が終了する Week 10（試験終了時）にはベースラインまで戻った（すなわち、減少率は 10%未満となった）。 全体集団において、エフガルチギモド PH20 SC 投与後の総 IgG 減少率の AUEC は、各投与間隔及び試験期間全体でエフガルチギモド IV 投与後と同程度であった。 IgG サブタイプについては、総 IgG で見られたのと同様のベースラインからの変化が全体集団で見られた。総 IgG 及び IgG サブタイプの減少の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。 **薬物動態の結果** エフガルチギモド PH20 SC の各投与後の C_{trough} は、エフガルチギモド IV と比較して 50～60%高かった。エフガルチギモド PH20 SC の平均（標準偏差）C_{trough} は 18.3 µg/mL（8.05）～22.5 µg/mL（8.12）の範囲であった。 エフガルチギモド IV 投与後の最高血清中濃度は、各静脈内投与終了時に観察された。平均（標準偏差）C_{max} は 199 µg/mL（62.8）～215 µg/mL（63.0）の範囲であり、各投与後に安定した値を示した。平均（標準偏差）C_{trough} も安定しており、14.0 µg/mL（6.92）～16.4 µg/mL（33.0）の範囲であった。

エフガルチギモド PH20 SC	
Study ARGX-113-2002（2002 試験）－中間解析 1 の結果	
投与群	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg
被験者数 登録／完了	2001 試験から移行した被験者：105 名 • 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者：53 名 • 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者：52 名 1705 試験から移行した被験者：73 名 中間解析 1 の時点での投与被験者：164 名
安全性の結論	全般的に、エフガルチギモド PH20 SC の忍容性は高く、安全であり、ほとんどの有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。 別の記載がない限り、全ての有害事象は治験薬による治療下で発現した。よく見られた有害事象（全体群の被験者の 5%以上に発現）は、注射部位紅斑［42 名（25.6%）］、頭痛［25 名（15.2%）］、COVID-19［19 名（11.6%）］、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感［各 15 名（9.1%）］、注射部位内出血［13 名（7.9%）］、下痢［12 名（7.3%）］、注射部位発疹［11 名（6.7%）］、上咽頭炎［10 名（6.1%）］及び注射部位腫脹［9 名（5.5%）］であった。 ほとんどの重篤な有害事象は各 1 名（0.6%）に発現した。最も多く報告された重篤な有害事象（2 名以上に発現）は、重症筋無力症［6 名（3.7%）］、COVID-19［3 名（1.8%）］及び呼吸不全［2 名（1.2%）］であった。1 件の重篤な有害事象（Grade 3 の重症筋無力症）が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 13 名（7.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象によりエフガルチギモド PH20 SC を休薬した。エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、COVID-19［5 名（3.0%）］を除き、いずれも 1 名（0.6%）に発現した。1 名の被験者に発現した休薬に至った有害事象（Grade 2 の非重篤の注射部位反応）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。死亡した 2 名を含む計 3 名の被験者が有害事象のため試験を中止した。このうち死亡に至った事象以外で試験を中止した 1 名が経験した事象は、Grade 4 の重症筋無力症クリーゼであった。 有害事象の発現割合に最も寄与した事象は局所性 ISR であり、69 名（42.1%）に発現した。いずれの ISR も、重篤な有害事象、Grade 3 以上又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。1 名の被験者に発現した Grade 2 の非重篤の注射部位反応は休薬に至った。 全体で 48 名（29.3%）の被験者が 1 件以上の AESI を発現した。全体群で最もよく見られた AESI（全体群の 5%以上に発現）は COVID-19［19 名（11.6%）］及び上咽頭炎［10 名（6.1%）］であった。 血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査では、各パラメータのベースラインからの変動は多くは見られなかった。Grade 3 の臨床検査値異常の多くは、各 1 名（0.6%）に発現した。臨床検査値異常のリンパ球数減少は、Grade 3 が 12 名（7.5%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）に認められた。バイタルサインの測定値及び心電図パラメータについて、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

有効性の結論	MG-ADL 総スコアの改善は、先行試験でのエフガルチギモドの投与期間や投与経路にかかわらず、一貫して各サイクルの Week 4 の時点で見られた。Week 4 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、全体群の Cycle 1（C1）で−4.0 点（0.25）、C2 で−3.8 点（0.29）、C3 で−4.1 点（0.31）、C4 で−4.5 点（0.37）であった。また、MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大減少量は、全体群の C1 で−4.6 点（0.23）、C2 で−4.6 点（0.25）、C3 で−4.7 点（0.29）、C4 で−4.8 点（0.33）であった。MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの最大減少量はサイクルを繰り返すにつれて小さくなったが、これは MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインがサイクルを繰り返すにつれて減少したためであった。抗 AChR 抗体陽性集団及び陰性集団の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量の推移及び各サイクルの平均変化量は、全体集団と同様であった。 先行試験でのエフガルチギモドの投与期間や投与経路にかかわらず、MG-QoL15r スコアはベースライン及びサイクルベースラインから減少し、サイクル間で一貫した QOL の改善が示された。また、MG-QoL15r スコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少し、エフガルチギモド PH20 SC の治療期間が長くなるにつれて被験者報告による QOL の改善が認められた。EQ-5D-5L VAS スコアは、MG-QoL15r の評価尺度と比べてより広範な QOL を評価するにもかかわらず、EQ-5D-5L VAS スコアによる被験者の QOL の改善は、MG-QoL15r スコアで見られた改善と同様であった。 先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者のうち、73.6%の被験者がエフガルチギモド IV よりもエフガルチギモド PH20 SC を好んだ。エフガルチギモド IV よりもエフガルチギモド PH20 SC を選好するオッズは 21.2 倍であった（p<0.0001）。本試験への組み入れ時に、TSQM-9 の 3 つの領域全てで、被験者はエフガルチギモドによる治療に全般に満足していた。 全体で 145 名（88.4%）の被験者又はその介護者が、エフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを十分に受けたと判断され、多くの場合、必要となったトレーニング来院回数は 1 回又は 2 回であった。総投与回数の 30.5%は在宅での自己投与であり、24.8%は実施医療機関での自己投与であった。Cycle 4 の 2 回目の投与 Visit までに、被験者の 70%超がエフガルチギモドを在宅で自己投与した。

薬物動態／薬力学の結論	**薬力学的作用の結果** 総 IgG のベースラインからの減少は、サイクル間で一貫していた。治療サイクルを繰り返した後の総 IgG のサイクルベースラインは、試験開始時のベースラインに比べて低かった。このため、Week 4 での総 IgG のサイクルベースラインからの平均変化率（標準誤差）は、C1 以降減少した［C1 で−63.5%（0.87）、C2 で−52.8%（1.89）、C3 で−49.9%（2.88）］。総 IgG のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率は、抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者の間で同様であった。抗 AChR 抗体のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率は、サイクル間で一貫しており、その大きさ及びパターンは総 IgG の減少率と類似していた。 先行試験でのエフガルチギモドの投与経路にかかわらず、被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの減少は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と一致しており、同様の経時的推移を示した。 **薬物動態の結果** Week 4 のエフガルチギモドの血清中濃度はサイクル間で一貫しており、C1、C2 及び C3 の平均値（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。
Study ARGX-113-2002（2002 試験）－中間解析 2 の結果	
投与群	エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg
被験者数 登録／完了	2001 試験から移行した被験者：105 名 • 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者：53 名 • 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者：52 名 1705 試験から移行した被験者：79 名 中間解析 2 の時点での投与被験者：179 名

安全性の結論	全般的に、gMG を有する被験者に対して、エフガルチギモド PH20 SC の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。 全体で 152 名（84.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。治験担当医師により因果関係が否定されなかった有害事象は 96 名（53.6%）に発現した。33 名（18.4%）の被験者が 1 件以上の重篤な有害事象を発現し、このうち 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。 よく見られた有害事象（全体群の 10%以上に発現）は、注射部位紅斑［52 名（29.1%）］、COVID-19［40 名（22.3%）］、頭痛［36 名（20.1%）］、上咽頭炎［28 名（15.6%）］、下痢［24 名（13.4%）］、注射部位疼痛［21 名（11.7%）］、注射部位そう痒感［19 名（10.6%）］及び注射部位内出血［18 名（10.1%）］であった。 治験担当医師により因果関係が否定されなかった有害事象は 96 名（53.6%）に発現した。これらの有害事象のほとんどは ISR であった。 計 4 名（2.2%）の被験者が死亡した。1 名は心停止、1 名は遠隔転移を伴う腎癌、1 名は肺腫瘤、1 名は COVID-19 及び呼吸不全の重篤な有害事象によるものであった。いずれの事象も治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。 33 名（18.4%）の被験者が 1 件以上の重篤な有害事象を発現した。最も多く報告された重篤な有害事象は、重症筋無力症［10 名（5.6%）］、COVID-19［4 名（2.2%）］、重症筋無力症クリーゼ［3 名（1.7%）］及び呼吸不全［2 名（1.1%）］であった。 16 名（8.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象によりエフガルチギモド PH20 SC を休薬した。最も多く報告された治験薬の休薬に至った有害事象は感染症であった。エフガルチギモド PH20 SC を中止した被験者は試験も中止した。計 4 名（2.2%）の被験者が有害事象のため試験を中止した。 全体で 91 名（50.8%）の被験者が 1 件以上の AESI を発現した。計 10 名（5.6%）は、Grade 3 以上の AESI を発現した。Grade 3 以上の AESI として、COVID-19 が 5 名、敗血症が 2 名、肺炎が 2 名に報告された。その他の Grade 3 以上の AESI は各 1 名に発現した。AESI の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC の曝露期間の増加とともに高くなることはなかった。 IRR は、MedDRA 標準検索式（SMQ）広域の「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出（埋込み部位を除く）」に含まれる、注射の開始時刻から 48 時間以内、又は開始時刻が不明な場合は注射から 2 日以内に発現した有害事象と定義した。IRR は全体で 72 名（40.2%）に発現したが、サイクルを繰り返すにつれて発現割合は減少した［Cycle 1 の 52 名（29.1%）から Cycle 9 の 7 名（10.3%）まで］。重篤なもの、Grade 3 以上及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。 ISR は全体で 82 名（45.8%）に発現したが、サイクルを繰り返すにつれて発現割合は減少した［Cycle 1 の 62 名（34.6%）から Cycle 9 の 7 名（10.3%）まで］。重篤なもの、Grade 3 以上及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。 Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常の多くは各 1 名（0.6%）に発現し、一過性であった。Grade 3 の臨床検査値異常として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、及び好中球数減少がそれぞれ 3 名（1.7%）に認められた。また、臨床

	検査値異常のリンパ球数減少は、いずれかのサイクルの最悪値で Grade 3 が 18 名（10.3%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）に認められた。 バイタルサインの測定値及び心電図パラメータについて、エフガルチギモド PH20 SC による臨床的に意味のある影響は認められなかった。高度の心電図異常が見られた被験者は少なかった。心電図で QTcF 間隔が 480 ms 超、又はベースラインから 60 ms 超の延長は認められなかった。
有効性の結論	エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返すことにより、MG-ADL 総スコアの一貫した改善パターンが認められ、gMG を有する被験者に対して一貫した有効性が示された。 MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインは、Cycle 1 の 7.9 点から Cycle 9 の 5.9 点まで経時的に一貫して減少した。 MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、Cycle 2 のサイクルベースラインでの−0.6 点（0.21）から、Cycle 9 のサイクルベースラインでの−2.1 点（0.34）まで改善した。MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大変化量は、試験期間中一貫して、頑健であった。 抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量のサイクルごと及び全体の推移は、全体集団と同様であった。 MG-QoL15r スコアの平均値はベースラインから減少した。また、MG-QoL15r スコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少し、エフガルチギモド PH20 SC の治療期間が長くなるにつれて被験者報告による QOL が改善することが示唆された。 全体で 160 名（89.4%）の被験者又はその介護者が、エフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを十分に受けた。Total IV 群（すなわち、先行試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを受けていない被験者）では、ほとんどの被験者又はその介護者が 4 回以下のトレーニング来院で十分にトレーニングを受けたと判断された。Cycle 2 の Week 4 では総投与回数の 60%超が被験者又はその介護者により投与された（自宅での投与が 45%以上）が、Cycle 9 の Week 4 では総投与回数の 80%超が自宅で投与されるまで増加した。 MAPQ で評価したところ、先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者のうち、Cycle 3 までに 75%超の被験者が静脈内投与よりも皮下投与を好んだ。 エフガルチギモド PH20 SC 治療に対する被験者の満足度を、TSQM-9 スコアで試験開始時及び約 1 年後に評価した。 全般的に、TSQM-9 の 3 つのドメインに基づき、被験者は試験組み入れ時及び 1 年後の両方でエフガルチギモド PH20 SC による治療に満足していた。全体で、72.8%の被験者がエフガルチギモドの静脈内投与より皮下投与を好んだ。エフガルチギモド IV よりもエフガルチギモド PH20 SC を好むオッズ比は 22.8（95%信頼区間：11.074, 46.993）であった。

エフガルチギモド IV	
Study ARGX-113-1704（1704 試験）	
治療群	エフガルチギモド IV 10 mg/kg プラセボ
被験者数 登録／完了	スクリーニング：216 名 登録： エフガルチギモド群：84 名 プラセボ群：83 名 試験完了： エフガルチギモド群：80 名 プラセボ群：76 名 治療完了： エフガルチギモド群：79 名 プラセボ群：73 名
安全性の結論	• エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与する治療サイクルで投与したところ、忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。 • TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群（77.4%）がプラセボ群（84.3%）より低かった。 • 試験期間中に死亡は報告されなかった。TEAE の多くは、軽度又は中等度であった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、エフガルチギモド群とプラセボ群で同様であった［10.7%（9 名）及び 9.6%（8 名）］。よく見られた TEAE は、両治療群ともに、SOC で、感染症および寄生虫症、神経系障害、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害であった。基本語で、よく見られた（いずれかの治療群で 10%超に発現）TEAE は、頭痛、上咽頭炎、悪心、下痢及び上気道感染であった。エフガルチギモド群でプラセボ群よりも 3 名以上多く報告された TEAE は、基本語で、上気道感染、気管支炎、尿路感染、筋肉痛及び処置による頭痛であった。 • 重篤な TEAE は、エフガルチギモド群の 4 名（4.8%）及びプラセボ群の 7 名（8.4%）で報告された。治験薬投与中止に至った TEAE の発現頻度は、両治療群各 3 名（3.6%）であった。治験薬休薬に至った TEAE は、エフガルチギモド群の 2 名（2.4%）、プラセボ群の 3 名（3.6%）で報告された。 • 臨床検査値の異常値の発現割合に、エフガルチギモド群とプラセボ群との間で差異及び不均衡は認められなかった。また、臨床的に意味のある身体所見が認められた被験者数に不均衡は認められなかった。重症度の高い心電図異常が認められた被験者の割合は治療群間で同様であった。

有効性の結論	主要評価項目： 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。抗 AChR 抗体陽性被験者の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群が 44 名（67.7%）、プラセボ群が 19 名（29.7%）であった。 副次評価項目： • 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の QMG レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。抗 AChR 抗体陽性被験者の QMG レスポンダーは、エフガルチギモド群が 41 名（63.1%）、プラセボ群が 9 名（14.1%）、OR（95%信頼区間）は 10.84（4.18, 31.20）であった。 • 全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とした Cycle 1 の MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、ロジスティック回帰分析）。全被験者の MG-ADL レスポンダーは、エフガルチギモド群が 57 名（67.9%）、プラセボ群が 31 名（37.3%）であり、OR（95%信頼区間）は 3.70（1.85, 7.58）であった。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、試験期間のうち MG-ADL で CMI を示した期間が占める割合の最小二乗平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 48.714%（6.163）であったのに対し、プラセボ群は 26.649%（6.316）であった。エフガルチギモド群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p=0.0001、ANCOVA）。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、再治療の要件を満たすまでの期間の中央値は、エフガルチギモド群で 35 日、プラセボ群で 8 日であり、治療群間の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.2604、log-rank 検定）。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、早期 MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド群で 56.9%、プラセボ群で 25.0%であった。

薬物動態／薬力学の結論	薬物動態の結論： • 概して、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回、4 回静脈内投与したときの血清中エフガルチギモドの C_{max} 及び C_{trough} は一定であり、蓄積はわずかであった。エフガルチギモドの薬物動態は複数サイクルを通して一貫していた。 • 部分集団間で薬物動態の結果は同様であり、民族（日本人／外国人）又は併用 gMG 治療薬（NSID あり／NSID なし）の層別で差は認められなかった。抗 AChR 抗体陽性被験者と比較して、抗 AChR 抗体陰性被験者では Cycle 2 で平均 C_{max} 及び C_{trough} が高かった。 薬力学の結論： • 概して、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回、4 回静脈内投与したときの総 IgG のベースラインからの平均変化率は、Week 4（最終投与 1 週間後）に最大で約 61%の低下が見られた。Week 12（最終投与 9 週間後）までに総 IgG はベースラインに回復した。また、抗 AChR 抗体及び IgG サブタイプでも同様の結果が認められた。抗 AChR 抗体陽性被験者と全被験者との間及び日本人と外国人との間に明確な差異は認められなかった。Cycle 1 とその後のサイクルでエフガルチギモドの PD プロファイルは同様であった。 • エフガルチギモド群で、MG-ADL 総スコアは、総 IgG 及び抗 AChR 抗体と同様の時間推移を示した。
Study ARGX-113-1705（1705 試験）–中間解析 4 の結果	
治療群	エフガルチギモド IV 10 mg/kg
被験者数 登録／完了	先行試験から移行した被験者：151 名 中間解析 4 の時点での投与被験者：145 名
安全性の結論	• エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回計 4 回の静脈内投与は、忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示した。 • フォローアップ期を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は 548.0 日（231.79）であり、観察期間は 217.55 患者・年となった。試験期間の中央値（最小値, 最大値）は 588.0 日（40, 924）であった。 • フォローアップ期間を含めた治療期間は、6 ヵ月未満が 14 名（9.7%）、6 ヵ月以上 12 ヵ月未満が 18 名（12.4%）、12 ヵ月以上 18 ヵ月未満が 23 名（15.9%）、18 ヵ月以上 24 ヵ月未満が 49 名（33.8%）、24 ヵ月以上 30 ヵ月未満が 38 名（26.2%）及び 30 ヵ月以上 36 ヵ月未満が 3 名（2.1%）であった。 • データカットオフ日の時点で、試験期間中に 5 名の被験者が重篤な有害事象により死亡した。これらの死亡に至った重篤な有害事象は全て、治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が否定された。 • 全体群では、123 名（84.8%）の被験者に 1 件以上の TEAE が認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 69 名（89.6%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 54 名（79.4%）であった。

安全性の結論（続き）	• 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE は全体群の 43 名（29.7%）で報告され、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 26 名（33.8%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 17 名（25.0%）であった。 • よく見られた因果関係が否定できない TEAE は、全体群で、頭痛 14 名（9.7%）、悪心、帯状疱疹及び注入に伴う反応が各 4 名（2.8%）であった。 • Grade 3 以上の TEAE は 38 名（26.2%）に認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 21 名（27.3%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 17 名（25.0%）であった。いずれかのコホートで 2 名以上に発現した Grade 3 以上の事象は、COVID-19 肺炎、肺炎、尿路感染、頭痛及び重症筋無力症であった。 • 重篤な TEAE は、全体群の 34 名（23.4%）に発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 19 名（24.7%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 15 名（22.1%）であった。1 名の被験者で認められた注入に伴う反応の重篤な有害事象（Grade 1）で、治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が probably related と判断された。本事象を除き、重篤な有害事象はいずれも治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が否定された。 • 治験薬の投与中止に至った TEAE は、全体群の 12 名（8.3%）に発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 10 名（13.0%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 2 名（2.9%）であった。 • AESI と定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、全体群の 80 名（55.2%）に発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 41 名（53.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 39 名（57.4%）であった。 - 全体群で 3 名以上に発現した AESI は、上咽頭炎、COVID-19、尿路感染、帯状疱疹、上気道感染、気管支炎、COVID-19 肺炎、膀胱炎、口腔ヘルペス、咽頭炎、肺炎及び気道感染であった。 - 大多数の AESI は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の AESI は、COVID-19 肺炎、尿路感染、敗血症性ショック、COVID-19、赤痢、大腸菌性肺炎、レンサ球菌性咽頭炎、インフルエンザ、肺炎、シュードモナス性敗血症及び細菌感染であった。 - AESI の発現割合は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であった。AESI の発現割合にサイクル間で明らかな差異は認められず、サイクル数の増加に伴う AESI の増加は見られなかった。 - 日和見感染は発現しなかった（日和見感染については、MedDRA SMQ narrow search を適用）。

安全性の結論（続き）	• 全体群の 15 名（10.3%）に 21 件の IRR が発現した。Grade 2 の発疹を除き、全ての IRR は Grade 1 であった。なお、この Grade 2 の発疹は治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が否定されなかった。また、1 名の被験者で 1 件の IRR が Grade 1 の重篤な有害事象（PT：注入に伴う反応）として報告され、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は probably related と判断された。その他の IRR は全て非重篤であった。IRR による治験薬の休薬が 3 名に認められたが、他にエフガルチギモド投与の変更に至った IRR は認められなかった。 • 血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の発現割合は低く、臨床的に意味のある変化は認められなかった。 • バイタルサインパラメータ（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）の顕著なベースラインからの変化はなく、コホート間で差は認められなかった。 • 心電図異常の発現割合は低く、コホート間で大きな差異は認められなかった。
有効性の結論	• 抗 AChR 抗体陽性被験者では、Week 3 の MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、Cycle 1（C1）で−5.0 点（0.33）、C2 で−5.3 点（0.36）、C3 で−5.3 点（0.37）、C4 で−5.9 点（0.42）、C5 で−5.8 点（0.40）、C6 で−5.6 点（0.43）、C7 で−6.4 点（0.48）、C8 で−6.4 点（0.50）、C9 で−7.2 点（0.49）、C10 で−7.5 点（0.65）、C11 で−5.7 点（0.88）、C12 で−6.7 点（0.72）、C13 で−6.1 点（0.94）及び C14 で−5.2 点（1.08）であった。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 10 サイクルを含む大多数のサイクル（14 サイクル中 11 サイクル）で、90%を超える被験者に、サイクルベースラインから 2 点以上の MG-ADL 総スコアの改善が認められた。 - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全体集団でも同様の結果であった。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 10 サイクルでの、MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートのほうが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。 - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全体集団でも同様の結果であった。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者では、Week 3 の QMG 総スコア（パート A のみ）のサイクルベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、C1 で−4.7 点（0.41）、C2 で−5.2 点（0.42）、C3 で−4.5 点（0.52）、C4 で−4.4 点（0.60）、C5 で−4.4 点（0.56）、C6 で−4.4 点（0.77）及び C7 で−5.4 点（0.70）であった。 • 抗 AChR 抗体陽性被験者では、最初の 5 サイクルでの、QMG 総スコアのサイクルのベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートのほうが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。 - 抗 AChR 抗体陰性被験者及び全体集団でも同様の結果であった。

薬力学の結論	全体群では、Cycle 1 期間中の総 IgG の平均減少率は Week 3 に最大となり、抗 AChR 抗体陽性被験者（55.9%）と抗 AChR 抗体陰性被験者（60.3%）で同程度であった。また、総 IgG の減少と一致して、各 IgG サブタイプでも同様の減少が観察された。Cycle 1 の Week 3 に認められた抗 AChR 抗体の最大平均減少率は、抗 AChR 抗体陽性被験者で 56.1%であった。総 IgG、IgG サブタイプ及び抗 AChR 抗体（パート A のみ）の減少率は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート及びプラセボーエフガルチギモドコホートともにサイクル間で一貫していた。

Source: Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR; Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR; Module 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR; Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR
AChR=acetylcholine receptor; AESI=adverse event of special interest; ANCOVA=analysis of covariance; AUEC=area under the effect curve; C_{max}=maximum observed serum concentration; CMI=clinically meaningful improvement; Cn=cycle n (number); CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; C_{trough}=concentration observed predose; gMG=generalized myasthenia gravis; IgG=immunoglobulin gamma; IRR=infusion-related reaction; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r=15 item Quality of Life Scale for Myasthenia Gravis (revised version); NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; OR=odds ratio; QMG=Quantitative Myasthenia Gravis; QoL=quality of life; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event; TSQM-9=9-Item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; VAS=visual analog scale

2.7.3.7　参考文献

Amur S, LaVange L, Zineh I, Buckman-Garner S, Woodcock J. Biomarker qualification: toward a multiple stakeholder framework for biomarker development, regulatory acceptance, and utilization. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(1):34-46.

Behin A, Le Panse R. New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis. J Neuromuscul Dis. 2018;5(3):265-77.

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

Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. Biostatistics. 2000;1(1):49-67.

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

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Lawrence Erlbaum Associates; 1977.

Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med. 1996;125(7):605-13.

Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med. 2012;31(25):2973-84.

Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. Stat Med. 1992;11(2):167-78.

Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81. [2016a]

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

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

Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-9.

Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7(3):365-8.

Huang J, Huang B. Evaluating the proportion of treatment effect explained by a continuous surrogate marker in logistic or probit regression models. Stat Biopharm Res. 2010;2(2):229-38.

ICH Guideline E10. Choice of control group and related issues in clinical trials; July 2000. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000156803.pdf. Accessed October 2022.

Institute of Medicine (US) Committee on Qualification of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease; Micheel CM, Ball JR, eds. Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease. National Academies Press (US); 2010. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220297/. Accessed May 2022

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

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

Kawai N et al. An approach to rationalize partitioning sample size into individual regions in a multiregional trial. Drug Information Journal. 2008;42,139-47.

Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos S. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. PLOS ONE. 2014;9(9):e108327.

Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ”seronegative” myasthenia gravis. Brain. 2008;131(7):1940-52

Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M. A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res. 2010;19(3):205-36.

Mori S, Shigemoto K. Utility of experimental animal models of myasthenia gravis for the elucidation of pathogenic mechanisms and development of new medications. Clin and Exp Neuroimmunology. 2019;10(2):85-95.

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; MG Composite and MG-QOL15 study group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-31.

Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice. Clin Exp Neuroimmunol. 2015;6(1):21-31.

Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med. 1989;8(4):431-40.

Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. Clin Exp Immunol. 1987;67(1):82-8.

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):5190-202.

Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science. 1975;190 (4212):397-9.

US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. FDA.gov (website). November 2016. Available from: https://www.fda.gov/media/78504/download. Accessed May 2022.

VanderWeele TJ. Surrogate measures and consistent surrogates. Biometrics. 2013;69(3):561-9.

Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-9.

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

目次

2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　全身型重症筋無力症を申請適応とした臨床データパッケージ 8
2.7.4.1.1.2　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験 12
2.7.4.1.1.3　健康被験者を対象とした第 1 相試験 15
2.7.4.1.1.4　統合解析 18
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.2.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験 21
2.7.4.1.2.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験 22
2.7.4.1.2.3　安全性統合データセット 23
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.1.3.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験 25
2.7.4.1.3.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験 25
2.7.4.1.3.3　安全性統合データセット 25
2.7.4.2　有害事象 27
2.7.4.2.1　有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 43
2.7.4.2.1.2　死亡 62
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 62
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 70
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 106
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 117
2.7.4.3　臨床検査値の評価 126
2.7.4.3.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験 126
2.7.4.3.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1） 126
2.7.4.3.1.2　1704 試験及び 1705 試験 129
2.7.4.3.1.3　1602 試験 129
2.7.4.3.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験 129
2.7.4.3.3　安全性統合データセット 129
2.7.4.3.3.1　SC Pooling Block 129
2.7.4.3.3.2　IV Pooling Block 130
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 131
2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体的所見 131
2.7.4.4.1.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験 131
2.7.4.4.1.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験 132
2.7.4.4.1.3　安全性統合データセット 133
2.7.4.4.2　心電図 134
2.7.4.4.2.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験 134
2.7.4.4.2.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験 136
2.7.4.4.2.3　安全性統合データセット 136

2.7.4.4.3　自殺傾向の評価……138
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性……138
2.7.4.5.1　内因性要因……138
2.7.4.5.1.1　年齢……139
2.7.4.5.1.2　性別……140
2.7.4.5.1.3　人種……140
2.7.4.5.1.4　体重……141
2.7.4.5.1.5　抗 AChR 抗体陽性又は陰性……141
2.7.4.5.1.6　肝障害及び腎障害……141
2.7.4.5.1.7　免疫原性……144
2.7.4.5.2　外因性要因……144
2.7.4.5.2.1　地理的地域……144
2.7.4.5.2.2　自己投与……146
2.7.4.5.2.3　静脈内投与から皮下投与への切替え……150
2.7.4.5.3　薬物相互作用……152
2.7.4.5.3.1　ワクチン接種……152
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用……153
2.7.4.5.5　過量投与……154
2.7.4.5.6　薬物乱用……155
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象……155
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害……155
2.7.4.5.9　日本人集団……155
2.7.4.5.9.1　曝露状況……155
2.7.4.5.9.2　人口統計学的特性及びその他の特性……156
2.7.4.5.9.3　有害事象……156
2.7.4.5.9.4　臨床検査値及び心電図検査……160
2.7.4.5.9.5　まとめ……161
2.7.4.6　長期安全性データ……161
2.7.4.6.1　90-day update for the US FDA……161
2.7.4.6.2　2002 試験の中間解析 2……162
2.7.4.7　市販後データ……166
2.7.4.8　付録……167
2.7.4.8.1　付録 1：Overview of Subgroup Source Tables for Intrinsic Factors (Demographic and Baseline Disease Characteristics)……167
2.7.4.8.2　付録 2：Patient Profiles for Participants With AEs of Myasthenia Gravis……168
2.7.4.8.3　付録 3：日本人／外国人別解析結果……169
2.7.4.9　参考文献……181

表目次

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要……8

表 2.7.4-2　本申請に含まれる実施中の 2002 試験及び 1705 試験のデータカットオフ日 11
表 2.7.4-3　安全性データを収集した、gMG を有する被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の試験 13
表 2.7.4-4　安全性データを収集した健康被験者を対象とした第 1 相試験 15
表 2.7.4-5　エフガルチギモド Pooling Block（SC 及び IV） 18
表 2.7.4-6　SC Pooling Block：サイクル期間（SAF） 23
表 2.7.4-7　SC Pooling Block：フォローアップ期間を含めた治療期間（6 ヵ月ごと）（SAF） 24
表 2.7.4-8　IV Pooling Block：フォローアップ期間を含めた治療期間（6 ヵ月ごと）（SAF） 24
表 2.7.4-9　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：有害事象の概要（SAF） 30
表 2.7.4-10　1907 試験：有害事象及び AESI の概要（SAF） 32
表 2.7.4-11　SC Pooling Block：有害事象の概要（SAF） 35
表 2.7.4-12　SC Pooling Block：Cycle 4 までの有害事象の概要（SAF） 36
表 2.7.4-13　SC Pooling Block：4 サイクル以上のエフガルチギモド PH20 SC 治療サイクルを開始した被験者コホートで報告された有害事象の概要（サイクル別及び全 4 サイクル中）（SAF） 37
表 2.7.4-14　IV Pooling Block：有害事象の概要（SAF） 40
表 2.7.4-15　IV Pooling Block：Cycle 10 までの有害事象の概要（SAF） 41
表 2.7.4-16　IV Pooling Block：8 サイクル以上のエフガルチギモド治療サイクルを開始した被験者コホートで報告された有害事象の概要（サイクル別及び全 8 サイクル中）（SAF） 42
表 2.7.4-17　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：発現割合の高かった（2002 試験の全体群で 5%以上）有害事象（SAF） 44
表 2.7.4-18　1907 試験：発現割合の高かった（全体の 5%以上）有害事象（SAF） 45
表 2.7.4-19　SC Pooling Block：発現割合の高かった（全体群の 5%以上）有害事象（SAF） 46
表 2.7.4-20　SC Pooling Block：Cycle 4 までのいずれかのサイクルで 2%以上の被験者に発現した有害事象（サイクル別）（SAF） 48
表 2.7.4-21　SC Pooling Block：3 ヵ月間隔の治療期間のいずれかで 2%以上の被験者に発現した有害事象（SAF） 50
表 2.7.4-22　SC Pooling Block：4 サイクル以上を開始した被験者コホートで、Cycle 4 までのいずれかのサイクルで 2%以上の被験者に発現した有害事象（サイクル別）（SAF） 53
表 2.7.4-23　IV Pooling Block：発現割合の高かった（全エフガルチギモド群で 3 名以上）有害事象（SAF） 55
表 2.7.4-24　IV Pooling Block：Cycle 10 までのいずれかのサイクルで、全エフガルチギモド群の 3 名以上に発現した有害事象（サイクル別）（SAF） 58
表 2.7.4-25　IV Pooling Block：8 サイクル以上を開始した被験者コホートで、8 サイクルまでのいずれかのサイクルで全エフガルチギモド群の 3 名以上に発現した有害事象（サイクル別）（SAF） 61
表 2.7.4-26　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：重篤な有害事象（SAF） 64

表 2.7.4-27　SC Pooling Block：重篤な有害事象（SAF）.....67
表 2.7.4-28　IV Pooling Block：重篤な有害事象（SAF）.....68
表 2.7.4-29　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）.....71
表 2.7.4-30　SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）.....75
表 2.7.4-31　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象（SAF）.....78
表 2.7.4-32　SC Pooling Block：エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象（SAF）.....80
表 2.7.4-33　IV Pooling Block：エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象（全エフガルチギモド群）（SAF）.....81
表 2.7.4-34　SC Pooling Block：AESI（全体群）（SAF）.....86
表 2.7.4-35　SC Pooling Block：初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）に認められた最低 IgG 濃度カテゴリー別の AESI（全体群）（SAF）.....87
表 2.7.4-36　SC Pooling Block：ベースライン時の併用 MG 治療薬カテゴリー別 AESI（全体群）（SAF）.....89
表 2.7.4-37　SC Pooling Block：COVID-19 関連有害事象（SAF）.....92
表 2.7.4-38　IV Pooling Block：AESI（全エフガルチギモド群）（SAF）.....95
表 2.7.4-39　IV Pooling Block：初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）に認められた最低 IgG 濃度カテゴリー別の AESI（全エフガルチギモド群）（SAF）.....97
表 2.7.4-40　IV Pooling Block：ベースライン時の併用 MG 治療薬カテゴリー別 AESI（全エフガルチギモド群）（SAF）.....100
表 2.7.4-41　IV Pooling Block：COVID-19 関連有害事象（SAF）.....104
表 2.7.4-42　SC Pooling Block：エフガルチギモド投与 48 時間以内の IRR（SAF）.....107
表 2.7.4-43　SC Pooling Block：局所性 ISR（SAF）.....110
表 2.7.4-44　SC PB：サイクル別及び全サイクル中の 1 件以上の局所性 ISR を発現した被験者（SAF）.....111
表 2.7.4-45　重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、並びに CTCAE Grade 3 以上の AESI、IRR 及び ISR の叙述（臨床試験別）.....118
表 2.7.4-46　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（全サイクル中）（SAF）.....128
表 2.7.4-47　SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（全体群）（SAF）130
表 2.7.4-48　IV Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（全エフガルチギモド群）（SAF）.....131
表 2.7.4-49　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：心電図異常（全サイクル中）（SAF）.....135
表 2.7.4-50　SC Pooling Block：心電図異常（全体群）（SAF）.....137
表 2.7.4-51　IV Pooling Block：心電図異常（全エフガルチギモド群）（SAF）.....138
表 2.7.4-52　SC Pooling Block：ベースライン時の eGFR 別の有害事象の概要（SAF）.....143
表 2.7.4-53　SC Pooling Block：地域別の有害事象の概要（SAF）.....145
表 2.7.4-54　2002 試験（IA1）：投与方法別の有害事象の概要（SAF）.....148
表 2.7.4-55　2001 試験：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）.....157
表 2.7.4-56　2002 試験（IA1）：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）.....158
表 2.7.4-57　2001 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....169

表 2.7.4-58　2002 試験（IA1）：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....172
表 2.7.4-59　2001 試験：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人／外国人別）（SAF）.....178
表 2.7.4-60　2002 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人／外国人別）（全サイクル中）（SAF）.....179
表 2.7.4-61　2001 試験：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF）.....179
表 2.7.4-62　2002 試験（IA1）：心電図異常（日本人／外国人別）（全サイクル中）（SAF）.....180

図目次

図 2.7.4-1　SC Pooling Block.....20
図 2.7.4-2　IV Pooling Block.....21

略語一覧

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
AChR-Ab	anti-acetylcholine receptor antibody	抗 AChR 抗体
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
BMI	body mass index	---
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECG	electrocardiogram	心電図
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod（エフガルチギモド）	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
efgartigimod IV（エフガルチギモド IV）	efgartigimod formulation for IV infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
efgartigimod PH20 SC（エフガルチギモド PH20 SC）	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
HLT	High Level Terms	高位語
IA	interim analysis	中間解析
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	immunoglobulin gamma	免疫グロブリン G
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IRR	injection- or infusion-related reaction	注射又は注入に伴う反応
ISI	integrated summary of immunogenicity	---
ISR	injection site reactions	注射部位反応
ISS	integrated summary of safety	---
IV	intravenous(ly)	静脈内
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	---
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MSE	minimum symptom expression	---
NSID	nonsteroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
PB	pooling block	---
PB2	pooling block 2 in the gMG IV submission	---
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9-item	---
PI	principal investigator	治験責任医師
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLEX	plasma exchange	血漿交換
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred Term	基本語
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
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）
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	---
US	United States of America	米国
vs	versus	対

用語の定義

用語	定義
サイクル	治験薬投与期（週 1 回計 4 回投与）と、それに対応する投与間観察期（次の治験薬投与期の初回投与直前に終了）が含まれる。治験薬投与期とそれに対応する投与間観察期を、解析のためにサイクル毎にグループ化した。
投与間観察期	治験薬投与期の最後のエフガルチギモド投与から次の治験薬投与期の初回エフガルチギモド投与までの期間で、最低 28 日間。
日本人被験者	両親及び 4 名の祖父母が日本人であり、日本国籍を有し、日本で出生し、日本国外に合計で 10 年を超えて居住したことがなく、現在日本に居住している被験者。
全体集団	抗 AChR 抗体陽性被験者と抗 AChR 抗体陰性被験者から成る集団。

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

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。

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、国内で他の有効成分との配合剤［ダラキューロ配合皮下注（ダラツムマブ）］として承認されている。

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　全身型重症筋無力症を申請適応とした臨床データパッケージ

gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 実施地域	試験 デザイン	対象	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
ARGX-113-2001 国際共同	第 3 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同	gMG 患者	エフガルチギモド IV 10 mg/kg – 週 1 回計 4 回投与 エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg – 週 1 回計 4 回投与	エフガルチギモド IV 群：55（日本人 4） エフガルチギモド PH20 SC 群：55（日本人 4）

* 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。

試験番号 実施地域	試験 デザイン	対象	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
ARGX-113-2002 国際共同	第 3 相、長期投与、単群、非盲検、多施設共同	gMG 患者	治験薬投与期： エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg – 週 1 回計 4 回投与 治験担当医師が再治療が必要と判断し、エフガルチギモド PH20 SC の最終投与から 28 日以上経過した場合、新たな治験薬投与期を開始できる。	中間解析 1 164（日本人 14） 2022 年 3 月 2 日データカットオフ時点 中間解析 2 179（日本人 16） 2022 年 12 月 1 日データカットオフ時点
ARGX-113-1602 海外	第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	gMG 患者	エフガルチギモド IV 10 mg/kg – 週 1 回計 4 回投与 プラセボ – 週 1 回計 4 回投与	エフガルチギモド IV 群：12 プラセボ群：12
ARGX-113-1704 国際共同	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	gMG 患者	治験薬投与期： エフガルチギモド IV 10 mg/kg – 週 1 回計 4 回投与 プラセボ – 週 1 回計 4 回投与 5 週間のフォローアップ期を完了した場合、臨床効果（規定あり）に基づき、再治療サイクルを開始できる。	エフガルチギモド IV 群：84（日本人 8） プラセボ群：83（日本人 7）
ARGX-113-1705 国際共同	第 3 相、長期投与、非盲検、単群、多施設共同	gMG 患者	治験薬投与期： エフガルチギモド IV 10 mg/kg – 週 1 回計 4 回投与 1 年目は、臨床効果（規定あり）に基づき、再治療サイクルを開始できる。2 年目以降は、前回投与後 4 週間以降に、臨床評価に基づき再治療サイクルを開始できる。	145（日本人 10） 2022 年 1 月 31 日データカットオフ時点
ARGX-113-1901 海外	第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、単施設	健康成人	Treatment A：エフガルチギモド 750 mg + rHuPH20 2000 U/mL 用時混合単回皮下投与 Treatment B：エフガルチギモド 1250 mg + rHuPH20 2000 U/mL 用時混合単回皮下投与 Treatment C：エフガルチギモド 1750 mg + rHuPH20 2000 U/mL 用時混合単回皮下投与 Treatment D：エフガルチギモド 10 mg/kg + rHuPH20 2000 U/mL 用時混合単回皮下投与	Treatment A：8 Treatment B：9 Treatment C：8 Treatment D：8
ARGX-113-1907 海外	第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、単施設	健康成人	エフガルチギモド IV 10 mg/kg – 週 1 回計 4 回投与 エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg – 週 1 回計 4 回投与	エフガルチギモド IV 群：27 エフガルチギモド PH20 SC 群：27

試験番号 実施地域	試験 デザイン	対象	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
ARGX-113-1702 海外	第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、単施設	健康成人	Treatment A：エフガルチギモド 10 mg/kg 単回静脈内投与 Treatment B：エフガルチギモド 10 mg/kg 単回皮下投与 Treatment C：エフガルチギモド 20 mg/kg を Day 1 及び Day 4 に 静脈内投与後、300 mg を週 1 回 8 週間皮下投与 Treatment D：エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与	Treatment A：8 Treatment B：8 Treatment C：16 Treatment D：8

本概要中に示した 2002 試験の結果は、2.7.4.6 を除き、2002 試験の中間解析 1 に基づくものである。2002 試験の中間解析 2 は申請後に実施され、結果は 2.7.4.6.2 に記載した。

本申請の臨床開発プログラムは、gMG を有する被験者を対象としてエフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV を評価した臨床試験、及び健康被験者を対象としてエフガルチギモド（静脈内投与並びに rHuPH20 あり及びなしでの皮下投与）を評価した試験で構成される。本文書では以下のエフガルチギモドの臨床試験データが含まれる。

- gMG を有する被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床試験 2 試験：
  - 2001 試験（第 3 相主要試験、完了、本試験にはエフガルチギモド IV 群も含まれた）
  - 2002 試験（第 3 相、2001 試験の非盲検継続投与試験、実施中）。1705 試験の被験者も 2002 試験に組み入れられた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 10 を参照）。本申請には、2002 試験については ARGX-113-2002-IA1 CSR のデータが含まれている（データカットオフ日については表 2.7.4-2 参照）。また、申請後に、2022 年 12 月 1 日をデータカットオフ日とする中間解析 2（IA2）を実施した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results）。2002 試験の IA2 の結果は、2.7.4.6.2 に要約した。本概要中に示した 2002 試験の結果は、2.7.4.6 を除き、2002 試験の中間解析 1（IA1）に基づくものである。
- gMG を有する被験者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床試験 3 試験（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料に要約されている。本申請では補助的データ）：
  - 1602 試験（第 2 相試験、完了）
  - 1704 試験（第 3 相主要試験、完了）
  - 1705 試験（第 3 相、1704 試験の非盲検継続投与試験、実施中）

    ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料で用いられた 1705 試験のデータは、より早期のデータカットオフ日までのデータを用いた中間解析に基づくものであった。本申請には、1705 試験の中間解析 4 の治験総括報告書で報告された、より遅いデータカットオフ日のデータが含まれており、エフガルチギモド IV の長期曝露に関する補助的データを提供する（データカットオフ日については表 2.7.4-2 を参照）。
- 健康被験者を対象とした第 1 相試験 3 試験（本申請では補助的データ）

- 1702 試験（完了、本申請は皮下投与を対象としているため、エフガルチギモドの皮下投与を受けた被験者の安全性データのみが該当する。1702 試験で使用した皮下投与製剤には rHuPH20 は含まれていない。2.7.4.1.1.3 を参照）。
- 1901 試験（完了）
- 1907 試験（完了、本試験にはエフガルチギモド IV 群も含まれる）

表 2.7.4-2　本申請に含まれる実施中の 2002 試験及び 1705 試験のデータカットオフ日

Data sets	Study ARGX-113-2002 (IA1)	Study ARGX-113-1705 (IA4)
安全性データ	2022 年 3 月 2 日	2022 年 1 月 31 日
薬力学及び免疫原性データ	2022 年 1 月 12 日	2021 年 12 月 9 日
薬物動態データ	2022 年 1 月 12 日	NA

IA=interim analysis; NA=not applicable; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic
Note: PK data were not collected in study ARGX-113-1705.

gMG の被験者を対象とした試験の安全性データの全体像を示すため、安全性データベースを、以下の 2 つの Pooling Block（SC PB と IV PB）に基づいて評価し、本文書中に要約する（詳細については 2.7.4.1.1.4 を参照）。

安全性プロファイルで臨床的に意味のある差を特定するため、以下を評価した。

- 2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群の比較［安全性解析対象集団（SAF）の詳細については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.1.1.3.1 を参照］
  - この比較の目的は、2001 試験のエフガルチギモド IV 群とプラセボ対照試験である 1704 試験のエフガルチギモド群の安全性データを比較することである。
- 2001 試験のエフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群の比較
- 2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と観察期間が長期間の 2002 試験の全体群の比較
- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 と観察期間がより長期の IV PB の比較

全ての試験で、報告された有害事象をデータベースロック時のバージョンの MedDRA を用いて、プライマリーSOC 及び PT によりコード化し、重篤度、重症度、治験薬投与中止の有無、治験担当医師による治験薬との因果関係別に示した。

統合解析では、MedDRA バージョン 24.1 を用いて有害事象を SOC 及び PT によりコード化した。治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を、treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。安全性解析は SOC 及び PT レベルで実施し、表示した。安全性評価項目を以下に示す：

- 表 2.7.4-3：SC PB に含まれる gMG を有する被験者を対象とした試験
- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 表 2.7.4-3：IV PB に含まれる gMG を有する被験者を対象とした試験［ARGX-113-1705-IA4 CSR による更新（2.7.4.1.1.2.2 参照）］。
- 表 2.7.4-4：第 1 相試験

特に指定がない限り、本文書に示された有害事象はいずれも治験薬による治療下で発現したものであり、有害事象は PT で示した。有害事象の転帰及び CTCAE の Grade は全て「worst reported」を表示する。臨床検査値、心電図、バイタルサインの異常はいずれも治験薬によ

る治療下で発現したものであり、「worst case」又は「most severe」を表示した。worst case、worst reported 及び most severe は、各被験者で認められた最も高度の異常値である。

2.7.4.1.1.2　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.1.1.2.1　エフガルチギモド PH20 SC を投与した試験

安全性データを収集した、gMG を有する被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の試験を表 2.7.4-3 に示した。試験の詳細はそれぞれの CSR に記載した：

- 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR
- 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR（データカットオフ日：2022 年 3 月 2 日）

表 2.7.4-3　安全性データを収集した、gMG を有する被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の試験

	ARGX-113-2001	**ARGX-113-2002**
Study phase	3	3
Status	Completed	Ongoing
Design	Open-label, randomized, parallel group study, multicenter, global	Open-label extension of ARGX-113-2001 and ARGX-113-1705, multicenter, global
Study duration	12 weeks including a 2-week screening period	2 years
IMP and dosage	Efgartigimod IV 10 mg/kg once weekly for a total of 4 infusions or efgartigimod PH20 SC 1000 mg once weekly for a total of 4 injections over a 3-week TP	Efgartigimod PH20 SC 1000 mg once weekly for a total of 4 injections over a 3-week TP, with each TP separated by an IP of ≥28 days. Multiple TPs possible depending on clinical effect
Safety analysis set definition[a]	All randomized participants who were exposed to the IMP	All participants who were exposed to IMP in this study
Participants analyzed	Number of participants: • total: 110 • efgartigimod IV arm: 55 • efgartigimod PH20 SC arm: 55	Interim analysis 1: Number of participants by prior therapy: • SC 2001group[b]: 51 • IV 2001 group[c]: 48 • IV 1705 group[d]: 65 • total IV group[e]: 113 • total group[f]: 164 Interim analysis 2: Number of participants by prior therapy: • SC 2001group[b]: 52 • IV 2001 group[c]: 50 • IV 1705 group[d]: 77 • total IV group[e]: 127 • total group[f]: 179
Maximum number of treatment cycles	1 cycle	Maximum of 14 cycles
Baseline MG-ADL total score	≥5	NA
Baseline AChR-Ab status	AChR-Ab seropositive or seronegative	AChR-Ab seropositive or seronegative
MedDRA version	24.1	24.1
CTCAE version	5.0	5.0
AE grading	Grades 1-5	Grades 1-5
AE causality	• Treatment-related: related or missing • Not treatment-related	• Treatment-related: related or missing • Not treatment-related
AESIs	Any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations	Any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations
Clinical laboratory units	SI	SI

	ARGX-113-2001	ARGX-113-2002
VS parameters	• pulse rate (bpm) • semi-supine systolic and diastolic blood pressure (mmHg) • body temperature (°C)	• pulse rate (bpm) • semi-supine systolic and diastolic blood pressure (mmHg) • body temperature (°C)
ECG parameters	• HR (bpm) • QRS interval (ms) • PR interval (ms) • QT interval (ms) • QTcF (ms) • QTcB (ms) • RR interval (ms)	• HR (bpm) • QRS interval (ms) • PR interval (ms) • QT interval (ms) • QTcF (ms) • QTcB (ms) • RR interval (ms)
QTcF interval prolongation categories[g]	• ≤450 (normal) ms • >450 - ≤480 ms • >480 - ≤500 ms • >500 ms	• ≤450 (normal) ms • >450 - ≤480 ms • >480 - ≤500 ms • >500 ms
QTcF interval change from baseline categories	• ≤30 (normal) ms • >30 - ≤60 ms • >60 ms	• ≤30 (normal) ms • >30 - ≤60 ms • >60 ms
Assessment of suicidality[h]	PHQ-9	PHQ-9
Analysis of infusion- or injection-related reactions	Yes	Yes
Analysis of Injection site reactions	Yes	Yes
Immunogenicity to efgartigimod[i]	Antidrug antibodies	Antidrug antibodies
Immunogenicity to PH20[i]	Antibodies against rHuPH20	Antibodies against rHuPH20

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR and 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AChR-Ab seronegative=seronegative for AChR antibodies; AChR Ab seropositive=seropositive for AChR antibodies; ADA=antidrug antibody; AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; bpm=beats per minute; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECG=electrocardiogram; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; HR=heart rate; IMP=investigational medicinal product; IP=intertreatment period; IV=intravenous(ly); MedDRA=Medicinal Dictionary for Regulatory Activities; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NA=not applicable; PH20=rHuPH20; PHQ-9=Patient Health Questionnaire item 9; QTcF/B=heart rate-corrected QT interval using Fridericia's/Bazett's formula; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class; SI=System International; TP=treatment period; VS=vital signs

a) In studies ARGX-113-2001 and ARGX-113-2002, safety analyses were performed on the safety population.
b) In study ARGX-113-2002, the SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.
c) In study ARGX-113-2002, the IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.
d) In study ARGX-113-2002, the IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.
e) In study ARGX-113-2002, the total IV group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent studies ARGX-113-1705 and ARGX-113-2001 combined and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.
f) In study ARGX-113-2002, the total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.
g) For studies ARGX-113-2001 and ARGX-113-2002, the interval prolongation and change from baseline categories are for both QTcB and QTcF.

h) The suicidality assessment was conducted by specifically asking the following question derived from the PHQ-9: “Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way?”
i) In studies ARGX-113-2001 and ARGX-113-2002, samples for ADA against efgartigimod and antibodies against rHuPH20 were analyzed using a 3-tiered approach, which included screening, confirmation, and titration. Samples that were confirmed as ADA positive were analyzed for neutralizing antibodies.

2.7.4.1.1.2.2　エフガルチギモド IV を投与した試験

gMG を有する被験者にエフガルチギモド IV を投与した試験は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 表 2.7.4-3 にまとめた（なお、ARGX-113-1705-IA4 CSR では MedDRA バージョンは 24.1 を用いている）。試験の詳細はそれぞれの CSR に記載した：

- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1602 CSR（SAF の詳細は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.1.1.3.1 を参照）
- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR（SAF の詳細は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.1.1.3.1 を参照）
- 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR（データカットオフ日：2022 年 1 月 31 日、SAF の詳細は 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 10.1 を参照）

2.7.4.1.1.3　健康被験者を対象とした第 1 相試験

安全性データを収集した第 1 相試験の概要（各投与群の解析対象被験者数を含む）を表 2.7.4-4 に示した。本文書では、1907 試験で、gMG を有する被験者を対象とした 2001 試験と同様の試験デザイン（すなわち、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）を採用していたため、1907 試験について要約を提示した。

試験の詳細はそれぞれの CSR に記載した：

- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR
- 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR
- 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR

表 2.7.4-4　安全性データを収集した健康被験者を対象とした第 1 相試験

	ARGX-113-1702[a]	**ARGX-113-1901**[b]	**ARGX-113-1907**
Status	Completed	Completed	Completed
Design	Open-label, parallel group	Randomized, open-label, parallel group	Randomized, open-label, parallel group
Study duration	• Treatment B: approximately 11 weeks • Treatment C: approximately 19 weeks	Approximately 11 weeks	Approximately 15 weeks

	ARGX-113-1702[a]	ARGX-113-1901[b]	ARGX-113-1907
IMP and dosage	• Treatment B: A single SC injection of efgartigimod SC 10 mg/kg on day 1 • Treatment C: Efgartigimod IV 20 mg/kg infused over 2 h on days 1 and 4 and SC injection of efgartigimod 300 mg once weekly for 8 weeks starting on day 8 – Participants in Treatment C were stratified in 2 subsets (Subsets C1 and C2) by body weight at screening	• Treatment A: Single SC injection of 750 mg of efgartigimod and 2000 U/mL rHuPH20 • Treatment B: Single SC injection of 1250 mg of efgartigimod and 2000 U/mL rHuPH20 • Treatment C: Single SC injection of 1750 mg efgartigimod and 2000 U/mL rHuPH20 • Treatment D: Single SC injection of 10 mg/kg efgartigimod and 2000 U/mL rHuPH20	• Efgartigimod IV: 10 mg/kg efgartigimod IV administered as a 1-hour IV infusion • Efgartigimod PH20 SC: 1000 mg efgartigimod PH20 SC administered as an SC injection Both treatment groups received an administration of efgartigimod once weekly for 4 administrations (days 1, 8, 15, and 22)
Study population	Healthy male participants	Healthy male participants	Healthy participants
Safety population definition	All participants recruited in the study who received at least 1 dose of IMP	All participants who received IMP	All randomized participants who received at least 1 dose of IMP
Participants analyzed	Number of participants: • Treatment B: 8 • Treatment C: 16 – Subset C1 (screening body weight 50-70 kg): 8 – Subset C2 (screening body weight 80-100 kg): 8	Number of participants: • Treatment A: 8 • Treatment B: 9 • Treatment C: 8 • Treatment D: 8 • Total: 33	Number of participants: • Efgartigimod IV: 27 • Efgartigimod PH20 SC: 27 • Total: 54
MedDRA version	20.1	22.0	23.1
CTCAE version	Not defined	Not defined	Not defined
AE grading	Mild, moderate, or severe	Mild, moderate, or severe	Mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), or potentially life-threatening (grade 4)
AE causality	• Related: certain, probable/likely, possible, or missing • Unrelated: unlikely or unrelated	• Related: possibly, likely, definitely, or missing • Not related: none or unlikely	• Related: possible, probable, related, or missing • Unrelated: unrelated or unlikely

	ARGX-113-1702[a]	ARGX-113-1901[b]	ARGX-113-1907
AESIs	Not defined	Any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations	Any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations
Clinical laboratory units	Standard numeric	SI	SI
VS parameters	Height, weight, BMI, SBP, DBP, pulse rate, and body temperature	Supine blood pressure including SBP and DBP, pulse rate and body temperature	Supine blood pressure including SBP and DBP, pulse rate, body temperature, oxygen saturation
ECG parameters	• HR (bpm) • PR interval (ms) • RR (derived) interval (ms) • QRS interval (ms) • QT interval (ms) • QTcB (derived) (ms) • QTcF (ms) • ECG evaluation	• HR (bpm) • PR interval (ms) • RR interval (ms) • QRS duration (ms) • QT interval (ms) • QTcB interval (ms) • QTcF interval (ms) • Normal/abnormal	• HR (bpm) • PR interval (ms) • RR interval (ms) • QRS interval (ms) • QT interval (ms) • QTcB interval (ms) • QTcF interval (ms) • Normal/abnormal
QT and QTc interval Absolute Values	Not specified	Not specified	≤450 >450 to ≤480 >480 to ≤500 >500
QT and QTc interval change from baseline categories	Not specified	Not specified	<−60 ≥−60 to <−30 ≥−30 to <0 0 > 0 to ≤30 > 30 to ≤60 > 60
Analysis of infusion-or injection-related reactions	No	No	No[c]
Analysis of Injection site reactions	Not done	Injection-site AEs and targeted physical examination of the injection site	Injection-site, catheter-site, and vessel puncture-site AEs under the SOC General disorders and administration site conditions were considered localized Injection site reactions[d]
Immunogenicity to efgartigimod	Antidrug antibody[e]	Antidrug antibody[e]	Antidrug antibody[e]
Immunogenicity to PH20	No	No	Antibodies against rHuPH20

Source: 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR; 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR; ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR

ADA=antidrug antibody; AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; bpm=beats per min; BMI=body mass index; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECG=electrocardiogram; h=hour; HR=heart rate; DBP=diastolic blood pressure; IMP=investigational medicinal product; IV=intravenous; MedDRA=Medicinal Dictionary for Regulatory Activities; PR=atrioventricular node delay interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QTc=heart rate-corrected QT interval; QTcF/B=heart rate-corrected QT interval using Fridericia's/Bazett's formula; SBP=systolic blood pressure; SI=System International; SMQ=standardized MedDRA query; VS=vital signs

a) Treatment groups A and D are not discussed in this document, because the efgartigimod IV formulation was used in these treatment groups (Treatment groups A and D were described in ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4). The SC formulation of efgartigimod in this study did not contain rHuPH20.
b) In this study, efgartigimod was comixed with rHuPH20 before administration.
c) A post hoc analysis was performed for infusion-or injection-related reactions. Infusion-or injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.
d) A post hoc analysis was performed for localized injection site reactions. Localized injection site reactions were defined as adverse events with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.
e) In studies ARGX-113-1702, ARGX-113-1901, and ARGX-113-1907, samples for ADA (antibodies against efgartigimod) were analyzed using a 3-tiered approach, which included screening, confirmation, and titration. In study ARGX-113-1907, antibodies against rHuPH20 were also measured.

2.7.4.1.1.4　統合解析

2.7.4.1.1.1 で述べたように、gMG を適応症としてエフガルチギモド PH20 SC の申請を行うため、被験者の安全性データを SC PB と IV PB にグループ化して解析した：

- エフガルチギモド SC PB（表 2.7.4-5）：2001 試験及び 2002 試験（2022 年 3 月 2 日の安全性データカットオフ日までのデータ、表 2.7.4-2 参照）で、エフガルチギモド PH20 SC を投与した gMG を有する被験者のデータ。詳細は 2.7.4.1.1.4.1 を参照。
- エフガルチギモド IV PB（表 2.7.4-5）：1602 試験、1704 試験及び 1705 試験（IA4）でエフガルチギモド IV を投与した gMG を有する被験者のデータ。詳細は 2.7.4.1.1.4.2 を参照。

2001 試験のエフガルチギモド IV 群のデータは、IV PB に含めていない。IV PB は、主に患者集団でのエフガルチギモド IV の長期曝露に関する補助的データを得ることを目的としている［フォローアップ期間の中央値は 664.5 日で、最長 3 年間（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.5）］。1602 試験、1704 試験及び 1705 試験を統合したこれらのデータは、既に規制当局による審査済みのデータと一致しており、1705 試験についてより長期のフォローアップのデータが追加されている（2022 年 1 月 31 日の安全性データカットオフ日までのデータ、表 2.7.4-2 参照）。

表 2.7.4-5　エフガルチギモド Pooling Block（SC 及び IV）

Study medication	Individual studies	Pooling block
Efgartigimod PH20 SC	ARGX-113-2001[a]	SC PB
	ARGX-113-2002[b]	
Efgartigimod IV	ARGX-113-1602	IV PB
	ARGX-113-1704	
	ARGX-113-1705[c]	

Efgartigimod IV=efgartigimod for IV administration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; PB=pooling block; IV=intravenous(ly); rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

a) Data from participants who received efgartigimod IV in study ARGX-113-2001 are not included in either of these PBs.
b) Participants from studies ARGX-113-2001 and ARGX-113-1705 rolled over to study ARGX-113-2002.
c) Participants from study ARGX-113-1704 rolled over to study ARGX-113-1705.

安全性データの統合解析の詳細は、ISS SAP に記載した。SC PB の安全性解析には ISS SC Pooling Block SAP Version 1.0（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-ISS SAP v1.0）を用い（2.7.4.1.1.4.1）、IV PB の安全性解析には ISS IV PB SAP Version 4.0（5.3.5.3-2, ARGX-113-9031-ISS SAP v4.0）を用いた（2.7.4.1.1.4.2）。統合解析の解析結果は 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS に示した。

免疫原性（エフガルチギモド及び rHuPH20 に対する抗体）に関する統合解析結果の詳細は、ISI に記載した（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）。

2.7.4.1.1.4.1　SC Pooling Block

SC PB には、2001 試験（主要試験）及び 2002 試験（非盲検継続投与試験、継続中、2022 年 3 月 2 日の安全性データカットオフ日まで）でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた gMG を有する被験者の全データが含まれる（表 2.7.4-2 参照）。この統合解析は、各サイクルのエフガルチギモド PH20 SC データの量を最大化し、同じサイクル数以上の投与を受けた被験者でさらなる結果を分析するために実施された。

解析は試験を問わずサイクル別に実施した（Cycle 1 でのデータは 2001 試験及び 2002 試験から入手し、Cycle 2 以降のデータは 2002 試験から入手した）。この統合データにより、縦断的な安全性データの評価及びエフガルチギモド PH20 SC の投与開始からの期間別（3 ヵ月ごと、すなわち、0～3 ヵ月、4～6 ヵ月、7～9 ヵ月及び 10～12 ヵ月）の評価が可能となった。

統計解析結果は、サイクル別及び全サイクルについて提示し、また、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別に、サイクル別及び全サイクルについて提示する。なお、統計解析結果には Cycle 6 までの結果を示したが、Cycle 5 以降の被験者数が少ないため、本文書では Cycle 4 までの結果を示した。

SC PB には、エフガルチギモド PH20 SC の Cycle 1 の初回投与から被験者との最後のコンタクト日又はデータカットオフ日のいずれか早い方までの全ての安全性データが含まれる。

特に指定のない限り、本文書では、全期間中に全体集団（抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者）の全体群（エフガルチギモド PH20 SC を投与した全ての gMG を有する被験者）で報告された安全性データを提示している。

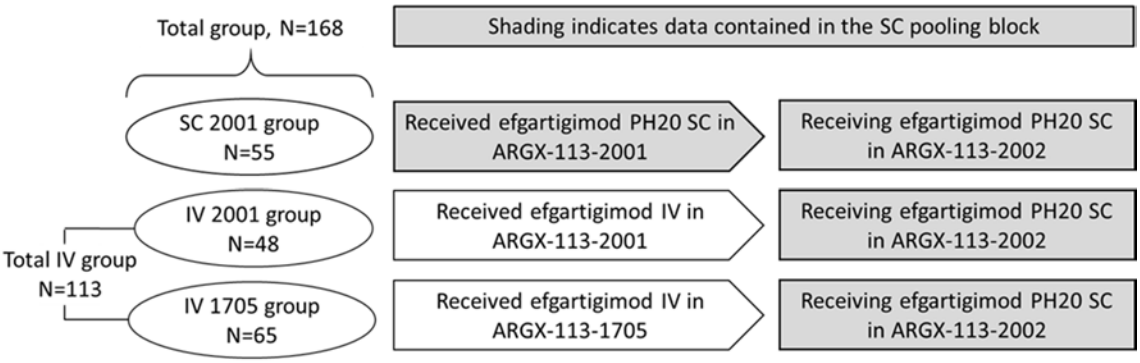
SC PB の抗 AChR 抗体陰性の被験者は少ない（N=31）。抗 AChR 抗体陽性被験者と抗 AChR 抗体陰性被験者の集団間で臨床的に意味のある差を特定するため、安全性データを検討した（2.7.4.5.1.5 を参照）。

5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS では、被験者が受けた治療別及び全体群のデータを示した（図 2.7.4-1）。

- 「SC 2001 群」とは、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を指す。

- 「IV 2001 群」とは、2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者を指す。
- 「IV 1705 群」とは、1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者を指す。
- 「Total IV 群」とは、1705 試験又は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者（すなわち、「IV 2001 群」と「IV 1705 群」の合計）を指す。
- 「全体群」は、「SC 2001 群」、「IV 2001 群」及び「IV 1705 群」の被験者を指す。

図 2.7.4-1　SC Pooling Block



efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; N=number of participants in the group; SC=subcutaneous(ly)

2.7.4.1.1.4.2　IV Pooling Block

IV PB には、1602 試験及び 1704 試験（いずれも完了）でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた全ての gMG を有する被験者のデータ、並びに 1705 試験（実施中）のデータが含まれる。プラセボを投与された被験者のデータは含まれていない。ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料では、この統合データの名称は「PB2」である（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.1.1.4.2）。本申請では、IV PB の安全性データは、1705 試験 IA4 の安全性データカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）までのデータに基づき更新されている（表 2.7.4-2 参照）。

統計解析結果は、サイクル別及び全サイクルについて提示し、また、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別に、サイクル別及び全サイクルについて提示する。

特に指定のない限り、本文書では、全期間中に全体集団（抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者）の全エフガルチギモド群で報告された安全性データを提示している。

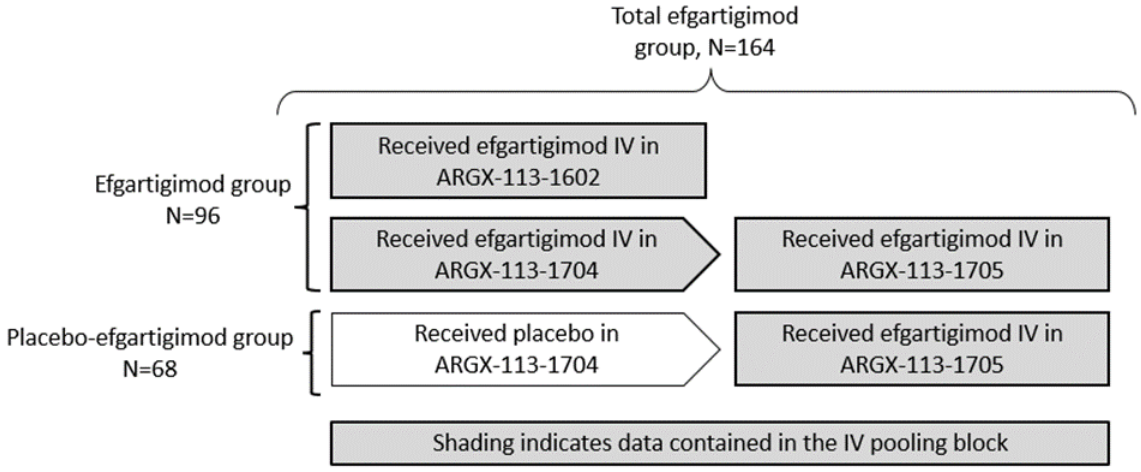
IV PB の抗 AChR 抗体陰性の被験者は少ない（N=37）。抗 AChR 抗体陽性被験者と抗 AChR 抗体陰性被験者の集団間で臨床的に意味のある差を特定するため、有害事象プロファイルを検討した（2.7.4.2.1, IV Pooling Block を参照）。

5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS では、被験者が受けた治療別及び全エフガルチギモド群についてのデータを示した（図 2.7.4-2）：

- 「エフガルチギモド群」とは、1602 試験及び 1704 試験でエフガルチギモド IV を投与された被験者群を指す。

- 「プラセボ-エフガルチギモド群」とは、1704 試験でプラセボを投与され、1705 試験でエフガルチギモド IV を投与された被験者群を指す。
- 「全エフガルチギモド群」とは、エフガルチギモド群とプラセボ-エフガルチギモド群の合計である。

図 2.7.4-2　IV Pooling Block



IV=intravenous(ly); N=number of participants in the group; SC=subcutaneous(ly)

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.1.2.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験では、全体集団（抗 AChR 抗体陽性被験者及び抗 AChR 抗体陰性被験者を含む）で合計 111 名が組み入れられ、エフガルチギモド PH20 SC 群に 55 名、エフガルチギモド IV 群に 56 名がランダム化された。1 名はエフガルチギモド IV 群に割り付けられたが、発熱の有害事象のため、エフガルチギモドは投与されなかった。

全体で、104 名（94.5%）が 4 回のエフガルチギモド投与を全て受けた。エフガルチギモド PH20 SC 群では 49 名（89.1%）、エフガルチギモド IV 群では 55 名（100%）が、それぞれ 4 回の投与を全て受けた。

2001 試験及び 1705 試験から 2002 試験に組み入れられた被験者は合計 178 名であった。このうち、2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者（SC 2001 群）は 53 名、2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者（IV 2001 群）は 52 名、1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者（IV 1705 群）は 73 名であった。組み入れられた 178 名のうち、164 名は本試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、これらを全体群と定義した。データカットオフ日の時点で、ほとんどの被験者（97.6%）が本試験を継続中であった。また、死亡に至った重篤な有害事象を発現した 2 名の被験者について、データカットオフ日の時点で本試験を継続中として記録された（2.7.4.2.1.2 参照）。

2002 試験の全体群では、試験期間の平均値（標準偏差）は 169.7 日（58.82）であった。全サイクルの合計期間（2002 試験のエフガルチギモド PH20 SC 初回投与前の期間を除く）の平均値（標準偏差）は 160.6 日（60.17）であり、フォローアップ期間は 72.1 患者・年であった。データカットオフ日の時点で、サイクル期間の中央値は 50.0 日から 56.0 日であった。

2001 試験の被験者内訳及び全般的な曝露状況の詳細については、それぞれ、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 10.1 及び 10.6.1 を参照。2002 試験の被験者内訳及び全般的な曝露状況の詳細については、それぞれ、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-1A1 CSR, 10.1 及び 10.6.1 を参照。

2.7.4.1.2.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験の全般的な曝露状況の詳細をウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.1.2.2.2 に示した。

1705 試験の全般的な曝露状況の詳細を 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.1 に示した。

2.7.4.1.2.1.3　1602 試験

1602 試験の全般的な曝露状況の詳細をウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.1.2.2.1 に示した。

2.7.4.1.2.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1702 試験（投与群 B 及び C）では、rHuPH20 なしでエフガルチギモドを皮下投与した。

1901 試験では、投与の直前にエフガルチギモドと rHuPH20 を混合し皮下投与した（様々な用量のエフガルチギモドの単回皮下投与）。

1907 試験では、エフガルチギモド PH20 SC（配合製剤）1000 mg 又はエフガルチギモド IV 10 mg/kg を、gMG を有する被験者を対象とした 2001 試験と同じ用法で、同じ皮下投与製剤及び静脈内投与製剤を用いて、週 1 回、計 4 回投与した。1907 試験では、合計 54 名の健康被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた：

- 27 名がエフガルチギモド IV 10 mg/kg を 1 時間かけて、週 1 回、計 4 回投与を受けた。
- 27 名がエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回、計 4 回、腹部に皮下投与を受ける予定であったが、4 回の投与を受けたのは 26 名であった。1 名は、初回皮下投与後に軽度の注射部位反応により治験薬の投与を中止したため、皮下投与を受けたのは 1 回であった（2.7.4.2.1.4.2.2, 1907 試験参照）。

1702 試験、1901 試験及び 1907 試験の曝露状況については、表 2.7.4-4、並びにウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 12.1、5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.1、及び 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.1 を参照。

2.7.4.1.2.3　安全性統合データセット

2.7.4.1.2.3.1　SC Pooling Block

各サイクルの被験者数及び各サイクルの期間を表 2.7.4-6 に示し、フォローアップ期間を含めた治療期間（6 ヵ月ごと）を表 2.7.4-7 に示した。

計 168 名がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受けた。その内訳は、SC 2001 群の 55 名と、2001 試験及び 1705 試験から 2002 試験に組み入れられた Total IV 群の 113 名であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.1；SC PB の各群の定義については 2.7.4.1.1.4.1 及び図 2.7.4-1 を参照）。

SC PB の被験者では、最大で 6 サイクルが開始され、168 名（100%）が 1 サイクル、149 名（88.7%）が 2 サイクル、117 名（69.6%）が 3 サイクル、80 名（47.6%）が 4 サイクル、38 名（22.6%）が 5 サイクル、8 名（4.8%）が 6 サイクルを開始した（表 2.7.4-6）。Cycle 4 までの間に抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団との間で最大の開始サイクル数に大きな差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.3.1.1）。

SC PB の被験者では、最大で 5 サイクルの投与が完了した。45%以上の被験者［80 名（47.6%）］が 3 サイクルを完了し、サイクルの期間の中央値（最小値、最大値）は 50 日（49、112）であった。Cycle 2 から Cycle 5 を完了した被験者で、サイクルの期間の中央値は同様であった（期間の中央値は 50～55 日）。Cycle 1 の期間の中央値が長かったのは、2001 試験のフォローアップ期間が 7 週間であったためである（表 2.7.4-6）。

全体群のうち 104 名（61.9%）で、フォローアップ期間を含めた治療期間は 6 ヵ月以上であった（表 2.7.4-7）。

フォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は、全体群で 183.5 日（67.25）であった。累積治療期間は 84.4 総被験者・年であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.5）。

表 2.7.4-6　SC Pooling Block：サイクル期間（SAF）

	All cycles		Completed cycles	
Cycle X	N (%)	Individual cycle duration (days)[a] Median (min, max)	N (%)	Individual cycle duration (days)[a] Median (min, max)
1	168 (100)	70.5 (7, 246)	154 (91.7)	70.5 (42, 204)
2	149 (88.7)	52.0 (2, 106)	119 (70.8)	55.0 (48, 106)
3	117 (69.6)	50.0 (7, 129)	80 (47.6)	50.0 (49, 112)
4	80 (47.6)	50.0 (3, 86)	38 (22.6)	50.0 (50, 81)
5	38 (22.6)	28.0 (1, 52)	8 (4.8)	50.0 (48, 52)
6	8 (4.8)	11.5 (3, 45)	0	0

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.3
max=maximum; min=minimum; N=number of participants; X=number of cycles
a) The individual cycle duration is the median number of days from the first injection of a cycle to the first injection of the next cycle or the data cutoff date, whichever comes first; therefore, the duration of an individual participant's last cycle may appear shorter when considering all cycles.

表 2.7.4-7　SC Pooling Block：フォローアップ期間を含めた治療期間（6 ヵ月ごと）（SAF）

	Total (N=168)	
Treatment + follow-up duration	**n (%)**	**Cn (C%)**
6-Month intervals (months)		
6 to <12	104 (61.9)	104 (61.9)
<6	64 (38.1)	168 (100)

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.8
%=proportion of participants in each 6-month interval and the total number of participants; Cn=cumulative number of participants in each 6-month interval; C%=proportion of participants in each cumulative 6-month interval; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants in each 6-month interval
Note: 6-month intervals are: <6 months (<168 days); 6 to <12 months (168-350 days).

来院ごとの被験者の内訳、全サイクル及び完了したサイクル別の試験期間（週）ごとの被験者の内訳、並びに全サイクル及び完了したサイクル別累積サイクル期間（日）は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.2、Table 14.1.1.1.4 及び Table 14.1.1.1.7 を参照。

2.7.4.1.2.3.2　IV Pooling Block

合計 164 名がエフガルチギモド IV を 1 回以上投与された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.1）。

IV PB では、最大で 19 サイクルが開始された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.3.2.1、14.1.1.2.3、14.1.1.2.7）。

フォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は、全エフガルチギモド群で 592.5 日（291.86）であった。累積治療期間は 266.0 総被験者・年であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.5）。全体では、フォローアップ期間を含めた治療期間は、125 名（76.2%）で 12 ヵ月以上、105 名（64.0%）で 18 ヵ月以上、63 名（38.4%）で 24 ヵ月以上であった（表 2.7.4-8）。

来院ごとの被験者の内訳、全サイクル及び完了したサイクル別の試験期間（週）ごとの被験者の内訳、部分集団別のフォローアップ期間を含めた治療期間（日）並びに部分集団別のフォローアップ期間を含めた治療期間（6 ヵ月間隔）ごとの被験者の内訳は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.2、Table 14.1.1.2.4、Table 14.1.1.2.6 及び Table 14.1.1.2.9 を参照。

表 2.7.4-8　IV Pooling Block：フォローアップ期間を含めた治療期間（6 ヵ月ごと）（SAF）

	Total efgartigimod (N=164)	
Treatment + follow-up duration (months)	**n (%)**	**Cn (C%)**
30 to <36	21 (12.8)	21 (12.8)
24 to <30	42 (25.6)	63 (38.4)
18 to <24	42 (25.6)	105 (64.0)
12 to <18	20 (12.2)	125 (76.2)
6 to <12	18 (11.0)	143 (87.2)
<6	21 (12.8)	164 (100)

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.8
%=proportion of participants in each 6-month interval and the total number of participants; Cn=cumulative number of participants in each 6-month interval; C%=proportion of participants in each cumulative 6-month interval; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants in each 6-month interval
Note: 6-month intervals are:

- <6 months (<168 days)
- 6 to <12 months (168-350 days)
- 12 to <18 months (351-532 days)
- 18 to <24 months (533-715 days)
- 24 to <30 months (716-897 days)

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.1.3.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験及び 2002 試験では、両試験とも安全性と有効性の解析対象集団には同一の被験者が含まれる。これらの試験の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性、並びに併用 MG 療法をそれぞれ 2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.3.1 に示した。

2.7.4.1.3.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び併用 MG 療法をウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.3.2.1.1 に示した。

1705 試験の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び併用 MG 療法を 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 11.2 に示した。

2.7.4.1.3.1.3　1602 試験

人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び併用 MG 療法をウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.3.2.3.1 に示した。

2.7.4.1.3.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1907 試験では、両投与群の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。被験者は男性 42 名、女性 12 名であった。年齢の平均値は 51 歳（範囲：18～65 歳）、BMI の平均値は 24.8 kg/m^2（範囲：19.7～29.9 kg/m^2）であった。ランダム化された 54 名のうち、47 名（87.0%）が白人であった［5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 11.2（Table 12 に要約）］。

1702 試験及び 1901 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性をそれぞれ、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 11.2, Table 11-1 及び 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 10.3, Table 7 に示した。

2.7.4.1.3.3　安全性統合データセット

2.7.4.1.3.3.1　SC Pooling Block

全体群で、被験者の大半が女性（64.9%）、白人（89.9%）であり、非ヒスパニック系／非ラテン系（88.7%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 50.4 歳（15.31）で、65 歳以上

（21.4%）よりも 18 歳以上 65 歳未満（78.6%）の被験者が多かった。BMI の平均値（標準偏差）は 27.70 kg/m^2（6.017）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.1）。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団で、人口統計学的特性に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.1）。

抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者で人口統計学的特性に差異は認められなかった（2.7.4.5.1.5）。

ベースライン疾患特性

全体群で、診断からの期間の平均値（標準偏差）は 8.69 年（8.025）であり、MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は 8.4 点（3.22）であった。被験者の大半は抗 AChR 抗体陽性（81.5%）で、MGFA 分類で Class IIIa（33.3%）、Class IIa（23.8%）、又は Class IIIb（22.0%）であった。被験者がベースライン時に受けていた MG 療法は、NSID 及びステロイドの両方（38.7%）、ステロイドのみ（27.4%）、NSID もステロイドもなし（21.4%）又は NSID のみ（12.5%）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.2.1）。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団で、ベースライン疾患特性について臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.2.1）。

抗 AChR 抗体陽性／陰性別のベースライン疾患特性については、2.7.4.5.1.5 を参照。

2.7.4.1.3.3.2　IV Pooling Block

全体として、被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、SC PB の被験者と同様であった。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団で、人口統計学的特性に臨床的に意味のある差は認められなかった。人口統計学的特性を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.2.1.1 に示した。

年齢カテゴリー別、人種別、地域別、男女別及びベースラインの eGFR 値カテゴリー別の被験者の人口統計学的特性は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.2.1.2、Table 14.1.2.2.1.3、Table 14.1.2.2.1.4、Table 14.1.2.2.1.5 及び Table 14.1.2.2.1.6 に示した。

ベースライン疾患特性

全エフガルチギモド群で、診断からの期間の平均値（標準偏差）は 9.54 年（8.187）で、MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は 9.2 点（2.81）であった。被験者の大半が抗 AChR 抗体陽性（77.4%）であり、MGFA 分類で Class IIIb（30.5%）、Class IIIa（28.0%）、又は Class IIa（22.0%）であった。大部分の被験者は、ベースライン時に gMG の併用療法として、NSID（1 剤）及びステロイドの両方（54.3%）を投与されていた。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団で、ベースライン疾患特性に臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.2.2.1）。

年齢カテゴリー別、人種別、地域別、男女別及びベースラインの eGFR 値カテゴリー別の被験者のベースライン疾患特性は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.2.2.2、Table 14.1.2.2.2.3、Table 14.1.2.2.2.1.4、Table 14.1.2.2.2.5 及び Table 14.1.2.2.2.6 に示した。

2.7.4.2　有害事象

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

- 安全性データ全体から、皮下投与で特徴的な Injection site reactions（ISR）を除き、エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは同様であることが示された（2.7.4.2.1.5.2）。
- 2001 試験のエフガルチギモド IV 群とプラセボ対照試験である 1704 試験のエフガルチギモド群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR）。
- 全体として、エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV のいずれも、被験者あたりのサイクル数が多いほど、AESI を含む有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった。
- 2001 試験では、エフガルチギモド IV 群よりもエフガルチギモド PH20 SC 群で、有害事象、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かった。AESI を含め、その他の安全性評価項目には、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群の間で偏りはなかった。
  - エフガルチギモド IV 群よりもエフガルチギモド PH20 SC 群で ISR が多く発現したことにより、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、及び治験手順との因果関係が否定できない有害事象の発現割合が高かった。ISR はいずれも、Grade 1 又は Grade 2 で、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
  - 重症筋無力症の有害事象により、エフガルチギモド PH20 SC 群で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かった。重症筋無力症の有害事象の発現割合が高かったことは投与経路が皮下であることと関連していないと考えられた（2.7.4.2.1.5.3 参照）。
- 2002 試験（IA1）では、エフガルチギモド PH20 SC は、6 サイクルまでほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、忍容性が高かった。
  - 2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と同様に、ISR はいずれも、Grade 1 又は Grade 2 で、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。
  - 曝露期間の延長により、重症筋無力症の有害事象の発現割合の増加は見られなかった。先行試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者と比較して、先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者で重症筋無力症の有害事象の発現割合は高くなることはなかった。
- エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC に切り替えた被験者で、投与経路に特異的な ISR 以外に安全性上の問題は確認されなかった。
- IV PB の長期投与安全性プロファイルは、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 の安全性プロファイルと同様であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4）。
- エフガルチギモド IV で確認された副作用と比較して、エフガルチギモド PH20 SC で新たに確認された副作用は投与経路と関連している（すなわち、ISR）。これらの

副作用はいずれも軽度又は中等度であり、エフガルチギモド PH20 SC の中止に至ったものはなかった。

エフガルチギモド PH20 SC の試験では、配合剤の rHuPH20 成分が ISR のような有害事象の一因となっている可能性がある。文献によると、「rHuPH20 の臨床試験で最もよく見られた有害事象は、軽度で一過性の自然治癒する局所投与部位反応（紅斑、疼痛、斑状出血、内出血、そう痒感、灼熱感、圧痛、浮腫、硬結、刺激感、知覚異常、しびれ感、発疹など）であった。中等度の投与部位反応の発現割合は低く、灼熱感、紅斑、疼痛及びしびれ感であった」（Knowles, 2021）。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、安全性の叙述を示した。また、非重篤で Grade 3 又は Grade 4 の AESI、IRR、ISR についても、安全性の叙述を示した。個々の被験者の叙述へのリンクを含む安全性の叙述の被験者一覧を表 2.7.4-45 に示した。

全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験の 1 サイクルからの安全性データでは、gMG を有する被験者でエフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の忍容性は高く、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の休薬又は中止に至った有害事象の発現割合は低かった。ISR のため、エフガルチギモド PH20 SC 群の有害事象の発現割合はエフガルチギモド IV 群よりも高かったが、ISR の重症度は全て軽度又は中等度であった。また、ISR のため、治験薬又は治験手順との因果関係が否定できない有害事象の発現割合も、エフガルチギモド PH20 SC 群がエフガルチギモド IV 群よりも高かった。重篤な有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合も、エフガルチギモド PH20 SC 群で高かったが、これは重症筋無力症の有害事象の発現割合が投与群間で不均衡であったことによる（2.7.4.2.1.5.3）。エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で、AESI を含めて、評価を行った他の安全性評価項目に偏りはなかった。

2001 試験のエフガルチギモド IV 群のデータを評価した結果、1704 試験のエフガルチギモド群と比較して新たな知見は示唆されなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.2.1）。

2001 試験及び 2002 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示した。

エフガルチギモド PH20 SC の曝露期間がより長期である 2002 試験の全体群を解析した結果、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と同様の結果が得られた。エフガルチギモド PH20 SC を長期に繰り返し投与したときの新たな安全性上の問題は確認されなかった。

2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回のサイクルを繰り返したときの gMG を有する被験者の安全性プロファイルは良好であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象の種類と発現割合は、先行試験でエフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者で同様であった。全体で、76.2%の被験者で 1 件以上の有害事象が報告された。しかし、有害事象の発現割合は主に、42.1%の被験者で報告された ISR の発現に起因している。ISR はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な有害事象又はエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至ったものはなかった。ISR の

ほとんどは治療を必要とせず、ISR の発現割合はサイクル数が増えるに従い減少した。2002 試験では、先行試験でエフガルチギモド IV を投与した被験者はエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者と比較して重症筋無力症の有害事象の発現割合が高くなることはなかった。

2002 試験の重篤な有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象について、それぞれ 2.7.4.2.1.3.1.1 及び 2.7.4.2.1.4.1.1 に記載した。

2001 試験及び 2002 試験の有害事象の概要を 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2 に示した。

表 2.7.4-9　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：有害事象の概要（SAF）

	Study ARGX-113-2001						Study ARGX-113-2002											
	EFG SC (N=55)			EFG IV (N=55)			Antecedent study treatment assignment									Total (N=164)		
							SC 2001 (N=51)			IV 2001 (N=48)			IV 1705 (N=65)					
	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU
Overall																		
≥1 AE	37 (67.3)	133	12.4	28 (50.9)	80	7.6	41 (80.4)	304	14.5	35 (72.9)	194	9.5	49 (75.4)	292	9.5	125 (76.2)	790	11.0
≥1 SAE	8 (14.5)	10	0.9	4 (7.3)	5	0.5	8 (15.7)	10	0.5	5 (10.4)	7	0.3	4 (6.2)	5	0.2	17 (10.4)	22	0.3
≥1 Grade 3 or higher AE	9 (16.4)	11	1.0	4 (7.3)	5	0.5	7 (13.7)	17	0.8	6 (12.5)	17	0.8	6 (9.2)	7	0.2	19 (11.6)	41	0.6
≥1 AE of special interest[a]	10 (18.2)	10	0.9	9 (16.4)	10	0.9	19 (37.3)	33	1.6	11 (22.9)	21	1.0	18 (27.7)	22	0.7	48 (29.3)	76	1.1
≥1 IRR[b]	14 (25.5)	20	1.9	2 (3.6)	2	0.2	20 (39.2)	76	3.6	16 (33.3)	47	2.3	24 (36.9)	116	3.8	60 (36.6)	239	3.3
≥1 ISR (localized)[c]	21 (38.2)	39	3.6	1 (1.8)	1	0.1	22 (43.1)	92	4.4	18 (37.5)	71	3.5	29 (44.6)	144	4.7	69 (42.1)	307	4.3
≥1 Fatal AE	0	…	…	0	…	…	0	…	…	1 (2.1)	1	0.0	1 (1.5)	2	0.1	2 (1.2)	3	0.0
≥1 Treatment-related AE according to PI	24 (43.6)	52	4.9	12 (21.8)	23	2.2	29 (56.9)	129	6.1	21 (43.8)	88	4.3	31 (47.7)	182	5.9	81 (49.4)	399	5.5
≥1 Procedure-related AE according to PI	14 (25.5)	22	2.1	2 (3.6)	2	0.2	12 (23.5)	44	2.1	8 (16.7)	36	1.8	11 (16.9)	64	2.1	31 (18.9)	144	2.0
≥1 Treatment-related SAE	0	…	…	0	…	…	1 (2.0)	1	0.0	0	…	…	0	…	…	1 (0.6)	1	0.0

	Study ARGX-113-2001						Study ARGX-113-2002											
	EFG SC (N=55)			EFG IV (N=55)			Antecedent study treatment assignment									Total (N=164)		
							SC 2001 (N=51)			IV 2001 (N=48)			IV 1705 (N=65)					
	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU
≥1 AE for which the study drug was interrupted	1 (1.8)	1	0.1	0	…	…	4 (7.8)	4	0.2	7 (14.6)	14	0.7	2 (3.1)	2	0.1	13 (7.9)	20	0.3
≥1 AE for which the study drug was discontinued	2 (3.6)	2	0.2	0	…	…	0	…	…	1 (2.1)	1	0.0	2 (3.1)	3	0.1	3 (1.8)	4	0.1

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.3.1.1, 14.3.1.14, 14.4.5.1; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; IRR=infusion- or injection-related reaction; ISR=Injection site reaction; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per treatment; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; PYFU=person years of follow-up; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

Note: The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.

b) IRRs were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.

c) Localized ISRs were defined as adverse events with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions. In study ARGX-113-2001, the AE of Injection site haematoma was incorrectly coded. It should have been coded as a Catheter site reaction. There were no AEs by PT of Injection site reactions in the efgartigimod IV arm.

1704 試験及び 1705 試験

1704 試験の有害事象の概要はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1, ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験を参照。

1705 試験の有害事象の概要は 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.2.1 を参照。

1602 試験

1602 試験の有害事象の概要はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1, ARGX-113-1602 試験を参照。

健康被験者を対象とした第 1 相試験

1702 試験、1901 試験及び 1907 試験で死亡例はなく、重篤な有害事象についてはいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

1907 試験について、投与群ごとの全有害事象及び AESI の概要を表 2.7.4-10 に示した。

エフガルチギモド PH20 SC 群では、エフガルチギモド IV 群と比較して、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないとされた有害事象が大幅に多かった。事後解析の結果、因果関係が否定できない有害事象の大半は局所性 ISR であった。

1702 試験、1901 試験及び 1907 試験の全投与群の有害事象の概要を、それぞれウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 12.2.1、5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.2.1 及び 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.2.1 に示した。

表 2.7.4-10　1907 試験：有害事象及び AESI の概要（SAF）

	EFG PH20 SC (N=27)		EFG IV (N=27)		Total (N=54)	
	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)
≥1 AE	57	18 (66.7)	57	18 (66.7)	114	36 (66.7)
≥1 Mild AE	56	18 (66.7)	50	18 (66.7)	106	36 (66.7)
≥1 Moderate AE	1	1 (3.7)	6	2 (7.4)	7	3 (5.6)
≥1 Severe AE	0	...	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
≥1 SAE	0	...	2	2 (7.4)	2	2 (3.7)
≥1 Fatal AE	0	...	0	...	0	...
≥1 Treatment-related AE according to PI	20	9 (33.3)	1	1 (3.7)	21	10 (18.5)
≥1 Treatment-related SAE	0	…	0	...	0	...
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	1	1 (3.7)	2	2 (7.4)	3	3 (5.6)
≥1 AESI[a]	4	4 (14.8)	4	3 (11.1)	8	7 (13.0)
≥1 Related AESIs	0	...	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
≥1 AESIs leading to discontinuation of IMP	0	...	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
Injection- or infusion-related reaction[b]	8	5 (18.5)	1	1 (3.7)	9	6 (11.1)
Injection site reaction (localized)[c]	19	10 (37.0)	0	...	19	10 (18.5)

Source: 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Tables 19 and 20, Listing 16.2.9.1; 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Tables 14.4.4.1 and 14.4.4.2
%=number of participants (n) as a percentage of the number of participants (N) per treatment; AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CSR=clinical study report; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for

IV administration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; IRR=injection- or infusion-related reaction; ISR=Injection site reaction; IV=intravenous(ly); m=number of AEs (note that in the CSR "m" is defined as "E"); N=number of participants exposed; n=number of participants who had an AE; PI=principal investigator; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query

a) An AESI was defined as any occurrence of infection was considered an AESI and included newly diagnosed or reactivated latent infections.
b) A post hoc analysis was performed for Injection- and infusion-related reactions, which were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.
c) A post hoc analysis was performed for injection site reactions. Injection site reactions were defined as adverse events with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.

安全性統合データセット

SC Pooling Block

SC PB で発現した全ての有害事象の概要を表 2.7.4-11、Cycle 1 から Cycle 4 に発現した有害事象の概要を表 2.7.4-12、4 サイクル以上開始した被験者コホートで発現した有害事象の概要を表 2.7.4-13 に示した。3 ヵ月ごとの有害事象の概要を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.2 に示した。

エフガルチギモド PH20 SC は gMG を有する被験者で忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。被験者あたりのサイクル数が多いほど、AESI を含む有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（表 2.7.4-12 及び表 2.7.4-20）。

全体群で、合計 2123 回のエフガルチギモド PH20 SC 投与の忍容性は良好であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.3.1.2）。

全体群で認められた有害事象は以下のとおりである（表 2.7.4-11）：

- 1 件以上の有害事象：132 名（78.6%）
- エフガルチギモドの休薬に至った有害事象：14 名（8.3%）
- エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象：5 名（3.0%）
- 重篤な有害事象：23 名（13.7%）
- CTCAE Grade 3 以上の有害事象：26 名（15.5%）

全体群で 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、サイクル数が増えるに従って減少した。

全体群で 1 名（0.6%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（PT：重症筋無力症）が認められた（2.7.4.2.1.3.3.1）。

死亡に至った有害事象は、全体群で 2 名（1.2%）に発現した。死亡に至った有害事象は、Cycle 1 及び Cycle 3（各サイクルで 1 名）に発現した（表 2.7.4-12）。死亡に至った有害事象はいずれも、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定された（2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.2）。

SC PB の被験者 168 名のうち 132 名（78.6%）が 6 サイクルまでに 1 件以上の有害事象を発現した。全体で、有害事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2（軽度又は中等度）の被験者は 106 名（63.1%）であった（表 2.7.4-11）。

有害事象の発現割合は主に、全体群で 74 名（44.0%）に発現した ISR の発現によるものであった。ISR は、IRR 及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合の上昇にも関連しており、これらは全体群でそれぞれ 65 名（38.7%）及び 87 名（51.8%）で発現した。全体群で 1 件以上の ISR 又は IRR を発現した被験者の割合は、サイクル数が増えるに従い減少した。ISR 及び IRR についての詳細については、それぞれ 2.7.4.2.1.5.2 及び 2.7.4.2.1.5.1 を参照。

AESI（SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象）は、全体群で 57 名（33.9%）に発現した。エフガルチギモド PH20 SC のサイクル数が増えるに従い、AESI の発現割合が高くなることはなかった（表 2.7.4-12）。AESI に関する詳細については、2.7.4.2.1.4.4.1, SC Pooling Block を参照。

同様に、4 サイクル以上のエフガルチギモド PH20 SC 治療サイクルを開始した被験者を対象とした解析でも、被験者あたりのサイクル数が多いほど、AESI を含む有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（表 2.7.4-13、表 2.7.4-22、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1）。

3 ヵ月ごとのデータの評価により、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は治療期間が長くなるに従って減少が示された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.2）。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団で、有害事象プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.1）。

年齢カテゴリー別、人種別、地域別、男女別、ベースラインの eGFR 値カテゴリー別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別の有害事象の概要は 2.7.4.5.1、地域別の有害事象の概要は 2.7.4.5.2.1 を参照。

表 2.7.4-11　SC Pooling Block：有害事象の概要（SAF）

	Total (N=168)			
	n (%)	m	100 PYFU	95%CI[a]
Overall				
≥1 AE	132 (78.6)	939	1112.6	71.6-84.5
≥1 SAE	23 (13.7)	33	39.1	8.9-19.8
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	26 (15.5)	53	62.8	10.4-21.8
≥1 Fatal AE	2 (1.2)	3	3.6	0.1-4.2
≥1 Treatment-related AE according to PI	87 (51.8)	453	536.7	44.0-59.5
≥1 Treatment-related SAE	1 (0.6)	1	1.2	0.0-3.3
≥1 AE leading to interruption of IMP	14 (8.3)	21	24.9	4.6-13.6
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	5 (3.0)	6	7.1	1.0-6.8
≥1 AESI[b]	57 (33.9)	91	107.8	26.8-41.6
≥1 Injection-related reaction[c]	65 (38.7)	259	306.9	31.3-46.5
≥1 Injection site reaction (localized)[d]	74 (44.0)	347	411.1	36.4-51.9

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.1
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class; 100 PYFU=event rates per 100 person years of follow-up calculated as 100 * number of events/sum of follow-up time of all participants expressed in years in the applicable period

a) Clopper-Pearson 95% CI on the percentage of participants with events.
b) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
c) Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection, or within 2 days of the event if no start time was available.
d) Localized injection site reactions were defined as AEs with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.

表 2.7.4-12　SC Pooling Block：Cycle 4 までの有害事象の概要（SAF）

	Total (N=168)											
	Cycle 1 (N=168)			Cycle 2 (N=149)			Cycle 3 (N=117)			Cycle 4 (N=80)		
	n (%)	m	95% CI[a]	n (%)	m	95% CI[a]	n (%)	m	95% CI[a]	n (%)	m	95% CI[a]
Overall												
≥1 AE	107 (63.7)	374	55.9-71.0	79 (53.0)	245	44.7-61.2	54 (46.2)	147	36.9-55.6	29 (36.3)	114	25.8-47.8
≥1 SAE	11 (6.5)	14	3.3-11.4	6 (4.0)	8	1.5-8.6	4 (3.4)	6	0.9-8.5	3 (3.8)	3	0.8-10.6
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	13 (7.7)	18	4.2-12.9	9 (6.0)	19	2.8-11.2	5 (4.3)	7	1.4-9.7	3 (3.8)	3	0.8-10.6
≥1 Fatal AE	1 (0.6)	1	0.0-3.3	0	...	...	1 (0.9)	2	0.0-4.7	0	...	...
≥1 Treatment-related AE according to PI	70 (41.7)	192	34.1; 49.5	42 (28.2)	132	21.1-36.1	26 (22.2)	79	15.1-30.8	13 (16.3)	43	8.9-26.2
≥1 Treatment-related SAE	0	...	...	0	...	...	1 (0.9)	1	0.0-4.7	0	...	...
≥1 AE leading to interruption of IMP	6 (3.6)	6	1.3-7.6	7 (4.7)	13	1.9-9.4	2 (1.7)	2	0.2-6.0	0	...	...
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	4 (2.4)	4	0.7-6.0	0	...	...	1 (0.9)	2	0.0-4.7	0	...	...
≥1 AESI[b]	21 (12.5)	24	7.9-18.5	23 (15.4)	29	10.0-22.3	18 (15.4)	21	9.4-23.2	9 (11.3)	10	5.3-20.3
≥1 Injection-related reaction[c]	45 (26.8)	87	20.3-34.2	35 (23.5)	79	16.9-31.1	17 (14.5)	54	8.7-22.2	10 (12.5)	35	6.2-21.8
≥1 Injection site reaction (localized)[d]	61 (36.3)	151	29.0-44.1	30 (20.1)	94	14.0-27.5	18 (15.4)	60	9.4-23.2	10 (12.5)	35	6.2-21.8

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per cycle; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

a) Clopper-Pearson 95% CI on the percentage of participants with events.
b) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
c) Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection, or within 2 days of the event if no start time was available.
d) Injection site reactions were defined as adverse events with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.

表 2.7.4-13　SC Pooling Block：4 サイクル以上のエフガルチギモド PH20 SC 治療サイクルを開始した被験者コホートで報告された有害事象の概要（サイクル別及び全 4 サイクル中）（SAF）

	Total (N=80)														
	Cycle 1			Cycle 2			Cycle 3			Cycle 4			Cumulative		
	n (%)	m	(95% CI)[a]	n (%)	m	(95% CI)[a]	n (%)	m	(95% CI)[a]	n (%)	m	(95% CI)[a]	n (%)	m	(95% CI)[a]
Overall															
≥1 AE	45 (56.3)	154	(44.7; 67.3)	39 (48.8)	120	(37.4; 60.2)	34 (42.5)	93	(31.5; 54.1)	29 (36.3)	114	(25.8; 47.8)	59 (73.8)	481	(62.7; 83.0)
≥1 SAE	6 (7.5)	8	(2.8; 15.6)	1 (1.3)	1	(0.0; 6.8)	0	...	...	3 (3.8)	3	(0.8; 10.6)	8 (10.0)	12	(4.4; 18.8)
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	8 (10.0)	11	(4.4; 18.8)	3 (3.8)	4	(0.8; 10.6)	1 (1.3)	1	(0.0; 6.8)	3 (3.8)	3	(0.8; 10.6)	11 (13.8)	19	(7.1; 23.3)
≥1 Fatal AE	0	...	...	0	...	...	0	...	...	0	...	...	0	...	...
≥1 Treatment-related AE according to PI	31 (38.8)	68	(28.1; 50.3)	22 (27.5)	70	(18.1; 38.6)	17 (21.3)	46	(12.9; 31.8)	13 (16.3)	43	(8.9; 26.2)	43 (53.8)	227	(42.2; 65.0)
≥1 Treatment-related SAE	0	...	...	0	...	...	0	...	...	0	...	...	0	...	...
≥1 AE leading to interruption of IMP	3 (3.8)	3	(0.8; 10.6)	0	...	...	1 (1.3)	1	(0.0; 6.8)	0	...	...	4 (5.0)	4	(1.4; 12.3)
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	1 (1.3)	1	(0.0; 6.8)	0	...	...	0	...	...	0	...	...	1 (1.3)	1	(0.0; 6.8)
≥1 AESI[b]	10 (12.5)	11	(6.2; 21.8)	10 (12.5)	12	(6.2; 21.8)	14 (17.5)	17	(9.9; 27.6)	9 (11.3)	10	(5.3; 20.3)	30 (37.5)	50	(26.9; 49.0)
≥1 Injection-related reaction[c]	15 (18.8)	29	(10.9; 29.0)	14 (17.5)	41	(9.9; 27.6)	11 (13.8)	31	(7.1; 23.3)	10 (12.5)	35	(6.2; 21.8)	25 (31.3)	136	(21.3; 42.6)
≥1 Injection site reaction (localized)[d]	24 (30.0)	53	(20.3; 41.3)	14 (17.5)	52	(9.9; 27.6)	12 (15.0)	35	(8.0; 24.7)	10 (12.5)	35	(6.2; 21.8)	32 (40.0)	175	(29.2; 51.6)

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

a) Clopper-Pearson 95% CI on the percentage of participants with events

b) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.

c) Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection, or within 2 days of the event if no start time was available.

d) Injection site reactions were defined as adverse events with MedDRA high level term *Injection site reactions* regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized *Injection site reactions* by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.

IV Pooling Block

IV PB の全サイクルで発現した全ての有害事象の概要を表 2.7.4-14、Cycle 1 から Cycle 10 に発現した有害事象の概要を表 2.7.4-15、8 サイクル以上を開始した被験者コホートで発現した有害事象の概要を表 2.7.4-16 に示した。3 ヵ月ごとの有害事象の概要を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.2 に示した。

IV PB のサイクル別及び全サイクル中の有害事象の概要（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1）は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 で報告された有害事象と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1, Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべての gMG 患者）。被験者あたりのサイクル数が多いほど、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-24）。

エフガルチギモド IV は gMG を有する被験者で忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。IV PB の安全性プロファイルは、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 の安全性プロファイルと一致していた。

全エフガルチギモド群で、合計 4862 回のエフガルチギモド投与（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.3.2.2）の忍容性は良好であった。

全エフガルチギモド群で認められた有害事象は以下のとおりである（表 2.7.4-14）：

- 1 件以上の有害事象：143 名（87.2%）
- エフガルチギモドの休薬に至った有害事象：24 名（14.6%）
- エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象：15 名（9.1%）
- 重篤な有害事象：38 名（23.2%）
- CTCAE Grade 3 以上の有害事象：43 名（26.2%）

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 2 名に認められた（2.7.4.2.1.3.3.2 及び表 2.7.4-45）。

全エフガルチギモド群で、死亡に至った有害事象が 5 名（3.0%）に認められた。死亡に至った有害事象は、Cycle 3（2 名）、Cycle 4（2 名）及び Cycle 6（1 名）で発現した（表 2.7.4-15）。死亡に至った有害事象はいずれも、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された（2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.2 参照）。

IV PB の被験者 164 名のうち 143 名（87.2%）が 19 サイクルまでに 1 件以上の有害事象を発現した。全体で、有害事象の重症度が Grade 1 又は Grade 2（軽度又は中等度）の被験者は 100 名（61.0%）であった（表 2.7.4-14）。

AESI（SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象）は、全エフガルチギモド群のうち 101 名（61.6%）で報告され、その内訳は、エフガルチギモド群で 62 名（64.6%）、プラセボーエフガルチギモド群で 39 名（57.4%）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.1）。2.7.4.2.1.4.4.1 を参照。

全エフガルチギモド群で 1 件以上の有害事象又は AESI を発現した被験者の割合は、Cycle 5 まで、サイクルが増えるに従って減少し、その後は一定であった（表 2.7.4-15）。

同様に、8サイクル以上のエフガルチギモドIV治療サイクルを開始した被験者を対象とした解析でも、被験者あたりのサイクル数が多いほど、AESI を含む有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（表 2.7.4-16、表 2.7.4-25 及び 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1）。3 ヵ月ごとのデータの評価でも、同様の結果が認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.2 及び Table 14.3.1.2.2.2）。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団とで有害事象プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1）。さらに、抗 AChR 抗体陽性集団と陰性集団との間で有害事象プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1）。

年齢カテゴリー別、人種別、地域別、男女別及びベースラインの eGFR 値カテゴリー別の被験者の有害事象の概要は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.3、Table 14.3.1.2.1.4、Table 14.3.1.2.1.5、Table 14.3.1.2.1.6 及び Table 14.3.1.2.1.7 に示した。

表 2.7.4-14　IV Pooling Block：有害事象の概要（SAF）

	Total efgartigimod (N=164)		
	n (%)	**m**	**100 PYFU**
Overall			
≥1 AE	143 (87.2)	1109	416.9
≥1 SAE	38 (23.2)	56	21.0
≥1 AE of CTCAE grade ≥3	43 (26.2)	82	30.8
≥1 Fatal AE	5 (3.0)	5	1.9
≥1 Treatment-related AE according to PI[a]	66 (40.2)	262	98.5
≥1 Treatment-related SAE[a]	2 (1.2)	2	0.8
≥1 AE leading to interruption of IMP	24 (14.6)	37	13.9
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	15 (9.1)	21	7.9
≥1 AESI[b]	101 (61.6)	229	86.1
≥1 Infusion-related reaction[c]	18 (11.0)	25	9.4

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; 100 PYFU=event rates per 100 person years of follow-up calculated as 100 * number of events/sum of follow-up time of all participants expressed in years in the applicable period; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query

a) Treatment-related was defined as at least possibly related to IMP according to the PI, or a missing drug relatedness.
b) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
c) Infusion-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.

表 2.7.4-15　IV Pooling Block：Cycle 10 までの有害事象の概要（SAF）

	Total efgartigimod (N=164)																			
	Cycle 1 (N=164)		Cycle 2 (N=144)		Cycle 3 (N=128)		Cycle 4 (N=116)		Cycle 5 (N=105)		Cycle 6 (N=98)		Cycle 7 (N=84)		Cycle 8 (N=79)		Cycle 9 (N=70)		Cycle 10 (N=64)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Overall																				
≥1 AE	109 (66.5)	339	72 (50.0)	159	54 (42.2)	151	53 (45.7)	110	32 (30.5)	62	31 (31.6)	54	26 (31.0)	38	26 (32.9)	47	21 (30.0)	36	21 (32.8)	33
≥1 SAE	3 (1.8)	3	8 (5.6)	9	6 (4.7)	10	8 (6.9)	8	1 (1.0)	1	4 (4.1)	8	2 (2.4)	2	4 (5.1)	4	3 (4.3)	4	1 (1.6)	2
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	8 (4.9)	9	10 (6.9)	13	8 (6.3)	19	11 (9.5)	11	3 (2.9)	3	5 (5.1)	10	1 (1.2)	1	4 (5.1)	4	3 (4.3)	4	2 (3.1)	2
≥1 Fatal AE	0	...	0	...	2 (1.6)	2	2 (1.7)	2	0	...	1 (1.0)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
≥1 Treatment-related AE according to PI[a]	45 (27.4)	110	16 (11.1)	28	14 (10.9)	29	16 (13.8)	28	9 (8.6)	17	11 (11.2)	14	3 (3.6)	7	5 (6.3)	6	4 (5.7)	8	4 (6.3)	7
≥1 Treatment-related SAE[a]	1 (0.6)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.2)	1	0	...	0	...	0	...
≥1 AE leading to interruption of IMP	4 (2.4)	5	2 (1.4)	4	7 (5.5)	8	4 (3.4)	7	1 (1.0)	1	2 (2.0)	3	2 (2.4)	2	0	...	3 (4.3)	3	0	...
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	2 (1.2)	6	1 (0.7)	1	2 (1.6)	2	3 (2.6)	4	1 (1.0)	1	3 (3.1)	4	0	...	2 (2.5)	2	0	...	0	...
≥1 AESI[b]	50 (30.5)	61	32 (22.2)	41	25 (19.5)	32	19 (16.4)	28	8 (7.6)	8	8 (8.2)	13	9 (10.7)	9	4 (5.1)	4	6 (8.6)	7	8 (12.5)	10
≥1 Infusion-related reaction[c]	3 (1.8)	3	4 (2.8)	4	2 (1.6)	2	3 (2.6)	3	3 (2.9)	3	2 (2.0)	2	1 (1.2)	2	0	...	2 (2.9)	2	2 (3.1)	2

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per cycle; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

a) Treatment-related was defined as at least possibly related to IMP according to the PI, or a missing drug relatedness.

b) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.

c) Infusion-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.

表 2.7.4-16　IV Pooling Block：8 サイクル以上のエフガルチギモド治療サイクルを開始した被験者コホートで報告された有害事象の概要（サイクル別及び全 8 サイクル中）（SAF）

	Total efgartigimod (N=79)																	
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		Cycle 7		Cycle 8		Cumulative	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	54 (68.4)	136	37 (46.8)	75	29 (36.7)	81	33 (41.8)	57	25 (31.6)	52	25 (31.6)	38	24 (30.4)	35	26 (32.9)	47	72 (91.1)	521
≥1 SAE	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	...	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	4 (5.1)	4	10 (12.7)	10
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	2 (2.5)	3	3 (3.8)	3	3 (3.8)	3	4 (5.1)	4	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	4 (5.1)	4	15 (19.0)	22
≥1 Fatal AE	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
≥1 Treatment-related AE according to PI AE[a]	23 (29.1)	56	9 (11.4)	12	9 (11.4)	21	12 (15.2)	18	9 (11.4)	17	9 (11.4)	12	2 (2.5)	5	5 (6.3)	6	36 (45.6)	147
≥1 Treatment-related SAE[a]	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
≥1 AE leading to interruption of IMP	2 (2.5)	2	1 (1.3)	2	2 (2.5)	2	3 (3.8)	3	1 (1.3)	1	2 (2.5)	3	2 (2.5)	2	0	...	12 (15.2)	15
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2
≥1 AESI[b]	22 (27.8)	26	18 (22.8)	25	12 (15.2)	14	11 (13.9)	11	5 (6.3)	5	5 (6.3)	6	8 (10.1)	8	4 (5.1)	4	48 (60.8)	99
≥1 Infusion-related reaction[c]	1 (1.3)	1	3 (3.8)	3	2 (2.5)	2	3 (3.8)	3	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2	0	...	0	...	9 (11.4)	13

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per cycle; n=number of participants for whom the observation was reported; PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

a) Treatment-related was defined as at least possibly related to IMP according to the PI, or a missing drug relatedness.

b) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.

c) Infusion-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.2.1.1.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

エフガルチギモド PH20 SC 群で最も発現割合の高かった（5%以上の被験者）有害事象は、注射部位発疹［8 名（14.5%）］、頭痛及び注射部位紅斑［各 7 名（12.7%）］、重症筋無力症［6 名（10.9%）］、注射部位そう痒感［5 名（9.1%）］、注射部位内出血［4 名（7.3%）］、注射部位疼痛［3 名（5.5%）］であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.2）。

エフガルチギモド IV 群で最も発現割合の高かった（5%以上の被験者）有害事象は、頭痛［7 名（12.7%）］、挫傷、下痢、転倒、疲労、及び尿路感染［各 3 名（5.5%）］であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.2）。

PT 別に、発現割合の高かった有害事象の種類及び発現割合は、2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群で同様であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.2.2.1）。

2002 試験で最も発現割合の高かった（全体群の 5%以上の被験者）有害事象は、注射部位紅斑、頭痛、COVID-19、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位内出血、下痢、注射部位発疹、上咽頭炎及び注射部位腫脹であった（表 2.7.4-17）。先行試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者と比較して、先行試験でエフガルチギモド IV を投与した被験者で ISR 又は IRR の発現割合が高くなることはなかった。

2002 試験の観察期間が長かったことを考慮すると、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と 2002 試験の全体群で多く報告された PT の種類及び発現割合は同様であった。エフガルチギモド PH20 SC の長期の反復投与による新たな安全性上の問題は確認されなかった。

2001 試験及び 2002 試験で発現割合の高かった有害事象に関する追加情報は、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.1 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.1 をそれぞれ参照。

2001 試験で報告された全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 2.7.6.3, 表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示した。2002 試験で報告された全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 2.7.6.4, 表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.4-17　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：発現割合の高かった（2002 試験の全体群で 5%以上）有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
					Antecedent study treatment assignment						Total (N=164)	
	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)			
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	37 (67.3)	133	28 (50.9)	80	41 (80.4)	304	35 (72.9)	194	49 (75.4)	292	125 (76.2)	790
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (45.5)	50	6 (10.9)	8	24 (47.1)	99	23 (47.9)	85	30 (46.2)	149	77 (47.0)	333
注射部位紅斑	7 (12.7)	7	0	...	11 (21.6)	41	12 (25.0)	32	19 (29.2)	77	42 (25.6)	150
注射部位疼痛	3 (5.5)	3	0	...	4 (7.8)	7	3 (6.3)	7	8 (12.3)	14	15 (9.1)	28
注射部位そう痒感	5 (9.1)	5	0	...	5 (9.8)	7	3 (6.3)	8	7 (10.8)	15	15 (9.1)	30
注射部位内出血	4 (7.3)	4	0	...	5 (9.8)	7	2 (4.2)	2	6 (9.2)	9	13 (7.9)	18
注射部位発疹	8 (14.5)	14	0	...	4 (7.8)	7	5 (10.4)	7	2 (3.1)	3	11 (6.7)	17
注射部位腫脹	0	...	0	...	2 (3.9)	4	1 (2.1)	5	6 (9.2)	12	9 (5.5)	21
感染症および寄生虫症	10 (18.2)	10	9 (16.4)	10	19 (37.3)	33	11 (22.9)	21	18 (27.7)	22	48 (29.3)	76
COVID-19	2 (3.6)	2	0	...	7 (13.7)	7	4 (8.3)	5	8 (12.3)	8	19 (11.6)	20
上咽頭炎	0	...	0	...	3 (5.9)	3	2 (4.2)	4	5 (7.7)	5	10 (6.1)	12
神経系障害	15 (27.3)	23	9 (16.4)	16	20 (39.2)	47	5 (10.4)	6	14 (21.5)	32	39 (23.8)	85
頭痛	7 (12.7)	10	7 (12.7)	11	12 (23.5)	32	2 (4.2)	3	11 (16.9)	23	25 (15.2)	58
胃腸障害	8 (14.5)	17	6 (10.9)	10	10 (19.6)	17	8 (16.7)	18	11 (16.9)	16	29 (17.7)	51
下痢	1 (1.8)	5	3 (5.5)	3	5 (9.8)	9	4 (8.3)	7	3 (4.6)	4	12 (7.3)	20

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.2; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.2
AE=adverse event; m=number of events; CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per treatment; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Notes: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

2.7.4.2.1.1.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験で発現割合の高かった有害事象はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.1.2.2 を参照。

1705 試験で発現割合の高かった有害事象は 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.2.2.1 を参照。

2.7.4.2.1.1.1.3　1602 試験

1602 試験で発現割合の高かった有害事象はウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.1.2.1 を参照。

2.7.4.2.1.1.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1907 試験で発現割合の高かった（全体の 5%以上の被験者）有害事象の概要を投与群、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-18 に示した。2 投与群の有害事象の発現割合に差は確認されなかった（両群とも 66.7%）。1907 試験で発現割合の高かった有害事象の詳細については、5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.2.2 を参照。

1702 試験及び 1901 試験で発現割合の高かった有害事象の詳細は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 12.2.3 及び 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.2.3.1 を参照。

表 2.7.4-18　1907 試験：発現割合の高かった（全体の 5%以上）有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	EFG IV (N=27)		EFG PH20 SC (N=27)		Total (N=54)	
	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)
Any AE	57	18 (66.7)	57	18 (66.7)	114	36 (66.7)
神経系障害	18	11 (40.7)	3	2 (7.4)	21	13 (24.1)
頭痛	8	4 (14.8)	2	1 (3.7)	10	5 (9.3)
錯感覚	4	3 (11.1)	0	0	4	3 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	7 (25.9)	27	13 (48.1)	38	20 (37.0)
注射部位紅斑	0	0	9	6 (22.2)	9	6 (11.1)
カテーテル留置部位血腫	4	3 (11.1)	0	0	4	3 (5.6)
注射部位血腫	0	0	4	3 (11.1)	4	3 (5.6)
血管穿刺部位内出血	1	1 (3.7)	2	2 (7.4)	3	3 (5.6)
胃腸障害	4	3 (11.1)	6	4 (14.8)	10	7 (13.0)
下痢	3	3 (11.1)	0	0	3	3 (5.6)
感染症および寄生虫症	3	3 (11.1)	4	4 (14.8)	7	7 (13.0)
上咽頭炎	1	1 (3.7)	2	2 (7.4)	3	3 (5.6)

Source: 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 21
%=number of participants (n) as a percentage of the number of participants (N) per treatment; AE=adverse event; CSR=clinical study report; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); m=number of adverse events (note that in the CSR “m” is defined as “E”); N=number of participants exposed; n=number of participants who had an adverse event; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

2.7.4.2.1.1.3　安全性統合データセット

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV を用いた第 3 相臨床試験で AESI と定義した MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を 2.7.4.2.1.4.4 に示した。

2.7.4.2.1.1.3.1　SC Pooling Block

全体群の 5%以上の被験者で発現した有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-19 に示した。Cycle 4 までのいずれかのサイクルで 2%以上の被験者で発現した PT を表 2.7.4-20 に示した。

PT 別で発現割合が最も高かった（全体群で 10%以上の被験者で発現）有害事象は、注射部位紅斑、頭痛、COVID-19 及び注射部位そう痒感であった。最も多く報告された PT の注射部位紅斑、頭痛及び注射部位そう痒感の発現割合は、Cycle 1 以降減少した。COVID-19 の発現割合は Cycle 4 まで一定であった（表 2.7.4-20）。

重症筋無力症の有害事象は、全体群で 12 名（7.1%）に発現した（2.7.4.2.1.5.3）。

被験者あたりのサイクル数が多いほど、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（表 2.7.4-12、表 2.7.4-20、5.3.5.3-1, ARGX 113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.4.1）。

0～12 ヵ月のいずれかの 3 ヵ月間で、全体群の 2%以上に報告された PT を表 2.7.4-21 に示した。3 ヵ月ごとのデータの評価で、1 件以上の有害事象を発現した被験者割合は治療期間が長くなるに従って減少が示された。

4 サイクル以上を開始した被験者コホートで、いずれかのサイクルで 2%以上に発現した PT を表 2.7.4-22 に示した。この被験者コホートでは、サイクル数が増えるに従って有害事象を発現した被験者割合は減少したが、これは主に局所性 ISR の発現割合が減少したことによるものであった。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団との間で、発現割合の高かった有害事象について臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1）。

年齢カテゴリー別、男女別、人種別、体重別、ベースラインの eGFR 値カテゴリー別及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別の有害事象の解析については 2.7.4.5.1、地域別の有害事象の解析については 2.7.4.5.2.1 を参照。

表 2.7.4-19　SC Pooling Block：発現割合の高かった（全体群の 5%以上）有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)		
	n (%)	m	100 PYFU
≥1 AE	132 (78.6)	939	1112.6
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (51.2)	384	455.0
注射部位紅斑	45 (26.8)	157	186.0
注射部位そう痒感	17 (10.1)	35	41.5
注射部位発疹	16 (9.5)	31	36.7
注射部位疼痛	15 (8.9)	31	36.7
注射部位内出血	14 (8.3)	22	26.1
注射部位腫脹	9 (5.4)	21	24.9

System organ class Preferred term	Total (N=168)		
	n (%)	m	100 PYFU
感染症および寄生虫症	57 (33.9)	91	107.8
COVID-19	21 (12.5)	22	26.1
上咽頭炎	11 (6.5)	13	15.4
神経系障害	46 (27.4)	109	129.1
頭痛	29 (17.3)	68	80.6
重症筋無力症	12 (7.1)	19	22.5
胃腸障害	36 (21.4)	69	81.8
下痢	12 (7.1)	25	29.6

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class; 100 PYFU=event rates per 100 person years of follow-up calculated as 100 * number of events/sum of follow-up time of all participants expressed in years in the applicable period
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

表 2.7.4-20　SC Pooling Block：Cycle 4 までのいずれかのサイクルで 2%以上の被験者に発現した有害事象（サイクル別）（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)							
	Cycle 1 (N=168)		Cycle 2 (N=149)		Cycle 3 (N=117)		Cycle 4 (N=80)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	107 (63.7)	374	79 (53.0)	245	54 (46.2)	147	29 (36.3)	114
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (40.5)	173	39 (26.2)	105	18 (15.4)	61	10 (12.5)	36
注射部位紅斑	32 (19.0)	54	19 (12.8)	40	13 (11.1)	34	9 (11.3)	25
注射部位発疹	15 (8.9)	24	4 (2.7)	5	2 (1.7)	2	0	...
注射部位そう痒感	14 (8.3)	18	9 (6.0)	17	0	...	0	...
注射部位疼痛	11 (6.5)	16	6 (4.0)	10	2 (1.7)	4	1 (1.3)	1
注射部位内出血	10 (6.0)	10	3 (2.0)	5	3 (2.6)	6	0	...
注射部位腫脹	6 (3.6)	6	3 (2.0)	5	2 (1.7)	7	2 (2.5)	3
疲労	5 (3.0)	5	2 (1.3)	2	0	...	0	...
注射部位浮腫	3 (1.8)	4	3 (2.0)	8	1 (0.9)	2	2 (2.5)	4
発熱	3 (1.8)	3	3 (2.0)	3	0	...	0	...
神経系障害	31 (18.5)	46	17 (11.4)	20	6 (5.1)	10	10 (12.5)	18
頭痛	20 (11.9)	25	9 (6.0)	10	5 (4.3)	7	6 (7.5)	13
重症筋無力症	8 (4.8)	13	2 (1.3)	2	1 (0.9)	2	2 (2.5)	2
感染症および寄生虫症	21 (12.5)	24	23 (15.4)	29	18 (15.4)	21	9 (11.3)	10
COVID-19	4 (2.4)	4	9 (6.0)	10	5 (4.3)	5	1 (1.3)	1
上咽頭炎	3 (1.8)	3	4 (2.7)	4	2 (1.7)	3	2 (2.5)	2
胃腸障害	19 (11.3)	31	14 (9.4)	20	9 (7.7)	14	3 (3.8)	4
下痢	4 (2.4)	9	7 (4.7)	10	3 (2.6)	6	0	...
悪心	3 (1.8)	3	3 (2.0)	3	3 (2.6)	3	0	...
筋骨格系および結合組織障害	13 (7.7)	14	9 (6.0)	15	7 (6.0)	10	7 (8.8)	11
筋痙縮	3 (1.8)	3	3 (2.0)	3	1 (0.9)	1	0	...
関節痛	2 (1.2)	2	2 (1.3)	3	1 (0.9)	1	2 (2.5)	2
背部痛	2 (1.2)	2	2 (1.3)	2	3 (2.6)	4	1 (1.3)	1
頚部痛	1 (0.6)	1	0	...	1 (0.9)	1	2 (2.5)	2

System organ class Preferred term	Total (N=168)							
	Cycle 1 (N=168)		Cycle 2 (N=149)		Cycle 3 (N=117)		Cycle 4 (N=80)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.8)	11	6 (4.0)	8	3 (2.6)	5	6 (7.5)	8
咳嗽	1 (0.6)	1	1 (0.7)	1	0	...	2 (2.5)	2
皮膚および皮下組織障害	6 (3.6)	7	8 (5.4)	11	3 (2.6)	6	2 (2.5)	3
そう痒症	1 (0.6)	1	4 (2.7)	4	1 (0.9)	1	0	...
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	3	4 (2.7)	4	2 (1.7)	2	0	...
貧血	1 (0.6)	1	4 (2.7)	4	2 (1.7)	2	0	...

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per cycle; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

表 2.7.4-21　SC Pooling Block：3 ヵ月間隔の治療期間のいずれかで 2%以上の被験者に発現した有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)							
	0 to 3 months (N=168)		>3 to 6 months (N=152)		>6 to 9 months (N=90)		>9 to 12 months (N=21)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	113 (67.3)	491	74 (48.7)	273	39 (43.3)	160	6 (28.6)	15
一般・全身障害および投与部位の状態	72 (42.9)	236	31 (20.4)	111	12 (13.3)	37	0	…
注射部位紅斑	35 (20.8)	78	17 (11.2)	60	8 (8.9)	19	0	…
注射部位そう痒感	17 (10.1)	31	3 (2.0)	3	1 (1.1)	1	0	…
注射部位発疹	16 (9.5)	29	2 (1.3)	2	0	…	0	…
注射部位疼痛	13 (7.7)	20	6 (3.9)	8	1 (1.1)	3	0	…
注射部位内出血	11 (6.5)	12	4 (2.6)	9	1 (1.1)	1	0	…
疲労	6 (3.6)	6	1 (0.7)	1	0	…	0	…
注射部位腫脹	6 (3.6)	8	3 (2.0)	12	1 (1.1)	1	0	…
注射部位浮腫	5 (3.0)	10	2 (1.3)	5	2 (2.2)	3	0	…
発熱	5 (3.0)	5	0	…	1 (1.1)	1	0	…
インフルエンザ様疾患	4 (2.4)	4	1 (0.7)	1	0	…	0	…
注射部位血腫	4 (2.4)	4	0	…	1 (1.1)	2	0	…
神経系障害	33 (19.6)	54	15 (9.9)	22	12 (13.3)	31	1 (4.8)	2
頭痛	22 (13.1)	31	6 (3.9)	12	7 (7.8)	23	1 (4.8)	2
重症筋無力症	9 (5.4)	13	3 (2.0)	3	3 (3.3)	3	0	…
片頭痛	3 (1.8)	4	3 (2.0)	3	0	…	0	…
浮動性めまい	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…
感染症および寄生虫症	27 (16.1)	35	27 (17.8)	33	17 (18.9)	21	2 (9.5)	2
上咽頭炎	7 (4.2)	7	3 (2.0)	4	2 (2.2)	2	0	…
COVID-19	6 (3.6)	7	6 (3.9)	6	8 (8.9)	8	1 (4.8)	1
上気道感染	1 (0.6)	1	4 (2.6)	4	1 (1.1)	1	1 (4.8)	1
胃腸障害	24 (14.3)	41	12 (7.9)	21	5 (5.6)	7	0	…
下痢	10 (6.0)	16	3 (2.0)	8	1 (1.1)	1	0	…
悪心	4 (2.4)	4	4 (2.6)	5	0	…	0	…
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.5)	18	12 (7.9)	17	7 (7.8)	17	1 (4.8)	1

System organ class Preferred term	Total (N=168)							
	0 to 3 months (N=168)		>3 to 6 months (N=152)		>6 to 9 months (N=90)		>9 to 12 months (N=21)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
筋痙縮	4 (2.4)	4	2 (1.3)	2	2 (2.2)	2	0	…
関節痛	3 (1.8)	3	2 (1.3)	3	2 (2.2)	2	0	…
背部痛	3 (1.8)	3	4 (2.6)	4	2 (2.2)	2	0	…
四肢痛	3 (1.8)	3	0	…	2 (2.2)	3	0	…
変形性脊椎症	0	…	0	…	0	…	1 (4.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.0)	14	6 (3.9)	12	7 (7.8)	13	1 (4.8)	3
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1	1 (0.7)	3	2 (2.2)	3	1 (4.8)	1
咳嗽	0	…	3 (2.0)	3	1 (1.1)	1	1 (4.8)	1
鼻閉	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…
副鼻腔痛	0	…	0	…	1 (1.1)	2	1 (4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	10 (6.0)	14	6 (3.9)	11	1 (1.1)	2	0	…
そう痒症	3 (1.8)	3	3 (2.0)	3	0	…	0	…
傷害、中毒および処置合併症	8 (4.8)	13	6 (3.9)	9	4 (4.4)	7	1 (4.8)	1
ワクチン接種合併症	1 (0.6)	1	1 (0.7)	2	2 (2.2)	2	1 (4.8)	1
臨床検査	7 (4.2)	11	6 (3.9)	8	4 (4.4)	7	1 (4.8)	1
血中コレステロール増加	0	…	0	…	0	…	1 (4.8)	1
眼障害	6 (3.6)	7	3 (2.0)	4	3 (3.3)	3	2 (9.5)	2
ドライアイ	0	…	0	…	1 (1.1)	1	1 (4.8)	1
新生血管加齢黄斑変性	0	…	0	…	0	…	1 (4.8)	1
血液およびリンパ系障害	5 (3.0)	5	4 (2.6)	4	0	…	0	…
貧血	3 (1.8)	3	4 (2.6)	4	0	…	0	…
代謝および栄養障害	5 (3.0)	5	4 (2.6)	5	4 (4.4)	4	1 (4.8)	1
耐糖能障害	1 (0.6)	1	1 (0.7)	1	0	…	1 (4.8)	1
心臓障害	4 (2.4)	4	1 (0.7)	2	1 (1.1)	1	1 (4.8)	2
大動脈弁閉鎖不全症	0	…	0	…	0	…	1 (4.8)	1
心房拡大	0	…	0	…	0	…	1 (4.8)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.2

AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per 3-month interval; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

表 2.7.4-22　SC Pooling Block：4 サイクル以上を開始した被験者コホートで、Cycle 4 までのいずれかのサイクルで 2%以上の被験者に発現した有害事象（サイクル別）（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=80)							
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	45 (56.3)	154	39 (48.8)	120	34 (42.5)	93	29 (36.3)	114
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (32.5)	62	16 (20.0)	54	12 (15.0)	36	10 (12.5)	36
注射部位紅斑	11 (13.8)	17	8 (10.0)	24	9 (11.3)	22	9 (11.3)	25
注射部位発疹	7 (8.8)	15	4 (5.0)	5	2 (2.5)	2	0	...
注射部位そう痒感	5 (6.3)	5	4 (5.0)	11	0	...	0	...
注射部位内出血	3 (3.8)	3	0	...	1 (1.3)	3	0	...
注射部位血腫	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
注射部位炎症	2 (2.5)	4	0	...	0	...	0	...
注射部位反応	2 (2.5)	3	0	...	0	...	0	...
発熱	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	0	...	0	...
注射部位腫脹	1 (1.3)	1	1 (1.3)	3	1 (1.3)	3	2 (2.5)	3
注射部位浮腫	0	...	2 (2.5)	7	1 (1.3)	2	2 (2.5)	4
神経系障害	14 (17.5)	22	7 (8.8)	8	3 (3.8)	5	10 (12.5)	18
重症筋無力症	7 (8.8)	12	1 (1.3)	1	0	...	2 (2.5)	2
頭痛	6 (7.5)	7	4 (5.0)	4	3 (3.8)	4	6 (7.5)	13
失神	2 (2.5)	2	0	...	0	...	0	...
感染症および寄生虫症	10 (12.5)	11	10 (12.5)	12	14 (17.5)	17	9 (11.3)	10
COVID-19	2 (2.5)	2	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1
咽頭炎	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	...
尿路感染	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	...
上咽頭炎	1 (1.3)	1	4 (5.0)	4	2 (2.5)	3	2 (2.5)	2
胃腸炎	0	...	0	...	2 (2.5)	2	0	...
ウイルス性胃腸炎	0	...	0	...	2 (2.5)	2	0	...
上気道感染	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
ウイルス性上気道感染	0	...	0	...	2 (2.5)	2	0	...
胃腸障害	9 (11.3)	14	7 (8.8)	10	3 (3.8)	7	3 (3.8)	4

System organ class Preferred term	Total (N=80)							
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
下痢	3 (3.8)	7	5 (6.3)	7	2 (2.5)	5	0	...
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.8)	7	5 (6.3)	7	3 (3.8)	6	7 (8.8)	11
筋肉痛	2 (2.5)	2	0	...	1 (1.3)	1	0	...
四肢痛	2 (2.5)	2	0	...	0	...	0	...
頚部痛	1 (1.3)	1	0	...	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2
関節痛	0	...	1 (1.3)	1	0	...	2 (2.5)	2
背部痛	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.3)	2	1 (1.3)	1
臨床検査	4 (5.0)	10	1 (1.3)	1	4 (5.0)	4	2 (2.5)	3
リンパ球数減少	2 (2.5)	2	0	...	1 (1.3)	1	0	...
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.8)	6	4 (5.0)	5	3 (3.8)	4	3 (3.8)	6
挫傷	0	...	2 (2.5)	3	1 (1.3)	1	0	...
腎および尿路障害	3 (3.8)	3	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2	3 (3.8)	4
血尿	2 (2.5)	2	0	...	1 (1.3)	1	0	...
生殖系および乳房障害	3 (3.8)	3	1 (1.3)	1	0	...	2 (2.5)	2
子宮頚部上皮異形成	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	0	...	0	...
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.8)	3	2 (2.5)	2	1 (1.3)	2	6 (7.5)	8
咳嗽	0	...	0	...	0	...	2 (2.5)	2
代謝および栄養障害	2 (2.5)	2	3 (3.8)	3	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2
高血糖	0	...	2 (2.5)	2	0	...	0	...
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1	4 (5.0)	4	2 (2.5)	2	0	...
貧血	0	...	4 (5.0)	4	2 (2.5)	2	0	...
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	2	3 (3.8)	5	2 (2.5)	3	2 (2.5)	3
そう痒症	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2	0	...	0	...

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the cohort of participants who started at least 4 cycles; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

2.7.4.2.1.1.3.2　IV Pooling Block

IV PB で発現割合が最も高かった（全エフガルチギモド群の 10%以上）サイクル別及び全サイクル中の有害事象は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 で報告された有害事象と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.1.3.2）。

全エフガルチギモド群で3名以上に発現した有害事象のSOC及びPT別の要約を表 2.7.4-23 に示した。PT 別で発現割合が最も高かった（全エフガルチギモド群の 10%以上）有害事象は、頭痛、上咽頭炎、下痢、尿路感染及び COVID-19 であった。

Cycle 10 までのいずれかのサイクルで、全エフガルチギモド群の 3 名以上に発現した PT を表 2.7.4-24 に示した。8 サイクル以上を開始した被験者コホートで、いずれかのサイクルで、全エフガルチギモド群で 3 名以上に発現した PT を表 2.7.4-25 に示した。全エフガルチギモド群では、被験者あたりのサイクル数が多いほど、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（表 2.7.4-15、表 2.7.4-24、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.4.1）。

抗 AChR 抗体陽性集団と全体集団との間で、発現割合の高かった有害事象について臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1）。

3 ヵ月間隔での有害事象の要約、並びに年齢カテゴリー別、人種別、地域別、男女別及びベースラインの eGFR 値カテゴリー別の SOC 及び PT 別の有害事象の要約は、それぞれ、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS、Table 14.3.1.2.2.2、Table 14.3.1.2.2.3、Table 14.3.1.2.2.4、Table 14.3.1.2.2.5、Table 14.3.1.2.2.6 及び Table 14.3.1.2.2.7 を参照。

表 2.7.4-23　IV Pooling Block：発現割合の高かった（全エフガルチギモド群で 3 名以上）有害事象（SAF）

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod (N=164)		
	n (%)	m	100 PYFU
≥1 AE	143 (87.2)	1109	416.9
感染症および寄生虫症	101 (61.6)	229	86.1
上咽頭炎	28 (17.1)	37	13.9
尿路感染	19 (11.6)	27	10.1
COVID-19	18 (11.0)	18	6.8
上気道感染	13 (7.9)	18	6.8
気管支炎	8 (4.9)	11	4.1
帯状疱疹	8 (4.9)	8	3.0
インフルエンザ	5 (3.0)	5	1.9
咽頭炎	5 (3.0)	5	1.9
口腔ヘルペス	4 (2.4)	5	1.9
耳感染	4 (2.4)	4	1.5
肺炎	4 (2.4)	4	1.5
気道感染	4 (2.4)	4	1.5
膀胱炎	3 (1.8)	4	1.5
胃腸炎	3 (1.8)	4	1.5
COVID-19 肺炎	3 (1.8)	3	1.1
歯肉炎	3 (1.8)	3	1.1

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod (N=164)		
	n (%)	m	100 PYFU
副鼻腔炎	3 (1.8)	3	1.1
神経系障害	80 (48.8)	241	90.6
頭痛	59 (36.0)	149	56.0
重症筋無力症	11 (6.7)	13	4.9
浮動性めまい	10 (6.1)	14	5.3
片頭痛	7 (4.3)	10	3.8
感覚鈍麻	5 (3.0)	5	1.9
錯感覚	5 (3.0)	5	1.9
傾眠	3 (1.8)	15	5.6
胃腸障害	50 (30.5)	103	38.7
下痢	20 (12.2)	26	9.8
悪心	16 (9.8)	21	7.9
嘔吐	9 (5.5)	13	4.9
上腹部痛	5 (3.0)	6	2.3
歯痛	5 (3.0)	5	1.9
腹痛	3 (1.8)	4	1.5
筋骨格系および結合組織障害	46 (28.0)	78	29.3
関節痛	14 (8.5)	18	6.8
背部痛	11 (6.7)	11	4.1
筋肉痛	10 (6.1)	14	5.3
四肢痛	7 (4.3)	8	3.0
筋痙縮	4 (2.4)	4	1.5
筋力低下	4 (2.4)	4	1.5
頚部痛	3 (1.8)	3	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (25.0)	64	24.1
発熱	12 (7.3)	12	4.5
無力症	6 (3.7)	7	2.6
疲労	4 (2.4)	7	2.6
疼痛	4 (2.4)	5	1.9
インフルエンザ様疾患	4 (2.4)	4	1.5
胸痛	3 (1.8)	4	1.5
悪寒	3 (1.8)	3	1.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (17.7)	39	14.7
口腔咽頭痛	12 (7.3)	12	4.5
咳嗽	8 (4.9)	8	3.0
呼吸困難	3 (1.8)	3	1.1
皮膚および皮下組織障害	29 (17.7)	42	15.8
発疹	7 (4.3)	12	4.5
そう痒症	3 (1.8)	3	1.1
傷害、中毒および処置合併症	28 (17.1)	61	22.9
挫傷	6 (3.7)	7	2.6
処置による頭痛	6 (3.7)	6	2.3
転倒	5 (3.0)	6	2.3
処置による疼痛	5 (3.0)	6	2.3
注入に伴う反応	4 (2.4)	5	1.9
ワクチン接種合併症	3 (1.8)	5	1.9

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod (N=164)		
	n (%)	m	100 PYFU
関節脱臼	3 (1.8)	3	1.1
靱帯捻挫	3 (1.8)	3	1.1
皮膚擦過傷	3 (1.8)	3	1.1
臨床検査	22 (13.4)	70	26.3
リンパ球数減少	5 (3.0)	10	3.8
好中球数増加	4 (2.4)	6	2.3
代謝および栄養障害	15 (9.1)	18	6.8
高コレステロール血症	3 (1.8)	3	1.1
血管障害	20 (12.2)	31	11.7
高血圧	10 (6.1)	16	6.0
本態性高血圧症	3 (1.8)	3	1.1
血液およびリンパ系障害	10 (6.1)	14	5.3
貧血	4 (2.4)	5	1.9
耳および迷路障害	8 (4.9)	12	4.5
回転性めまい	3 (1.8)	4	1.5

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set; PT=Preferred Term; 100 PYFU=event rates per 100 person years of follow-up calculated as 100 * number of events/sum of follow-up time of all participants expressed in years in the applicable period; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) Each SOC presented in the table includes the number of participants for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

表 2.7.4-24　IV Pooling Block：Cycle 10 までのいずれかのサイクルで、全エフガルチギモド群の 3 名以上に発現した有害事象（サイクル別）（SAF）

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod																			
	Cycle 1 (N=164)		Cycle 2 (N=144)		Cycle 3 (N=128)		Cycle 4 (N=116)		Cycle 5 (N=105)		Cycle 6 (N=98)		Cycle 7 (N=84)		Cycle 8 (N=79)		Cycle 9 (N=70)		Cycle 10 (N=64)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	109 (66.5)	339	72 (50.0)	159	54 (42.2)	151	53 (45.7)	110	32 (30.5)	62	31 (31.6)	54	26 (31.0)	38	26 (32.9)	47	21 (30.0)	36	21 (32.8)	33
感染症および寄生虫症	50 (30.5)	61	32 (22.2)	41	25 (19.5)	32	19 (16.4)	28	8 (7.6)	8	8 (8.2)	13	9 (10.7)	9	4 (5.1)	4	6 (8.6)	7	8 (12.5)	10
上咽頭炎	12 (7.3)	12	9 (6.3)	9	5 (3.9)	6	4 (3.4)	4	0	...	0	...	2 (2.4)	2	1 (1.3)	1	1 (1.4)	1	2 (3.1)	2
上気道感染	10 (6.1)	10	4 (2.8)	5	1 (0.8)	1	1 (0.9)	1	1 (1.0)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
尿路感染	9 (5.5)	10	1 (0.7)	1	6 (4.7)	6	3 (2.6)	4	2 (1.9)	2	1 (1.0)	1	0	...	1 (1.3)	1	0	...	1 (1.6)	1
気管支炎	4 (2.4)	5	2 (1.4)	2	0	...	0	...	0	...	0	...	2 (2.4)	2	0	...	0	...	2 (3.1)	2
インフルエンザ	3 (1.8)	3	1 (0.7)	1	0	...	1 (0.9)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
COVID-19	1 (0.6)	1	1 (0.7)	1	0	...	4 (3.4)	4	0	...	1 (1.0)	1	2 (2.4)	2	0	...	2 (2.9)	2	2 (3.1)	2
帯状疱疹	1 (0.6)	1	3 (2.1)	3	0	...	1 (0.9)	1	0	...	1 (1.0)	1	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...
神経系障害	43 (26.2)	87	22 (15.3)	32	20 (15.6)	34	15 (12.9)	20	11 (10.5)	16	6 (6.1)	8	6 (7.1)	6	6 (7.6)	11	3 (4.3)	9	3 (4.7)	6
頭痛	34 (20.7)	60	14 (9.7)	18	11 (8.6)	18	11 (9.5)	15	4 (3.8)	4	2 (2.0)	3	3 (3.6)	3	3 (3.8)	8	2 (2.9)	6	2 (3.1)	5
浮動性めまい	4 (2.4)	7	1 (0.7)	1	1 (0.8)	1	0	...	2 (1.9)	3	0	...	1 (1.2)	1	0	...	0	...	0	...
錯感覚	3 (1.8)	3	1 (0.7)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.2)	1	0	...	0	...	0	...
感覚鈍麻	1 (0.6)	1	3 (2.1)	3	1 (0.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
胃腸障害	26 (15.9)	31	9 (6.3)	15	13 (10.2)	18	9 (7.8)	15	6 (5.7)	7	3 (3.1)	4	1 (1.2)	1	4 (5.1)	4	1 (1.4)	1	1 (1.6)	1

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod																			
	Cycle 1 (N=164)		Cycle 2 (N=144)		Cycle 3 (N=128)		Cycle 4 (N=116)		Cycle 5 (N=105)		Cycle 6 (N=98)		Cycle 7 (N=84)		Cycle 8 (N=79)		Cycle 9 (N=70)		Cycle 10 (N=64)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
下痢	8 (4.9)	8	5 (3.5)	6	2 (1.6)	2	3 (2.6)	4	3 (2.9)	3	1 (1.0)	1	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...
悪心	7 (4.3)	7	3 (2.1)	3	5 (3.9)	5	0	...	3 (2.9)	3	1 (1.0)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
嘔吐	3 (1.8)	4	2 (1.4)	3	1 (0.8)	2	3 (2.6)	3	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
筋骨格系および結合組織障害	19 (11.6)	26	8 (5.6)	9	2 (1.6)	2	10 (8.6)	12	3 (2.9)	3	4 (4.1)	4	1 (1.2)	1	4 (5.1)	7	3 (4.3)	3	2 (3.1)	2
筋肉痛	6 (3.7)	8	1 (0.7)	1	1 (0.8)	1	2 (1.7)	3	1 (1.0)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
関節痛	4 (2.4)	4	1 (0.7)	1	0	...	3 (2.6)	3	0	...	2 (2.0)	2	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.4)	1	2 (3.1)	2
四肢痛	4 (2.4)	5	0	...	0	...	0	...	1 (1.0)	1	0	...	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...
背部痛	2 (1.2)	2	3 (2.1)	3	0	...	1 (0.9)	1	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	1 (1.2)	1	0	...	2 (2.9)	2	0	...
傷害、中毒および処置合併症	14 (8.5)	20	3 (2.1)	7	5 (3.9)	5	3 (2.6)	3	3 (2.9)	3	3 (3.1)	3	2 (2.4)	3	2 (2.5)	3	3 (4.3)	4	3 (4.7)	3
挫傷	5 (3.0)	5	1 (0.7)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
処置による頭痛	4 (2.4)	4	0	...	1 (0.8)	1	1 (0.9)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
転倒	3 (1.8)	3	0	...	0	...	0	...	1 (1.0)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.6)	1
皮膚擦過傷	3 (1.8)	3	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (7.9)	14	5 (3.5)	7	5 (3.9)	9	1 (0.9)	1	1 (1.0)	2	1 (1.0)	1	1 (1.2)	1	2 (2.5)	2	1 (1.4)	1	0	...
口腔咽頭痛	5 (3.0)	5	4 (2.8)	4	2 (1.6)	2	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...
咳嗽	4 (2.4)	4	2 (1.4)	2	1 (0.8)	1	1 (0.9)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
一般・全身障害および投与部位の状	12 (7.3)	20	7 (4.9)	8	5 (3.9)	5	10 (8.6)	13	4 (3.8)	4	4 (4.1)	4	1 (1.2)	1	2 (2.5)	2	5 (7.1)	5	0	...

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod																			
	Cycle 1 (N=164)		Cycle 2 (N=144)		Cycle 3 (N=128)		Cycle 4 (N=116)		Cycle 5 (N=105)		Cycle 6 (N=98)		Cycle 7 (N=84)		Cycle 8 (N=79)		Cycle 9 (N=70)		Cycle 10 (N=64)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
態																				
疲労	3 (1.8)	6	1 (0.7)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
臨床検査	9 (5.5)	31	2 (1.4)	3	4 (3.1)	7	3 (2.6)	3	2 (1.9)	4	2 (2.0)	4	4 (4.8)	7	3 (3.8)	4	3 (4.3)	4	1 (1.6)	1
リンパ球数減少	4 (2.4)	6	0	...	0	...	0	...	1 (1.0)	1	0	...	1 (1.2)	1	1 (1.3)	1	0	...	0	...
好中球数増加	3 (1.8)	5	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...
皮膚および皮下組織障害	8 (4.9)	8	8 (5.6)	8	9 (7.0)	9	4 (3.4)	4	2 (1.9)	2	4 (4.1)	4	2 (2.4)	2	1 (1.3)	1	0	...	2 (3.1)	2
そう痒症	3 (1.8)	3	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
発疹	3 (1.8)	3	3 (2.1)	3	1 (0.8)	1	0	...	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1	0	...	0	...	0	...	1 (1.6)	1
血管障害	8 (4.9)	12	4 (2.8)	5	4 (3.1)	4	0	...	2 (1.9)	2	0	...	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.4)	1	1 (1.6)	1
高血圧	4 (2.4)	7	2 (1.4)	3	1 (0.8)	1	0	...	1 (1.0)	1	0	...	0	...	1 (1.3)	1	1 (1.4)	1	0	...

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per cycle; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class;
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) Each SOC presented in the table includes the number of participants for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

表 2.7.4-25　IV Pooling Block：8 サイクル以上を開始した被験者コホートで、8 サイクルまでのいずれかのサイクルで全エフガルチギモド群の 3 名以上に発現した有害事象（サイクル別）（SAF）

System organ class[a] Preferred term	Total efgartigimod (N=79)															
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		Cycle 7		Cycle 8	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	54 (68.4)	136	37 (46.8)	75	29 (36.7)	81	33 (41.8)	57	25 (31.6)	52	25 (31.6)	38	24 (30.4)	35	26 (32.9)	47
感染症および寄生虫症	22 (27.8)	26	18 (22.8)	25	12 (15.2)	14	11 (13.9)	11	5 (6.3)	5	5 (6.3)	6	8 (10.1)	8	4 (5.1)	4
上気道感染	8 (10.1)	8	3 (3.8)	4	1 (1.3)	1	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...	0	...
上咽頭炎	6 (7.6)	6	7 (8.9)	7	3 (3.8)	4	4 (5.1)	4	0	...	0	...	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1
尿路感染	5 (6.3)	5	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	...	0	...	1 (1.3)	1
神経系障害	20 (25.3)	41	10 (12.7)	15	13 (16.5)	22	10 (12.7)	12	10 (12.7)	15	5 (6.3)	6	6 (7.6)	6	6 (7.6)	11
頭痛	16 (20.3)	27	7 (8.9)	7	8 (10.1)	13	7 (8.9)	8	4 (5.1)	4	2 (2.5)	3	3 (3.8)	3	3 (3.8)	8
胃腸障害	10 (12.7)	11	5 (6.3)	6	10 (12.7)	15	6 (7.6)	7	6 (7.6)	7	3 (3.8)	4	1 (1.3)	1	4 (5.1)	4
下痢	4 (5.1)	4	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2	3 (3.8)	3	1 (1.3)	1	0	...	1 (1.3)	1
悪心	2 (2.5)	2	1 (1.3)	1	4 (5.1)	4	0	...	3 (3.8)	3	1 (1.3)	1	0	...	0	...
筋骨格系および結合組織障害	9 (11.4)	12	4 (5.1)	5	2 (2.5)	2	5 (6.3)	6	2 (2.5)	2	4 (5.1)	4	1 (1.3)	1	4 (5.1)	7
筋肉痛	3 (3.8)	5	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	...	0	...	0	...
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.3)	8	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2	2 (2.5)	2	3 (3.8)	3	3 (3.8)	3	1 (1.3)	1	2 (2.5)	3
処置による頭痛	3 (3.8)	3	0	...	0	...	1 (1.3)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.1)	4	3 (3.8)	4	1 (1.3)	2	0	...	1 (1.3)	2	0	...	1 (1.3)	1	2 (2.5)	2
口腔咽頭痛	1 (1.3)	1	3 (3.8)	3	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.3)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) Each SOC presented in the table includes the number of participants for whom the observation was reported and the number of events for the entire category and not only the PTs that met the cutoff for inclusion in the table.

2.7.4.2.1.2　死亡

本申請のデータカットオフ日時点（表 2.7.4-2 参照）で、死亡は 7 名報告された。いずれの事象も、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。表 2.7.4-45 にこれらの被験者の安全性の叙述へのリンクを示した。

本申請のデータカットオフ日以降、2002 試験で 2022 年 12 月 1 日までに報告された死亡例については、2.7.4.6.2 参照。

2.7.4.2.1.2.1　皮下投与製剤

エフガルチギモド PH20 SC を投与した gMG を有する被験者の死亡が 2 名報告され、いずれの事象も 2002 試験中に発現した：

- 腎癌の既往歴があるが、スクリーニング時に 3 年超再発の所見がなかった被験者 1 名が、重篤な有害事象である遠隔転移を伴う腎癌のため死亡した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Listing 16.2.4.3、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Listing 16.2.7.2）。
- COVID-19 のワクチン接種の有無が病歴として報告されていない被験者 1 名が、重篤な有害事象である COVID-19 及び呼吸不全により死亡した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Listing 16.2.7.2）。

2.7.4.2.1.2.2　静脈内投与製剤

エフガルチギモド IV を投与した gMG を有する被験者の死亡は 5 名報告された（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.1.1）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の叙述の被験者一覧を表 2.7.4-45 に示した。試験ごとの重篤な有害事象一覧は 2.7.6 に掲載した。

2.7.4.2.1.3.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.2.1.3.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験で、重篤な有害事象はエフガルチギモド PH20 SC 群で 8 名（14.5%）、エフガルチギモド IV 群では 4 名（7.3%）で報告された。エフガルチギモド PH20 SC 群で重篤な有害事象の発現割合が高かったのは、重症筋無力症の有害事象によるものであった。2001 試験の両群とも、ほとんどの重篤な有害事象は各 1 名（1.8%）で発現した。最も多く報告された（5%以上）重篤な有害事象は重症筋無力症であり、エフガルチギモド PH20 SC 群で 5 名（9.1%）、エフガルチギモド IV 群で 1 名（1.8%）に認められた（2.7.4.2.1.5.3）。いずれの重篤な有害事象も、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。

全体として、2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群で発現した重篤な有害事象の種類及び発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.3.1.2）。

2001 試験及び 2002 試験（IA1）で報告された重篤な有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-26 に示した。

2002 試験では、全体群で 17 名（10.4%）に重篤な有害事象が報告された。発現割合が最も高かった重篤な有害事象（2 名以上）は、重症筋無力症［6 名（3.7%）］、COVID-19［3 名（1.8%）］及び呼吸不全［2 名（1.2%）］であった。Grade 3 の重症筋無力症クリーゼの重篤な有害事象 1 件のみが、エフガルチギモド PH20 SC との因果関係を否定できないと判断された。

2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と、観察期間がより長期の 2002 試験の全体群とで、発現した重篤な有害事象の種類と発現割合は同様であった。2001 試験中、死亡例や COVID-19 の重篤な有害事象は報告されなかったが、2002 試験の長期観察期間に 2 名の被験者で死亡に至った有害事象が報告された。

2001 試験及び 2002 試験の重篤な有害事象に関する追加情報については、それぞれ、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.6 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.6 を参照。

表 2.7.4-26　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：重篤な有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		Antecedent study treatment assignment						Total (N=164)	
					SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)			
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 SAE	8 (14.5)	10	4 (7.3)	5	8 (15.7)	10	5 (10.4)	7	4 (6.2)	5	17 (10.4)	22
神経系障害	6 (10.9)	7	1 (1.8)	1	4 (7.8)	5	1 (2.1)	1	2 (3.1)	2	7 (4.3)	8
重症筋無力症	5 (9.1)	5	1 (1.8)	1	4 (7.8)	5	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	6 (3.7)	7
重症筋無力症クリーゼ	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
視神経炎	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
失神	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1	0	...	1 (2.0)	2	3 (6.3)	4	1 (1.5)	1	5 (3.0)	7
COVID-19	0	...	0	...	0	...	2 (4.2)	2	1 (1.5)	1	3 (1.8)	3
COVID-19 肺炎	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
感染性下痢	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
肺炎	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
蜂巣炎	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	3 (1.8)	3
呼吸不全	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.2)	2
呼吸困難	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	1	0	...	2 (3.9)	2	0	...	0	...	2 (1.2)	2
肋骨骨折	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
脊椎骨折	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
上腕骨骨折	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
筋骨格系および結合組織障害	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
背部痛	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1

System organ class Preferred term	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
					Antecedent study treatment assignment							
	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total (N=164)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
心臓障害	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
うっ血性心不全	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
一般・全身障害および投与部位の状態	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
胸痛	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
生殖系および乳房障害	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
精巣嚢胞	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.4; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.4
AE=adverse event; CSR=clinical study report; m=number of events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per treatment; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 SC in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

2.7.4.2.1.3.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験で報告された重篤な有害事象の概要については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.3.2.1 を参照。

1705 試験で報告された重篤な有害事象の詳細については、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.3.1 を参照。

2.7.4.2.1.3.1.3　1602 試験

1602 試験で重篤な有害事象の報告はなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.3.2.1）。

2.7.4.2.1.3.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1702 試験及び 1901 試験では、重篤な有害事象の報告はなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Table 12-1、5.3.3.1-1, ARGX 113 1901 CSR, 12.3）。1702 試験で認められた TEAE ではない結腸直腸癌の重篤な有害事象の叙述へのリンクは、表 2.7.4-45 に示した。

1907 試験では、2 件（3.7%）の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象は、エフガルチギモド IV 群の 2 名（7.4%）で報告され、エフガルチギモド PH20 SC 群では報告されなかった（表 2.7.4-10）。これらは、試験中止に至った貧血（重症度は高度）1 件及びミラー・フィッシャー症候群（重症度は中等度）1 件であった。いずれの重篤な有害事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、フォローアップ時には回復していた。

1907 試験で報告された重篤な有害事象の詳細については、5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.3.1.2 を参照。

2.7.4.2.1.3.3　安全性統合データセット

2.7.4.2.1.3.3.1　SC Pooling Block

SC PB で発現した重篤な有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-27 に示した。

全体群で 23 名（13.7%）に重篤な有害事象が報告された。被験者あたりのサイクル数が増えるに従って、全体群の重篤な有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差が生じることはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.3.1）。

全体で、2 名（1.2%）に死亡に至った有害事象が報告された（表 2.7.4-11）。死亡に至った有害事象はいずれも、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定された（2.7.4.2.1.2 参照）。これらの事象についての安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-45 に示した。

全体群の 1%以上で報告された重篤な有害事象は、重症筋無力症、COVID-19、呼吸困難及び呼吸不全であった（表 2.7.4-27）。重症筋無力症の重篤な有害事象について、Cycle 1 から Cycle 3 にかけて、サイクルごとの発現割合に減少傾向が確認された（2.7.4.2.1.5.3）。

治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、重症筋無力症［1 名（0.6%）］のみであった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.6）。

1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の eGFR 値カテゴリー別の要約については、2.7.4.5.1.6.2 を参照。

全体集団について、また、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別に、サイクル別及び全サイクル中の重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.3.1 に示した。

表 2.7.4-27　SC Pooling Block：重篤な有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)	
	n (%)	m
≥1 SAE	23 (13.7)	33
神経系障害	11 (6.5)	16
重症筋無力症	10 (6.0)	13
重症筋無力症クリーゼ	1 (0.6)	1
視神経炎	1 (0.6)	1
失神	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	6 (3.6)	8
COVID-19	3 (1.8)	3
蜂巣炎	1 (0.6)	1
COVID-19 肺炎	1 (0.6)	1
感染性下痢	1 (0.6)	1
肺炎	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.4)	4
呼吸困難	2 (1.2)	2
呼吸不全	2 (1.2)	2
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	3
上腕骨骨折	1 (0.6)	1
肋骨骨折	1 (0.6)	1
脊椎骨折	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1
背部痛	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.3.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

2.7.4.2.1.3.3.2　IV Pooling Block

IV PB のサイクル別及び全サイクル中の重篤な有害事象は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 で報告された重篤な有害事象と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.3.3）。

IV PB の重篤な有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-28 に示した。

重篤な有害事象は 38 名（23.2%）で報告された（表 2.7.4-28）。被験者あたりのサイクル数が増えるに従って、全エフガルチギモド群の重篤な有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差が生じることはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.3.1）。

死亡に至った有害事象が 5 名で報告された。死亡に至った有害事象はいずれも、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された。

全エフガルチギモド群で 3 名以上に報告された重篤な有害事象は重症筋無力症のみであり、8 名（4.9%）で発現した（表 2.7.4-28）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 名で報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.6）。このうち 1 名は、軽度の注入に伴う反応の重篤な有害事象を発現し、治験担当医師によりエフガルチギモドとの関連性は probably related と判断された（2.7.4.2.1.5.1.1）。他の 1 名は、血小板増加症の重篤な有害事象を発現し、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定できないと判断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、重篤な有害事象の PT は血小板増加症から骨髄増殖性新生物に変更され、治験担当医師により骨髄増殖性新生物とエフガルチギモド及び治験手順との因果関係が否定された。

重篤な有害事象の要約を、サイクル、SOC、及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.3.1 に示した。ベースラインの eGFR 値カテゴリー別の重篤な有害事象の SOC 及び PT 別の要約は 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.3.2 を参照。

表 2.7.4-28　IV Pooling Block：重篤な有害事象（SAF）

System organ class **Preferred term**	**Total efgartigimod (N=164)**	
	n (%)	**m**
≥1 SAE	38 (23.2)	56
神経系障害	11 (6.7)	12
重症筋無力症	8 (4.9)	8
重症筋無力症クリーゼ	2 (1.2)	2
大脳静脈洞血栓症	1 (0.6)	1
昏迷	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	9 (5.5)	11
COVID-19	2 (1.2)	2
COVID-19 肺炎	2 (1.2)	2
肺炎	2 (1.2)	2
赤痢	1 (0.6)	1
大腸菌性肺炎	1 (0.6)	1
シュードモナス性敗血症	1 (0.6)	1
敗血症性ショック	1 (0.6)	1
尿路感染	1 (0.6)	1

System organ class Preferred term	Total efgartigimod (N=164)	
	n (%)	m
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (3.7)	7
結腸腺癌	1 (0.6)	1
肺の悪性新生物	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う膵癌	1 (0.6)	1
前立腺癌	1 (0.6)	1
直腸腺癌	1 (0.6)	1
外陰部扁平上皮癌	1 (0.6)	1
子宮平滑筋腫	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.0)	5
急性呼吸不全	2 (1.2)	2
喘息	1 (0.6)	1
誤嚥性肺臓炎	1 (0.6)	1
肺塞栓症	1 (0.6)	1
心臓障害	4 (2.4)	5
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1
不整脈	1 (0.6)	1
心房細動	1 (0.6)	1
うっ血性心不全	1 (0.6)	1
心室内伝導障害	1 (0.6)	1
血液およびリンパ系障害	2 (1.2)	2
貧血	1 (0.6)	1
血小板増加症	1 (0.6)	1
胃腸障害	2 (1.2)	2
下痢	1 (0.6)	1
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.2)	2
注入に伴う反応	1 (0.6)	1
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	1
外科および内科処置	2 (1.2)	3
肩関節形成	1 (0.6)	1
脊髄除圧	1 (0.6)	1
脊椎手術	1 (0.6)	1
眼障害	1 (0.6)	1
網膜剥離	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1
死亡	1 (0.6)	1
臨床検査	1 (0.6)	1
SARS-CoV-2 検査陽性	1 (0.6)	1
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1
1 型糖尿病	1 (0.6)	1
精神障害	1 (0.6)	1
うつ病	1 (0.6)	1

System organ class Preferred term	Total efgartigimod (N=164)	
	n (%)	m
腎および尿路障害	1 (0.6)	1
膀胱頚部閉塞	1 (0.6)	1
血管障害	1 (0.6)	1
ショック	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.3.1
AE=adverse event; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　CTCAE Grade 3 以上の有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験では、CTCAE Grade 3 以上の有害事象はエフガルチギモド PH20 SC 群で 9 名（16.4%）、エフガルチギモド IV 群で 4 名（7.3%）に報告された。Grade 4 の有害事象は報告されておらず、試験中に死亡例は報告されなかった。エフガルチギモド PH20 SC 群で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かったのは、重症筋無力症の有害事象の発現に起因していた。両群ともに、最も重症度の高かった（Grade 3）PT の大部分はそれぞれ 1 名（1.8%）で報告された。最も発現割合が高かった（5%以上の被験者）高度（Grade 3）の有害事象は重症筋無力症であり、エフガルチギモド PH20 SC 群の 6 名（10.9%）で報告された（Grade 3 と報告された重症筋無力症のうち 1 件は、重篤な有害事象としては報告されなかった）（2.7.4.2.1.5.3）。

全体として、2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群で Grade 3 以上の有害事象の種類及び発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.3.1.6.2）。

Grade 3 以上の有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-29 に示した。

2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と、観察期間がより長期の 2002 試験の全体群とで、Grade 3 以上の有害事象の種類及び発現割合は同様であった。

2002 試験の全体群では、19 名（11.6%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた。被験者の 1%超に発現した Grade 3 以上の有害事象は、重症筋無力症［5 名（3.0%）］、COVID-19［4 名（2.4%）］、関節痛、背部痛、転倒及び呼吸不全［各 2 名（1.2%）］であった。

2001 試験及び 2002 試験の CTCAE Grade 3 以上の有害事象の詳細は、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.4 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.4 を参照。

表 2.7.4-29　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
					Antecedent study treatment assignment							
	EFG PH20 SC (N=55)		EFG IV (N=55)		SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total (N=164)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Grade 3 or higher AE	9 (16.4)	11	4 (7.3)	5	7 (13.7)	17	6 (12.5)	17	6 (9.2)	7	19 (11.6)	41
神経系障害	7 (12.7)	8	1 (1.8)	1	3 (5.9)	4	2 (4.2)	2	2 (3.1)	2	7 (4.3)	8
重症筋無力症	6 (10.9)	7	1 (1.8)	1	3 (5.9)	4	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	5 (3.0)	6
昏睡	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
重症筋無力症クリーゼ	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
失神	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	2 (3.9)	4	3 (6.3)	5	1 (1.5)	1	6 (3.7)	10
COVID-19	0	...	0	...	1 (2.0)	1	2 (4.2)	2	1 (1.5)	1	4 (2.4)	4
感染性下痢	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
限局性感染	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
腹膜炎	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
肺炎	0	...	1 (1.8)	1	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
敗血症	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
蜂巣炎	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	1	0	...	3 (5.9)	3	2 (4.2)	2	0	...	5 (3.0)	5
転倒	0	...	0	...	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	...	2 (1.2)	2
挫傷	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
脊椎骨折	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
血管アクセス機能不全	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
上腕骨骨折	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
筋骨格系および結合組織障害	0	...	0	...	1 (2.0)	3	1 (2.1)	1	2 (3.1)	2	4 (2.4)	6
関節痛	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	1 (1.5)	1	2 (1.2)	2
背部痛	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.2)	2

System organ class Preferred term	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
	EFG PH20 SC (N=55)		EFG IV (N=55)		Antecedent study treatment assignment						Total (N=164)	
					SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)			
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
四肢痛	0	...	0	...	1 (2.0)	2	0	...	0	...	1 (0.6)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	1	0	...	1 (2.0)	1	2 (4.2)	3	1 (1.5)	1	4 (2.4)	5
呼吸不全	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.2)	2
急性呼吸不全	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
呼吸困難	1 (1.8)	1	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
胸水症	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
心臓障害	0	...	1 (1.8)	1	0	...	1 (2.1)	2	0	...	1 (0.6)	2
心房細動	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
完全房室ブロック	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
うっ血性心不全	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
胃腸障害	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
横隔膜ヘルニア	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
臨床検査	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
リンパ球数減少	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
外科および内科処置	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
気管切開	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
血管障害	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
高血圧	0	...	0	...	1 (2.0)	1	0	...	0	...	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
胸痛	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
生殖系および乳房障害	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...
精巣嚢胞	0	...	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.6; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.6

AE=adverse event; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per treatment; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class n=number of participants for whom the observation was reported
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

1704 試験及び 1705 試験

1704 試験で報告された CTCAE Grade 3 以上の有害事象の概要については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.1.2 を参照。

1705 試験で報告された CTCAE Grade 3 以上の有害事象の詳細については、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.2.2.2 を参照。

1602 試験

1602 試験では、CTCAE Grade 3 以上の有害事象の報告はなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.1.2）。

2.7.4.2.1.4.1.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1907 試験で Grade 3 以上の有害事象が 1 名（1.9%）に報告された（5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 20）。Grade 3 の貧血がエフガルチギモド IV 群の 1 名（3.7%）に発現し、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象として報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された（2.7.4.2.1.3.2）。

1702 試験及び 1901 試験では、全ての有害事象は軽度又は中等度であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX 113-1702 CSR, 12.2.1 及び 12.2.3、5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.2.3.2）。

2.7.4.2.1.4.1.3　安全性統合データセット

SC Pooling Block

SC BP の CTCAE Grade 3 以上の有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-30 に示した。

Grade 3 以上の有害事象は、全体群で 26 名（15.5%）に発現した。全体群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、被験者あたりのサイクル数が増えるに従って増加することはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.4.1）。

全体群の 2%超で認められた Grade 3 以上の有害事象は、重症筋無力症及び COVID-19 であった（表 2.7.4-30）。

3 ヵ月ごとのデータの評価により、0～3 ヵ月以降、Grade 3 以上の有害事象の発現割合の減少が示された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.4.2）。

1 件以上の Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の eGFR 値カテゴリー別の要約は 2.7.4.5.1.6.2 を参照。

全体集団について、また、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別に、サイクル別及び全サイクル中の Grade 3 以上の有害事象を SOC 及び PT 別に示した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.4.1）。

表 2.7.4-30　SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）

System organ class **Preferred term**	**Total (N=168)**	
	n (%)	**m**
≥1 AE of CTCAE grade ≥3	26 (15.5)	53
神経系障害	12 (7.1)	17
重症筋無力症	10 (6.0)	14
昏睡	1 (0.6)	1
重症筋無力症クリーゼ	1 (0.6)	1
失神	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	7 (4.2)	11
COVID-19	4 (2.4)	4
蜂巣炎	1 (0.6)	1
感染性下痢	1 (0.6)	1
限局性感染	1 (0.6)	1
腹膜炎	1 (0.6)	1
肺炎	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1
敗血症	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.6)	6
転倒	2 (1.2)	2
挫傷	1 (0.6)	1
上腕骨骨折	1 (0.6)	1
脊椎骨折	1 (0.6)	1
血管アクセス機能不全	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.0)	6
呼吸困難	2 (1.2)	2
呼吸不全	2 (1.2)	2
急性呼吸不全	1 (0.6)	1
胸水症	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.4)	6
関節痛	2 (1.2)	2
背部痛	2 (1.2)	2
四肢痛	1 (0.6)	2
心臓障害	1 (0.6)	2
心房細動	1 (0.6)	1
完全房室ブロック	1 (0.6)	1
胃腸障害	1 (0.6)	1
横隔膜ヘルニア	1 (0.6)	1
臨床検査	1 (0.6)	1
リンパ球数減少	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	1 (0.6)	1
外科および内科処置	1 (0.6)	1
気管切開	1 (0.6)	1
血管障害	1 (0.6)	1

System organ class Preferred term	Total (N=168)	
	n (%)	m
高血圧	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.4.1
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

IV Pooling Block

IV PB でのサイクル別及び全サイクル中の CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 の結果と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.1.3）。

Grade 3 以上の有害事象が全エフガルチギモド群で 43 名（26.2%）に認められた。全エフガルチギモド群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、被験者あたりのサイクル数が増えるに従って、増加することはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.4.1）。

全エフガルチギモド群で 3 名以上に報告された Grade 3 以上の有害事象は、重症筋無力症［8 名（4.9%）］及び頭痛［3 名（1.8%）］であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.4.1）。

IV PB の全体集団で全サイクル中及び各サイクル中に報告された CTCAE Grade 3 以上の有害事象の要約を、SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.4.1 に示した。発現時期別（3 ヵ月ごと）の CTCAE Grade 3 以上の有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.4.2 に示した。Grade 3 以上の有害事象のベースラインの eGFR 値カテゴリー別、SOC 及び PT 別の要約は 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.4.3 を参照。

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象についての安全性叙述の被験者一覧を表 2.7.4-45 に示した。

2.7.4.2.1.4.2.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験及び 2002 試験で報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を表 2.7.4-31 に示した。

2001 試験では、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。エフガルチギモド PH20 SC 群で、投与中止に至った有害事象が 2 名（3.6%）に認められた。いずれの事象も治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。エフガルチギモド IV 群では、投与中止に至った事象は報告されなかった。

2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC 投与を永続的に中止した被験者は、安全性フォローアップ来院の完了後に試験も中止した。投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

合計 3 名の被験者が有害事象のため投与を中止した。IV 1705 群の被験者 1 名（0.6%）は Grade 4 の重症筋無力症クリーゼを発現した。その他の 2 名は、死亡に至った重篤な有害事象のため試験を中止した（2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.2）。

中止に至った有害事象の詳細については、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.7 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.7, Treatment and Study Discontinuations Attributed to AEs を参照。

表 2.7.4-31　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
					Antecedent study treatment assignment							
	EFG PH20 SC (N=55)		EFG IV (N=55)		SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total (N=164)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	2 (3.6)	2	0	...	0	...	1 (2.1)	1	2 (3.1)	3	3 (1.8)[a]	4
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
COVID-19	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	0	...	0	...	0	...	1 (2.1)	1	0	...	1 (0.6)	1
神経系障害	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
重症筋無力症クリーゼ	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
重症筋無力症	1 (1.8)	1	0	...	0	...	0	...	0	...	0	...
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1
呼吸不全	0	...	0	...	0	...	0	...	1 (1.5)	1	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.12; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.10
AE=adverse event; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per treatment; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 SC in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.
a) Two participants with fatal SAEs were included among the discontinued participants.

1704 試験及び 1705 試験

1704 試験中に発現した、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.3.1.3.1 を参照。

1705 試験中に発現した、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象の詳細については、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.1.3, TEAEs Leading to Discontinuation or Interruption に示した。

1602 試験

1602 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.2.2）。

2.7.4.2.1.4.2.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1907 試験では、試験の中止に至った有害事象が 3 名（5.6%）に認められ、その内訳はエフガルチギモド IV 群 2 名（7.4%）及びエフガルチギモド PH20 SC 群 1 名（3.7%）であった。中止に至った有害事象のうち 1 件は、エフガルチギモドとの因果関係が否定できないと判断された（エフガルチギモド PH20 SC 群の 1 名の注射部位反応）。投与中止に至った有害事象の要約を 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.3.1.3.1 及び Table 14.5.1.7 に示した。

1702 試験及び 1901 試験では、試験の中止に至った有害事象は報告されなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, Listing 16.2.7、5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Listing 16.2.7.2）。

2.7.4.2.1.4.2.3　安全性統合データセット

SC Pooling Block

SC PB の全体群で報告された、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-32 に示した。

投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は低かった。エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象は 5 名（3.0%）で認められた。Cycle 4 までに、サイクル数が増えるに従って、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象の発現割合が顕著に高くなることはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.8.1）。

被験者の 1%超に発現した投与中止に至った有害事象は COVID-19 のみであった。

1 件以上のエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象の eGFR 値カテゴリー別の概要は 2.7.4.5.1.6.2 を参照。

全体集団について、また、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別に、サイクル別及び全サイクル中のエフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に示した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.8.1）。

表 2.7.4-32　SC Pooling Block：エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)	
	n (%)	m
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	5 (3.0)	6
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	2
COVID-19	2 (1.2)	2
神経系障害	2 (1.2)	2
重症筋無力症	1 (0.6)	1
重症筋無力症クリーゼ	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1
呼吸不全	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.8.1
AE=adverse event; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

IV Pooling Block

IV PB でサイクル別及び全サイクル中に報告された、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 で報告された有害事象と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.2.3）。

全エフガルチギモド群で報告された、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-33 に示した。全エフガルチギモド群で、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象は 15 名（9.1%）に報告された。全エフガルチギモド群で、3 名以上で認められたエフガルチギモドの投与中止に至った有害事象は重症筋無力症のみであった。

全エフガルチギモド群で、被験者あたりのサイクル数が増えるに従って、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象の発現割合が増加することはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.8.1）。

エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象の要約をサイクル、SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.8.1 に示した。エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象のベースラインの eGFR 値カテゴリー別、SOC 及び PT 別の要約は 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.8.2 を参照。

表 2.7.4-33 IV Pooling Block：エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象（全エフガルチギモド群）（SAF）

System organ class Preferred term	Total efgartigimod (N=164)	
	n (%)	m
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	15 (9.1)	21
神経系障害	7 (4.3)	10
重症筋無力症	5 (3.0)	5
平衡障害	1 (0.6)	1
大脳静脈洞血栓症	1 (0.6)	1
顔面不全麻痺	1 (0.6)	1
頭痛	1 (0.6)	1
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.8)	3
結腸腺癌	1 (0.6)	1
肺の悪性新生物	1 (0.6)	1
直腸腺癌	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	2
COVID-19 肺炎	2 (1.2)	2
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1
血小板増加症	1 (0.6)	1
心臓障害	1 (0.6)	1
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1
胃腸障害	1 (0.6)	1
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1
筋肉痛	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1
発疹	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.8.1
AE=adverse event; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).

2.7.4.2.1.4.3 治験薬の休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.3.1 全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験では、治験薬の休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は低かった。エフガルチギモド PH20 SC 群で、非重篤な Grade 2 の治験薬の休薬に至った注射部位発疹が 1 名（1.8%）に認められた（本被験者は投与 1 回休薬）。治験担当医師はこの事象を、エフガ

ルチギモドとの因果関係が否定できないと判断した。エフガルチギモド IV 群では、休薬に至った事象は認められなかった。

2002 試験では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は低かった。全体群で、13 名（7.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象により治験薬を休薬した。これらの事象の大部分は、それぞれ 1 名（0.6%）で報告された。エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象で、最も発現割合が高かった有害事象は COVID-19 であり、5 名（3.0%）で報告された。

治験薬の休薬に至った有害事象の詳細については、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.7 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.7 を参照。

1704 試験及び 1705 試験

1704 試験中に発現した、治験薬の休薬に至った有害事象の概要については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.3.3.2 に示した。

1705 試験中に発現した、エフガルチギモドの休薬に至った有害事象の被験者一覧について、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Listing 16.2.7.5 に示した。

1602 試験

1602 試験で、治験薬の休薬に至った有害事象は報告されなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1602 CSR, Listing 16.2.5.1）。

2.7.4.2.1.4.3.2　安全性統合データセット

SC Pooling Block

エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、全体群で 14 名（8.3%）に認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.7）。Cycle 4 までの間に、サイクル数が増えるに従って、エフガルチギモドの休薬に至った有害事象の発現割合が顕著に増加することはなかった。（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.7）。

全体群の 1%以上で報告された、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、COVID-19［5 名（3.0%）］のみであった。

全体集団について、サイクル別及び全サイクル中にエフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象を SOC 及び PT 別に示した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.7）。

IV Pooling Block

IV PB でサイクル別及び全サイクル中に報告された、エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 で報告された有害事象と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.3.2 参照）。

全エフガルチギモド群でエフガルチギモドの休薬に至った有害事象は 24 名（14.6%）に認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.7）。被験者あたりのサイクル数が増えるに従って、全エフガルチギモド群でエフガルチギモドの休薬に至った有害事象の発現割合が高くなることはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.7）。

IV PB で 3 名以上に発現した、エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は、COVID-19［5 名（3.0%）］及び上咽頭炎［3 名（1.8%）］であった。

エフガルチギモドの休薬に至った有害事象の要約をSOC及びPT別に5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.7に示した。

2.7.4.2.1.4.4　特に注目すべき有害事象

エフガルチギモドはIgG濃度を一過性に減少させる作用機序を有することから、感染症リスクが増加する可能性がある。したがって、エフガルチギモドIVの第3相臨床試験及びエフガルチギモドPH20 SCの臨床試験では、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を特に注目すべき有害事象（AESI）と定義した。感染症の解析のため、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる全てのPTを検索した。

統合データセットに対するAESIの解析結果を記述した。1901試験、1907試験、1704試験、1705試験、2001試験及び2002試験（IA1）で発現したAESIについては、個々の試験CSRを参照：

- 1901試験：5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.2.3.6
- 1907試験：5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.3.1.3.2
- 1704試験：ウィフガート点滴静注400mg申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.3.1.3.3
- 1705試験：5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.1.3, Adverse Events of Special Interest
- 2001試験：5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.8
- 2002試験：5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.8

CTCAE Grade 3以上のAESI（並びに、重篤なAESI及び投与中止に至ったAESI）について、安全性の叙述を作成した（表2.7.4-45）。本申請のデータカットオフ日（2.7.4.2.2に記載）までに得られたデータに基づき、各被験者の叙述に検査来院日ごとの総IgGのベースラインからの変化率の一覧を示しており、AESIの発現日に最も近い検査来院日も特定可能である。

2.7.4.2.1.4.4.1　安全性統合データセット

SC Pooling Block

全体群で報告されたAESIの要約をSOC及びPT別に表2.7.4-34に示した。

全体群で、AESIは57名（33.9%）に報告された。PT別で発現割合が最も高かった（全体群の4%以上）AESIは、COVID-19、上咽頭炎及び上気道感染であった。これらの感染症の種類は、gMG患者が通常罹患しやすい感染症と違いはなかった（Kassardjian, 2020）。被験者あたりのサイクル数が多いほど、AESIの発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.1及びTable 14.3.1.1.9.6）。

全体群で、重篤なAESIは6名（3.6%）に報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.3.1）。重篤なAESIは、COVID-19が3名（1.8%）、蜂巣炎、COVID-19肺炎、感染性下痢、肺炎及びロタウイルス感染が各1名（0.6%）で報告された。重篤なAESIはいずれも、治験担当医師により、エフガルチギモドPH20 SCとの因果関係が否定された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.6）。

全体群のAESIの大部分がCTCAE Grade 1［26名（15.5%）］又はGrade 2［24名（14.3%）］であった。Grade 3以上のAESIは7名（4.2%）に11件が認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-

9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.6 及び Table 14.3.1.1.4.1）。Grade 3 以上の AESI は以下のとおりであった：

- Grade 3：5 名（3.0%）
  - COVID-19［3 名（1.8%）］、蜂巣炎、感染性下痢、限局性感染、敗血症、ロタウイルス感染及び腹膜炎［各 1 名（0.6%）］
- Grade 4：1 名（0.6%）
  - 肺炎［1 名（0.6%）］
- Grade 5：1 名（0.6%）
  - COVID-19［1 名（0.6%）］

全体群で、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された AESI は 8 名（4.8%）で報告され、3 名以上で報告された PT は上咽頭炎（3 名［1.8%］）のみであった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.5）。

SC PB 安全性データカットオフ日までのデータに基づき、全体群で報告された AESI の転帰は以下のとおりである（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.5）：

- 回復／消失：51 名（30.4%）
- 回復／消失したが後遺症あり：1 名（0.6%）
- 未回復／消失せず：1 名（0.6%）
- 死亡：1 名（0.6%）
- 欠測：3 名（1.8%）

全体群で、死亡に至った AESI は 1 名（0.6%）に報告された（COVID-19）。SC PB 安全性データカットオフ日までに AESI の肺炎及び腹膜炎［各 1 名（0.6%）］は未回復で、上咽頭炎及び COVID-19 は回復したが後遺症ありとなった［各 1 名（0.6%）］。AESI の転帰は、1 事象（PT）以上の転帰が欠測であった 3 名（1.8%）以外は全て報告された。転帰が得られていない 3 名で報告された事象は、癜風、消化管内細菌過剰増殖、胃腸炎及び COVID-19［各 1 名（0.6%）］であった。

エフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者で、日和見感染は報告されなかった［日和見感染の MedDRA SMQ（狭域）を使用］（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.1）。報告された感染症は、過去の感染症の再発［例、肝炎（型を問わない）の再活性化］ではなかった（表 2.7.4-34）。高度の免疫抑制時に発現が予想される種類の感染症は報告されなかった（表 2.7.4-34）。

3 ヵ月ごとのデータ評価の結果、AESI の発現割合は 0～3 ヵ月から 7～9 ヵ月まで一定で、10～12 ヵ月では発現割合が減少した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.2）。

最低 IgG 濃度に対する AESI の発現割合を評価した。全体群で、初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）に認められた AESI を、最低 IgG 濃度のカテゴリー（各被験者の全サイクル中の最低 IgG 濃度の四分位数）、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-35 に示した。最低 IgG 濃度カテゴリーと AESI の発現割合の間に明確な関連性は認められなかった。全体群での初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）の AESI の発現割合に、各最低 IgG 濃度カテゴリー間でわずかな違いが見られたが、臨床的に意味のあるものではなかった。

全体群の被験者で報告された AESI のベースライン時の併用 MG 治療薬カテゴリー、SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4-36 に示した。gMG 治療薬としての免疫抑制剤の併用（例、ステロイド、NSID、又はステロイド+NSID）は、一貫して感染症リスクに影響を与えていないと考えられる。

1 件以上の AESI を発現した被験者の eGFR 値カテゴリー別の要約については、2.7.4.5.1.6.2 を参照。

全体集団について、また、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別に、サイクル別及び全サイクル中の AESI を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.1 に示した。AESI の初回発現までの期間を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.10 に示した。

最低 IgG 濃度カテゴリー別の AESI の要約及び AESI の持続期間（日）の記述統計量は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.3 及び Table 14.3.1.1.11 を参照。

表 2.7.4-34　SC Pooling Block：AESI（全体群）（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)	
	n (%)	m
≥1 AESI[a]	57 (33.9)	91
感染症および寄生虫症	57 (33.9)	91
COVID-19	21 (12.5)	22
上咽頭炎	11 (6.5)	13
上気道感染	7 (4.2)	7
咽頭炎	4 (2.4)	4
気管支炎	3 (1.8)	4
胃腸炎	3 (1.8)	3
鼻炎	3 (1.8)	3
副鼻腔炎	3 (1.8)	3
尿路感染	3 (1.8)	5
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2)	2
肺炎	2 (1.2)	2
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)	2
急性副鼻腔炎	1 (0.6)	1
無症候性 COVID-19	1 (0.6)	1
蜂巣炎	1 (0.6)	1
COVID-19 肺炎	1 (0.6)	1
膀胱炎	1 (0.6)	1
感染性下痢	1 (0.6)	1
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.6)	1
消化管感染	1 (0.6)	1
感染	1 (0.6)	1
インフルエンザ	1 (0.6)	1
注射部位感染	1 (0.6)	1
限局性感染	1 (0.6)	1
鼻ヘルペス	1 (0.6)	1
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1
急性中耳炎	1 (0.6)	1
腹膜炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1
敗血症	1 (0.6)	1
癜風	1 (0.6)	1
腟感染	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.1
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*.

表 2.7.4-35　SC Pooling Block：初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）に認められた最低 IgG 濃度カテゴリー別の AESI（全体群）（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)									
	Nadir ≤P25 (N=40)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=39)		Nadir >P75 (N=39)		Missing (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[a] occurring during the first 56 days of any cycle	18 (45.0)	27	13 (33.3)	23	10 (25.6)	13	11 (28.2)	15	0	…
感染症および寄生虫症	18 (45.0)	27	13 (33.3)	23	10 (25.6)	13	11 (28.2)	15	0	…
COVID-19	6 (15.0)	6	2 (5.1)	2	4 (10.3)	4	5 (12.8)	6	0	…
上咽頭炎	4 (10.0)	4	2 (5.1)	4	1 (2.6)	1	2 (5.1)	2	0	…
胃腸炎	2 (5.0)	2	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…
咽頭炎	2 (5.0)	2	1 (2.6)	1	0	…	1 (2.6)	1	0	…
上気道感染	2 (5.0)	2	2 (5.1)	2	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	…
消化管内細菌過剰増殖	1 (2.5)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
消化管感染	1 (2.5)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
インフルエンザ	1 (2.5)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
限局性感染	1 (2.5)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
鼻ヘルペス	1 (2.5)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
肺炎	1 (2.5)	1	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…
鼻炎	1 (2.5)	1	2 (5.1)	2	0	…	0	…	0	…
副鼻腔炎	1 (2.5)	1	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	…	0	…
尿路感染	1 (2.5)	2	0	…	0	…	0	…	0	…
腟感染	1 (2.5)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
急性副鼻腔炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…
無症候性 COVID-19	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
気管支炎	0	…	1 (2.6)	1	1 (2.6)	2	0	…	0	…
蜂巣炎	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…
COVID-19 肺炎	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…
膀胱炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…

System organ class Preferred term	Total (N=168)									
	Nadir ≤P25 (N=40)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=39)		Nadir >P75 (N=39)		Missing (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
感染性下痢	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
ウイルス性胃腸炎	0	…	2 (5.1)	2	0	…	0	…	0	…
感染	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
口腔ヘルペス	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
腹膜炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…
ウイルス性気道感染	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
ロタウイルス感染	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
敗血症	0	…	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…
癜風	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
ウイルス性上気道感染	0	…	1 (2.6)	1	0	…	1 (2.6)	1	0	…

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.7
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; IgG=immunoglobulin gamma; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set per nadir IgG category; P25=25th percentile; P50=50th percentile; P75=75th percentile; PB=pooling block; PD=pharmacodynamic; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
Only AESIs that occurred during the first 56 days of any cycle are included.
Pharmacodynamic data (which determines the distribution of participants to quartile IgG categories) in this analysis are based on the SC PB PD data cutoff date, but AESI data are based on the SC PB safety data cutoff date (which allows consideration of all available AESI data).
Nadir IgG quartiles (mg/L): Nadir ≤P25 = 1040-1870; P25<Nadir≤P50 = 1871-2520; P50<Nadir≤P75 = 2521-3260; Nadir >P75 = 3261-9400
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*.

表 2.7.4-36　SC Pooling Block：ベースライン時の併用 MG 治療薬カテゴリー別 AESI（全体群）（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)							
	NSID only (N=21)		Steroids only (N=46)		NSID + steroids (N=65)		No NSID/steroids (N=36)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[a]	7 (33.3)	13	18 (39.1)	25	22 (33.8)	36	10 (27.8)	17
感染症および寄生虫症	7 (33.3)	13	18 (39.1)	25	22 (33.8)	36	10 (27.8)	17
COVID-19	2 (9.5)	2	10 (21.7)	10	4 (6.2)	4	5 (13.9)	6
蜂巣炎	1 (4.8)	1	0	…	0	…	0	…
COVID-19 肺炎	1 (4.8)	1	0	…	0	…	0	…
膀胱炎	1 (4.8)	1	0	…	0	…	0	…
ウイルス性胃腸炎	1 (4.8)	1	0	…	1 (1.5)	1	0	…
限局性感染	1 (4.8)	1	0	…	0	…	0	…
上咽頭炎	1 (4.8)	3	1 (2.2)	1	8 (12.3)	8	1 (2.8)	1
鼻炎	1 (4.8)	1	0	…	1 (1.5)	1	1 (2.8)	1
敗血症	1 (4.8)	1	0	…	0	…	0	…
上気道感染	1 (4.8)	1	1 (2.2)	1	4 (6.2)	4	1 (2.8)	1
急性副鼻腔炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.8)	1
無症候性 COVID-19	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
気管支炎	0	…	0	…	2 (3.1)	3	1 (2.8)	1
感染性下痢	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
胃腸炎	0	…	2 (4.3)	2	1 (1.5)	1	0	…
消化管内細菌過剰増殖	0	…	1 (2.2)	1	0	…	0	…
消化管感染	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
感染	0	…	0	…	0	…	1 (2.8)	1
インフルエンザ	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
注射部位感染	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
鼻ヘルペス	0	…	1 (2.2)	1	0	…	0	…
口腔ヘルペス	0	…	1 (2.2)	1	0	…	0	…
急性中耳炎	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
腹膜炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.8)	1

System organ class Preferred term	Total (N=168)							
	NSID only (N=21)		Steroids only (N=46)		NSID + steroids (N=65)		No NSID/steroids (N=36)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
咽頭炎	0	…	1 (2.2)	1	1 (1.5)	1	2 (5.6)	2
肺炎	0	…	1 (2.2)	1	0	…	1 (2.8)	1
ウイルス性気道感染	0	…	1 (2.2)	1	0	…	0	…
ロタウイルス感染	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
副鼻腔炎	0	…	0	…	2 (3.1)	2	1 (2.8)	1
癜風	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
尿路感染	0	…	3 (6.5)	5	0	…	0	…
腟感染	0	…	0	…	1 (1.5)	1	0	…
ウイルス性上気道感染	0	…	0	…	2 (3.1)	2	0	…

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.9.2
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per standard of care category; n=number of participants for whom the observation was reported; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*.

COVID-19 関連事象（SC PB）

COVID-19 感染に関連する事象を表 2.7.4-37 にまとめた。重篤、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った、又は Grade 3 以上の事象についての安全性叙述へのリンクを表 2.7.4-45 に示した。

SC PB データベースのカットオフ日までのデータに基づき、全体群で COVID-19 感染に関連する以下の PT が報告された（表 2.7.4-34）：

- COVID-19：21 名（12.5%）に 22 件
- COVID-19 肺炎：1 名（0.6%）に 1 件
- 無症候性 COVID-19：1 名（0.6%）に 1 件

COVID-19 感染に関連する有害事象は全て、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。

COVID-19 感染に関連する有害事象が発現する前の総 IgG 濃度の変化率と各事象の重篤度、重症度及び転帰などの有害事象特性との間に明らかな関連性は認められなかった。IgG 濃度は、COVID-19 感染に関連する有害事象の発現前に測定された直近の総 IgG 濃度（SC PB 安全性データカットオフ日時点のデータ）に基づいた（表 2.7.4-37）。

COVID-19 感染に関連する有害事象を検討した結果、エフガルチギモド PH20 SC 投与に関連した安全性上の問題は確認されなかった。

表 2.7.4-37　SC Pooling Block：COVID-19 関連有害事象（SAF）

Participant no.	Cycle number[a]	Preferred term	Seriousness (yes/no)	Outcome	Severity	Causality	Action concerning IMP	Onset day vs first IMP intake[a]/ Start of the cycle/ Last IMP intake before onset	Duration (days)	Total IgG[b]	
										Actual value (mg/L)	% Change[a]
SC 2001											
0010111140	1	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	Wit	3/3/3	17	7210	NA
0310001038	1	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	NA	42/42/21	6	3320	−65.0
0310001088	3	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	176/51/29	7	1910	−78.8
0320007008	6	COVID-19	No	Rec	Gr 3	Not	No	282/18/4	10	1620	−77.9
0320007032	4	Asymptomatic COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	229/45/24	11	3550	-66.8
0360013037	4	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	253/64/43	…	1920	−63.0
0480024062	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	Int	209/13/6	12	7530	−11.2
9950001115	2	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	185/40/19	17	6760	−1.7
9950002044	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	Int	77/7/7	72	10400	49.4
9950004145	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	NA	121/50/30	9	1200	−76.9
IV 2001											
0010110006	5	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	256/46/25	7	3250	−41.5
0010110078	2	COVID-19 pneumonia	Yes	Rec	Gr 2	Not	Int	60/5/5	6	6690	10.0
0340038113	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	Int	92/36/15	29	5420	−11.7
9950001131	2	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	73/22/2	6	9670	−15.9
9950001131	2	COVID-19	Yes	Recs	Gr 3	Not	NA	79/28/8	…	9670	−15.9
9950002045	2	COVID-19	Yes	…	Gr 3	Not	Int	186/81/60	>14	3380	−74.4
IV 1705											
BEL0001114	3	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	161/22/1	7	9870	−9.4
GEO0001113	3	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	223/63/42	…	6910	−14.2
GEO0001214	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	104/26/2	14	11400	1.8
GEO0002153	3	COVID-19	Yes	Fat	Gr 5	Not	Wit	241/69/48[c]	59	7080	−14.3

Participant no.	Cycle number[a]	Preferred term	Seriousness (yes/no)	Outcome	Severity	Causality	Action concerning IMP	Onset day vs first IMP intake[a]/ Start of the cycle/ Last IMP intake before onset	Duration (days)	Total IgG[b]	
										Actual value (mg/L)	% Change[a]
GEO0003106	1	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	Int	11/11/3	25	11000	NA
GEO0003127	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	NA	238/35/14	10	7190	−21.9
POL0005015	1	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	22/22/1	14	5130	NA
POL0005024	3	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	141/29/8	9	6110	−1.6

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Listings 16.2.5.1, 16.2.6.5, and 16.2.7.9; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Listings 16.2.7.11 and 16.2.5.1
AE=adverse event; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; Fat=fatal; Gr=grade; IgG=immunoglobulin gamma; IMP=investigational medicinal product; Int=drug interrupted; IV=intravenous(ly); NA=not applicable; No=dose not changed; Not=not related; PT=Preferred Term; Rec=recovered; Recs=recovered/resolved with sequelae; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); vs=versus; Wit=drug withdrawn
Note: SC 2001 refers to the participants who received efgartigimod PH20 SC in the antecedent study ARGX-113-2001 and are receiving it in extension study ARGX-113-2002. IV 2001 and IV 1705 refer to the participants who received efgartigimod IV in the antecedent study ARGX-113-2001 or ARGX-113-1705, respectively, and are receiving efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

a) The value was recalculated according to the participant start date in ARGX-113-2001, for participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2001 and had a COVID-19–relevant event in ARGX-113-2002.
b) Last available nonmissing total IgG value and percent change before the start of the COVID-19–relevant event.
c) The onset dates and duration were calculated based on the imputation rules in Module 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-ISS SAP, Section 4.1.2.

IV Pooling Block

IV PB のサイクル別及び全サイクル中の AESI は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 の結果と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.4.4.1 参照）。

全エフガルチギモド群で認められた AESI を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-38 に示した。AESI の初回発現までの期間を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.10 に示した。

全体で、全エフガルチギモド群の計 101 名（61.6%）に AESI が認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.1）。PT 別で、4%以上に発現した AESI は、上咽頭炎、尿路感染、COVID-19、上気道感染、気管支炎及び帯状疱疹であった。これらの感染症の種類は、gMG 患者が通常罹患しやすい感染症と違いはなかった（Kassardjian, 2020）。被験者あたりのサイクル数が多いほど、全エフガルチギモド群での AESI の発現割合や重症度が高くなったり、AESI の種類が異なることはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.1 及び Table 14.3.1.2.9.6）。

重篤な AESI は 9 名（5.5%）で報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.3.1）。被験者の 1%以上で報告された重篤な AESI は、COVID-19、COVID-19 肺炎及び肺炎であった。重篤な AESI はいずれも、治験担当医師により、エフガルチギモドとの因果関係は否定された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.6）。

全エフガルチギモド群で発現した AESI の大部分は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の AESI は、全エフガルチギモド群の 11 名（6.7%）で発現した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.6 及び Table 14.3.1.2.4.1）。

治験担当医師により、エフガルチギモドとの因果関係が否定できないと判断された AESI は、全エフガルチギモド群の被験者 15 名（9.1%）で報告された。2%以上に報告された PT は帯状疱疹［5 名（3.0%）］のみであった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.5）。

IV PB 安全性データカットオフ日までのデータに基づき、全エフガルチギモド群で報告された AESI の転帰は以下のとおりである（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.5）：

- 回復／消失：86 名（52.4%）
- 回復中／軽快中：6 名（3.7%）
- 未回復／消失せず：6 名（3.7%）
- 回復／消失したが後遺症あり：1 名（0.6%）
- 死亡：1 名（0.6%）

エフガルチギモド投与被験者で日和見感染は認められなかった［日和見感染の MedDRA SMQ（狭域）を使用］。報告された感染症は、過去の感染症の再発［例、肝炎（型を問わない）の再活性化］ではなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.1）。高度の免疫抑制時に発現が予期される種類の感染症は報告されなかった（表 2.7.4-38）。

最低 IgG 濃度に対する AESI の発現割合を評価するため、解析を実施した。全エフガルチギモド群で初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）に認められた AESI を、最低 IgG 濃度のカテゴリー（各被験者の全サイクル中の最低 IgG 濃度の四分位数）、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-39 に示した。最低 IgG 濃度カテゴリーと AESI の発現割合の間に明確な関連性は認

められなかった。全体群での初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）の AESI の発現割合に、各最低 IgG 濃度カテゴリー間でわずかに違いが見られたが、臨床的に意味のあるものではなかった。

全エフガルチギモド群の被験者で報告された AESI のベースライン時の併用 MG 治療薬カテゴリー、SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4-40 に示した。gMG 治療薬としての免疫抑制剤の併用（例、ステロイド、NSID、又はステロイド+NSID）は、感染症リスクに影響を与えていないと考えられる。

ベースラインの eGFR 値カテゴリー別の AESI の要約及び AESI の持続期間（日）の要約は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.4 及び Table 14.3.1.2.11 を参照。

表 2.7.4-38　IV Pooling Block：AESI（全エフガルチギモド群）（SAF）

System organ class **Preferred term**	**Total efgartigimod (N=164)**	
	n (%)	**m**
≥1 AESI[a]	101 (61.6)	229
感染症および寄生虫症	101 (61.6)	229
上咽頭炎	28 (17.1)	37
尿路感染	19 (11.6)	27
COVID-19	18 (11.0)	18
上気道感染	13 (7.9)	18
気管支炎	8 (4.9)	11
帯状疱疹	8 (4.9)	8
インフルエンザ	5 (3.0)	5
咽頭炎	5 (3.0)	5
口腔ヘルペス	4 (2.4)	5
耳感染	4 (2.4)	4
肺炎	4 (2.4)	4
気道感染	4 (2.4)	4
膀胱炎	3 (1.8)	4
胃腸炎	3 (1.8)	4
COVID-19 肺炎	3 (1.8)	3
歯肉炎	3 (1.8)	3
副鼻腔炎	3 (1.8)	3
皮膚感染	2 (1.2)	4
無症候性細菌尿	2 (1.2)	2
結膜炎	2 (1.2)	2
真菌感染	2 (1.2)	2
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2)	2
麦粒腫	2 (1.2)	2
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.2)	2
癜風	2 (1.2)	2
扁桃炎	2 (1.2)	2
気管炎	2 (1.2)	2
ウイルス感染	2 (1.2)	2

System organ class Preferred term	Total efgartigimod (N=164)	
	n (%)	m
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)	2
外陰腟真菌感染	2 (1.2)	2
カンジダ感染	1 (0.6)	2
乳腺炎	1 (0.6)	2
急性副鼻腔炎	1 (0.6)	1
細菌感染	1 (0.6)	1
細菌尿	1 (0.6)	1
体部白癬	1 (0.6)	1
乳房膿瘍	1 (0.6)	1
カンジダ性子宮頚管炎	1 (0.6)	1
子宮頚管炎	1 (0.6)	1
コロナウイルス感染	1 (0.6)	1
赤痢	1 (0.6)	1
精巣上体炎	1 (0.6)	1
眼感染	1 (0.6)	1
皮膚真菌感染	1 (0.6)	1
消化器カンジダ症	1 (0.6)	1
ヘリコバクター感染	1 (0.6)	1
咽喉頭炎	1 (0.6)	1
医療機器使用部位膿瘍	1 (0.6)	1
爪床感染	1 (0.6)	1
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1
中咽頭カンジダ症	1 (0.6)	1
中耳炎	1 (0.6)	1
歯周炎	1 (0.6)	1
大腸菌性肺炎	1 (0.6)	1
シュードモナス性敗血症	1 (0.6)	1
慢性腎盂腎炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1
鼻炎	1 (0.6)	1
ロタウイルス感染	1 (0.6)	1
卵管卵巣炎	1 (0.6)	1
敗血症性ショック	1 (0.6)	1
唾液腺炎	1 (0.6)	1
皮下組織膿瘍	1 (0.6)	1
ウイルス性咽頭炎	1 (0.6)	1
ウイルス性気管炎	1 (0.6)	1
外陰部腟カンジダ症	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.1
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; m=number of events; IV=intravenous(ly); MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*.

表 2.7.4-39　IV Pooling Block：初回投与から 56 日間（サイクルを問わない）に認められた最低 IgG 濃度カテゴリー別の AESI（全エフガルチギモド群）（SAF）

System organ class Preferred term	Total efgartigimod									
	Nadir ≤P25 (N=43)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=40)		Nadir >P75 (N=40)		Missing (N=2)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[a] occurring during the first 56 days of any cycle	23 (53.5)	44	26 (66.7)	53	21 (52.5)	38	18 (45.0)	36	0	…
感染症および寄生虫症	23 (53.5)	44	26 (66.7)	53	21 (52.5)	38	18 (45.0)	36	0	…
上咽頭炎	7 (16.3)	9	5 (12.8)	5	6 (15.0)	7	6 (15.0)	9	0	…
上気道感染	4 (9.3)	6	2 (5.1)	2	5 (12.5)	6	0	…	0	…
尿路感染	3 (7.0)	4	6 (15.4)	9	2 (5.0)	3	4 (10.0)	4	0	…
COVID-19	2 (4.7)	2	4 (10.3)	4	4 (10.0)	4	2 (5.0)	2	0	…
膀胱炎	2 (4.7)	3	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
帯状疱疹	2 (4.7)	2	2 (5.1)	2	0	…	2 (5.0)	2	0	…
咽頭炎	2 (4.7)	2	0	…	2 (5.0)	2	1 (2.5)	1	0	…
肺炎	2 (4.7)	2	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…
気管支炎	1 (2.3)	1	4 (10.3)	5	0	…	2 (5.0)	3	0	…
カンジダ性子宮頚管炎	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
麦粒腫	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
インフルエンザ	1 (2.3)	1	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
爪床感染	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
口腔ヘルペス	1 (2.3)	1	1 (2.6)	1	1 (2.5)	1	0	…	0	…
シュードモナス性敗血症	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
慢性腎盂腎炎	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
鼻炎	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
皮膚感染	1 (2.3)	2	0	…	0	…	0	…	0	…
扁桃炎	1 (2.3)	1	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
ウイルス性咽頭炎	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…
外陰腟真菌感染	1 (2.3)	1	0	…	0	…	0	…	0	…

System organ class Preferred term	Total efgartigimod									
	Nadir ≤P25 (N=43)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=40)		Nadir >P75 (N=40)		Missing (N=2)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
細菌感染	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
細菌尿	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
体部白癬	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
乳房膿瘍	0	…	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…
子宮頚管炎	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
結膜炎	0	…	2 (5.1)	2	0	…	0	…	0	…
コロナウイルス感染	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
COVID-19 肺炎	0	…	1 (2.6)	1	2 (5.0)	2	0	…	0	…
赤痢	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
耳感染	0	…	2 (5.1)	2	0	…	2 (5.0)	2	0	…
精巣上体炎	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
眼感染	0	…	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…
真菌感染	0	…	1 (2.6)	1	1 (2.5)	1	0	…	0	…
胃腸炎	0	…	1 (2.6)	1	0	…	2 (5.0)	3	0	…
ウイルス性胃腸炎	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
消化器カンジダ症	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
歯肉炎	0	…	2 (5.1)	2	0	…	0	…	0	…
咽喉頭炎	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
乳腺炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.5)	2	0	…
医療機器使用部位膿瘍	0	…	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…
口腔カンジダ症	0	…	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…
中耳炎	0	…	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…
歯周炎	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
レンサ球菌性咽頭炎	0	…	2 (5.1)	2	0	…	0	…	0	…
気道感染	0	…	1 (2.6)	1	2 (5.0)	2	0	…	0	…
ウイルス性気道感染	0	…	1 (2.6)	1	0	…	0	…	0	…
副鼻腔炎	0	…	1 (2.6)	1	0	…	1 (2.5)	1	0	…

System organ class Preferred term	Total efgartigimod									
	Nadir ≤P25 (N=43)		P25<Nadir≤P50 (N=39)		P50<Nadir≤P75 (N=40)		Nadir >P75 (N=40)		Missing (N=2)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
皮下組織膿瘍	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
癜風	0	…	1 (2.6)	1	1 (2.5)	1	0	…	0	…
ウイルス感染	0	…	1 (2.6)	1	1 (2.5)	1	0	…	0	…
ウイルス性気管炎	0	…	0	…	1 (2.5)	1	0	…	0	…
ウイルス性上気道感染	0	…	0	…	1 (2.5)	1	1 (2.5)	1	0	…

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.7
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; IgG=immunoglobulin gamma; IV=intravenous(ly); m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per nadir IgG category; n=number of participants for whom the observation was reported; P25=25th percentile; P50=50th percentile; P75=75th percentile; PB=pooling block; PD=pharmacodynamic; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
Only AESIs that occurred during the first 56 days of any cycle are included.
Pharmacodynamic data (which determines the distribution of participants to quartile IgG categories) in this analysis are based on the IV PB PD data cutoff date, but AESI data are based on the IV PB safety data cutoff date (which allows consideration of all available AESI data).
Nadir IgG quartiles (mg/L): Nadir ≤P25 = 838-1990; P25<Nadir≤P50 = 1991-2490; P50<Nadir≤P75 = 2491-3170; Nadir >P75 = 3171-6860
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*.

表 2.7.4-40　IV Pooling Block：ベースライン時の併用 MG 治療薬カテゴリー別 AESI（全エフガルチギモド群）（SAF）

System organ class Preferred term	Total efgartigimod							
	NSID (N=14)		Steroids (N=36)		ST + NSID (N=89)		No ST/NSID (N=25)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI[a]	9 (64.3)	26	21 (58.3)	44	55 (61.8)	131	16 (64.0)	28
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	26	21 (58.3)	44	55 (61.8)	131	16 (64.0)	28
帯状疱疹	3 (21.4)	3	0	…	5 (5.6)	5	0	…
上咽頭炎	2 (14.3)	4	5 (13.9)	7	14 (15.7)	18	7 (28.0)	8
副鼻腔炎	2 (14.3)	2	0	…	1 (1.1)	1	0	…
急性副鼻腔炎	1 (7.1)	1	0	…	0	…	0	…
乳房膿瘍	1 (7.1)	1	0	…	0	…	0	…
COVID-19	1 (7.1)	1	6 (16.7)	6	8 (9.0)	8	3 (12.0)	3
耳感染	1 (7.1)	1	0	…	2 (2.2)	2	1 (4.0)	1
胃腸炎	1 (7.1)	2	0	…	2 (2.2)	2	0	…
歯肉炎	1 (7.1)	1	0	…	2 (2.2)	2	0	…
乳腺炎	1 (7.1)	2	0	…	0	…	0	…
口腔ヘルペス	1 (7.1)	1	0	…	3 (3.4)	4	0	…
皮下組織膿瘍	1 (7.1)	1	0	…	0	…	0	…
上気道感染	1 (7.1)	2	2 (5.6)	2	7 (7.9)	10	3 (12.0)	4
尿路感染	1 (7.1)	3	4 (11.1)	6	10 (11.2)	13	4 (16.0)	5
外陰腟真菌感染	1 (7.1)	1	0	…	1 (1.1)	1	0	…
無症候性細菌尿	0	…	1 (2.8)	1	1 (1.1)	1	0	…
細菌感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
細菌尿	0	…	1 (2.8)	1	0	…	0	…
体部白癬	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
気管支炎	0	…	2 (5.6)	3	5 (5.6)	7	1 (4.0)	1
カンジダ性子宮頚管炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
カンジダ感染	0	…	0	…	1 (1.1)	2	0	…
子宮頚管炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
結膜炎	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…

System organ class Preferred term	Total efgartigimod							
	NSID (N=14)		Steroids (N=36)		ST + NSID (N=89)		No ST/NSID (N=25)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
コロナウイルス感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
COVID-19 肺炎	0	…	0	…	3 (3.4)	3	0	…
膀胱炎	0	…	1 (2.8)	2	2 (2.2)	2	0	…
赤痢	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
精巣上体炎	0	…	1 (2.8)	1	0	…	0	…
眼感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
真菌感染	0	…	2 (5.6)	2	0	…	0	…
皮膚真菌感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
ウイルス性胃腸炎	0	…	1 (2.8)	1	0	…	1 (4.0)	1
消化器カンジダ症	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
ヘリコバクター感染	0	…	1 (2.8)	1	0	…	0	…
麦粒腫	0	…	1 (2.8)	1	1 (1.1)	1	0	…
インフルエンザ	0	…	1 (2.8)	1	3 (3.4)	3	1 (4.0)	1
咽喉頭炎	0	…	0	…	0	…	1 (4.0)	1
医療機器使用部位膿瘍	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
爪床感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
口腔カンジダ症	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
中咽頭カンジダ症	0	…	1 (2.8)	1	0	…	0	…
中耳炎	0	…	0	…	0	…	1 (4.0)	1
歯周炎	0	…	1 (2.8)	1	0	…	0	…
咽頭炎	0	…	1 (2.8)	1	3 (3.4)	3	1 (4.0)	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…
肺炎	0	…	1 (2.8)	1	3 (3.4)	3	0	…
大腸菌性肺炎	0	…	0	…	0	…	1 (4.0)	1
シュードモナス性敗血症	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
慢性腎盂腎炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
気道感染	0	…	0	…	4 (4.5)	4	0	…

System organ class Preferred term	Total efgartigimod							
	NSID (N=14)		Steroids (N=36)		ST + NSID (N=89)		No ST/NSID (N=25)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
ウイルス性気道感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
鼻炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
ロタウイルス感染	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
卵管卵巣炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
敗血症性ショック	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
唾液腺炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
皮膚感染	0	…	1 (2.8)	2	1 (1.1)	2	0	…
癜風	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…
扁桃炎	0	…	1 (2.8)	1	1 (1.1)	1	0	…
気管炎	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…
ウイルス感染	0	…	1 (2.8)	1	1 (1.1)	1	0	…
ウイルス性咽頭炎	0	…	1 (2.8)	1	0	…	0	…
ウイルス性気管炎	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…
ウイルス性上気道感染	0	…	0	…	2 (2.2)	2	0	…
外陰部腟カンジダ症	0	…	0	…	1 (1.1)	1	0	…

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.2
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; m=number of events; IV=intravenous(ly); MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set per standard of care category; n=number of participants for whom the observation was reported; NSID=nonsteroidal immunosuppressive drug; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; ST=steroids
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*.

COVID-19 関連事象（IV PB）

COVID-19 感染に関連する事象を表 2.7.4-41 にまとめた。重篤、エフガルチギモド IV の投与中止に至った、又は Grade 3 以上の事象についての安全性叙述へのリンクを表 2.7.4-45 に示した。

全エフガルチギモド群で COVID-19 感染に関連する以下の PT が発現した（表 2.7.4-38 及び 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1）：

- COVID-19：18 名（11.0%）に 18 件
- COVID-19 肺炎：3 名（1.8%）に 3 件
- SARS-COV-2 検査陽性：1 名（0.6%）に 1 件
- コロナウイルス感染：1 名（0.6%）に 1 件
- SARS-CoV-2 曝露：1 名（0.6%）に 1 件

COVID-19 感染に関連する有害事象は全て、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。

COVID-19 感染に関連する有害事象が発現する前の総 IgG 濃度の変化率と各事象の重篤度、重症度及び転帰などの有害事象特性との間に明らかな関連性は認められなかった。IgG 濃度は、COVID-19 感染に関連する事象の発現前に測定された直近の総 IgG 濃度（IV PB 安全性データカットオフ日時点のデータ）に基づいた（表 2.7.4-41）。

COVID-19 感染に関連する有害事象を検討した結果、エフガルチギモド IV 投与に伴う安全性上の問題は確認されなかった。

表 2.7.4-41　IV Pooling Block：COVID-19 関連有害事象（SAF）

Participant No.	Cycle number	Preferred term	Seriousness (Yes/No)	Outcome	Severity	Causality	Action concerning IMP	Onset day vs first IMP intake/ Start of the cycle/ Last IMP intake before onset	Duration (days)	Total IgG[a]	
										Actual value (mg/L)	% Change
CZE0004161	10	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	545/34/13	11	5240	−16.3
CZE0005060	6	COVID-19 pneumonia	Yes	NRec[b]	Gr 5	Unl	Wit	485/56/35	35	5850	−29.1
CZE0005080	9	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	Int	566/8/8	16	10300	−23.7
ITA0003033	6	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	983/91/70	24	5760	−11.1
POL0001050	7	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	Int	627/4/4	19	5600	13.1
POL0006042	9	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Unl	No	659/99/78	16	9570	13.4
POL0007180	7	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	425/19/5	11	5520	−44.4
RUS0002156	9	Coronavirus infection	No	Rec	Gr 2	Unl	No	483/27/7	24	3120	−62.9
RUS0002175	4	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	770/567/567	35	8380	32.8
SRB0001129	4	COVID-19	Yes	Rec	Gr 3	Not	Int	266/51/1	16	7590	2.8
USA0001022	12	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	1E3/26/7	9	10200	15.6
USA0007167	10	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	502/12/5	17	7740	−16.5
USA0009111	6	COVID-19 pneumonia	Yes	Rec	Gr 4	Unl	Wit	323/43/22	19	3110	−61.1
USA0014098	12	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	906/85/64	16	9410	18.1
USA0019054	2	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	923/166/145	11	9030	−17.9
DNK0001062	17	COVID-19	No	…	Gr 1	Not	No	833/21/7	>1	5300	−5.4
GEO0002094	4	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	No	331/38/17	40	3010	−45
GEO0003088	4	COVID-19	Yes	Rec	Gr 2	Not	NA	474/24/3	13	8930	−5.6
SRB0001134	1	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	No	281/281/260	17	5990	11.1
SRB0001141	12	COVID-19	No	Rec	Gr 1	Not	Int	724/10/10	9	5000	3.5
SRB0001146	13	COVID-19	No	Rec	Gr 2	Not	Int	617/22/1	17	5600	−11.8

Participant No.	Cycle number	Preferred term	Seriousness (Yes/No)	Outcome	Severity	Causality	Action concerning IMP	Onset day vs first IMP intake/ Start of the cycle/ Last IMP intake before onset	Duration (days)	Total IgG[a]	
										Actual value (mg/L)	% Change
SRB0001146	13	COVID-19 pneumonia	No	Rec	Gr 2	Not	No	622/27/6	12	5600	−11.8
USA0006068	9	SARS-CoV-2 test positive	Yes	Rec	Gr 3	Not	No	486/31/11	13	3530	−33.1
USA0006069	6	Exposure to SARS-CoV-2	No	Rec	Gr 1	Not	No	298/12/4	1	2580	−68.7

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Listing 16.2.7.1

AE=adverse event; Gr=grade; IgG=immunoglobulin gamma; IMP=investigational medicinal product; Int=drug interrupted; IV=intravenous(ly); NA=not applicable; No=dose not changed; Not=not related; NRec=not recovered; PT=Preferred Term; Rec=recovered; Unl=unlikely related; vs=versus; Wit=drug withdrawn

a) Last available nonmissing total IgG value and percent change before the start of the COVID-related event.

b) For this participant, the event Septic shock had an outcome of fatal (Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Listing 16.2.7.3).

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　MedDRA SMQ に基づく Injection- and Infusion-Related Reactions

全ての蛋白製剤には、免疫反応を誘発する可能性があり、発疹、蕁麻疹、血管浮腫、血清病及びアナフィラキシー様反応又はアナフィラキシー反応などの過敏症又はアレルギー反応を発現することがある。他の皮下投与製剤や静脈内投与製剤と同様、エフガルチギモドも投与中、又は投与後 48 時間以内に injection- or infusion-related reaction（IRR）が発現する可能性がある。

IRR は、SMQ（広域検索）で「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出（埋込み部位を除く）」に含まれる、投与後 48 時間以内、又は投与開始時間が不明の場合は 2 日以内に発現した事象と定義した。なお、過敏症に関する SMQ には、局所性 ISR に関する特定の PT が含まれるため（2.7.4.2.1.5.2）、局所性 ISR に関する PT を除外して過敏症の解析を行った。

統合データセットに対する IRR の解析結果を記述する。2001 試験、2002 試験（IA1）、1704 試験及び 1705 試験で発現した IRR の解析結果を個々の試験 CSR に示した：

- 2001 試験：5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.9
- 2002 試験：5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.9
- 1704 試験：ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.3.1.3.4 及び 12.3.3.4
- 1705 試験：5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.1.3

2.7.4.2.1.5.1.1　安全性統合データセット

SC Pooling Block

エフガルチギモド投与後 48 時間までに報告された IRR を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-42 に示した。

全体群で、IRR が 65 名（38.7%）に報告された。これらの被験者で IRR と局所性 ISR で重複した PT について検討した結果、局所性 ISR が 65 名中 46 名に認められ、注射部位に関連しないその他の事象が 19 名に認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.4.4.3）。したがって、大部分の IRR は、局所性 ISR であった。IRR はいずれも CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な事象の報告はなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.12.3 及び Table 14.3.1.1.13）。また、投与の中止に至った IRR はなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.8.1）。

アナフィラキシー反応や高度の過敏症は発現しなかった。局所性 ISR を除くと、過敏症に関連する可能性のある有害事象として、そう痒症［4 名（2.4%）］、呼吸困難、浮腫、皮膚炎及びアトピー性皮膚炎［各 2 名（1.2%）］が報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.12.1）。

最も発現割合が高かった（全体群の 5%以上）IRR は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位発疹及び注射部位腫脹であった。

SC PB 安全性データカットオフ日までに入手した、IRR の転帰は以下のとおりである：

- 回復／消失：61 名（36.3%）
- 未回復／消失せず：2 名（1.2%）
- 回復／消失したが後遺症あり：1 名（0.6%）
- 欠測：1 名（0.6%）

転帰が「未回復／消失せず」であった IRR は、注射部位蕁麻疹、紅斑及びそう痒症［各 1 名（0.6%）］、転帰が「回復したが後遺症あり」は注射部位紅斑［1 名（0.6%）］、転帰が「欠測」は眼瞼浮腫、呼吸困難及び浮腫［各 1 名（0.6%）］であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.12.2）。

全体集団でサイクル別及び全サイクル中に報告された IRR の要約を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.12.1 に示した。

表 2.7.4-42　SC Pooling Block：エフガルチギモド投与 48 時間以内の IRR（SAF）

System organ class **Preferred term**	**Total (N=168)**	
	n (%)	**m**
≥1 Injection-related reaction[a]	65 (38.7)	259
一般・全身障害および投与部位の状態	59 (35.1)	242
注射部位紅斑	41 (24.4)	142
注射部位疼痛	13 (7.7)	28
注射部位発疹	11 (6.5)	17
注射部位腫脹	9 (5.4)	21
注射部位浮腫	4 (2.4)	16
注射部位腫瘤	3 (1.8)	4
注射部位蕁麻疹	3 (1.8)	4
注射部位炎症	2 (1.2)	4
浮腫	2 (1.2)	2
投与部位疼痛	1 (0.6)	1
注入部位発疹 [b]	1 (0.6)	1
注射部位硬結	1 (0.6)	1
末梢腫脹	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	11 (6.5)	12
そう痒症	4 (2.4)	4
皮膚炎	2 (1.2)	2
アトピー性皮膚炎	2 (1.2)	2
口周囲腫脹	1 (0.6)	1
紅斑	1 (0.6)	1
発疹	1 (0.6)	1
斑状皮疹	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8)	3
呼吸困難	2 (1.2)	2
咳嗽	1 (0.6)	1
眼障害	1 (0.6)	1
眼瞼浮腫	1 (0.6)	1
胃腸障害	1 (0.6)	1
口腔腫脹	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.12.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set; PT=Preferred Term; SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.
a) Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.
b) The PT term of Infusion site rash will be corrected to Injection site rash in a subsequent database update.

IV Pooling Block

IV PB で全サイクル中に報告された IRR は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 の報告と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.1.5.1.1）。

IV PB の IRR を、サイクル、SOC 及び PT 別に示した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.12.1）。

全エフガルチギモド群で、IRR が 18 名（11.0%）に報告され（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.12.1）、重篤な IRR（PT：注入に伴う反応）が 1 名（0.6%）に報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.13）。CTCAE Grade 3 以上の IRR の報告はなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.12.3）。重篤な IRR を発現した被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-45 に示した。

アナフィラキシー反応や高度の過敏症は発現しなかった。局所性 ISR を除くと、過敏症に関連する可能性のある有害事象として、発疹［4 名（2.4%）］、咳嗽及び斑状丘疹状皮疹［各 2 名（1.2%）］が報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.12.1）。

転帰が報告された IRR を発現した被験者は、いずれも IV PB 安全性データカットオフ日までに回復していた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.12.2）。

2.7.4.2.1.5.2　MedDRA 高位語（HLT）に基づく局所性 Injection Site Reactions

IRR の解析に加えて、発現時期を問わず、エフガルチギモド PH20 SC 投与後に発現した MedDRA HLT「注射部位反応（Injection Site Reactions）」に分類される全ての有害事象について SOC 及び PT 別の解析を行った。2.7.4.2.1.5.1 で述べたように、局所性 ISR の PT と前出の IRR の SMQ の PT には重複がある。

2001 試験及び 2002 試験（IA1）の ISR の解析の結果を、それぞれの試験の CSR に記載した：

- 2001 試験：5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.9
- 2002 試験：5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.9

最初にエフガルチギモド IV の投与を受け、エフガルチギモド PH20 SC 投与に切り替えた被験者の詳細について、2.7.4.5.2.3 に記載した。

2.7.4.2.1.5.2.1　安全性統合データセット

SC Pooling Block

局所性 ISR を MedDRA SOC 及び PT 別に表 2.7.4-43 に示し、1 件以上の局所性 ISR を発現した被験者の概要を全サイクル及びサイクル別に表 2.7.4-44 に示した。

局所性 ISR は、全体群の 74 名（44.0%）で報告された。局所性 ISR の発現割合は、サイクルごとに減少した。局所性 ISR の発現割合は、Cycle 1 で最も高く（36.3%）、Cycle 2、3、4 及び 5 でそれぞれ 20.1%、15.4%、12.5%及び 7.9%と減少した（表 2.7.4-44）。

発現割合が最も高かった（全体群の 5%以上）局所性 ISR は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位内出血及び注射部位腫脹であった（表 2.7.4-43）。

重篤な局所性 ISR は報告されず、局所性 ISR は全て CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.14 及び Table 14.3.1.1.15.3）。注射部位壊死及び注射部位潰瘍は報告されなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.1）。

局所性 ISR が認められた 74 名を解析した結果、注射部位紅斑の有害事象が 45 名に認められた。また、74 名中 62 名で Grade 1 の事象、12 名で Grade 2 の事象が報告された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.3）。Grade 2 の局所性 ISR は、注射部位紅斑（6 名）、注射部位発疹（3 名）、注射部位内出血及び注射部位そう痒感（各 2 名）、注射部位炎症、注射部位浮腫及び注射部位反応（各 1 名）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.3）。

治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された局所性 ISR は 71 名に認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.14）。

投与後 24 時間以内に局所性 ISR を発現した被験者は 58 名であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.4）。

大部分の被験者（74 名中 71 名）で、局所性 ISR は回復した。2 名の局所性 ISR は、［注射部位発疹及び注射部位蕁麻疹（各 1 名）］で回復せず、1 名の局所性 ISR（注射部位紅斑）は回復したが後遺症ありであった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.2）。

局所性 ISR が認められた被験者のほとんどで、事象は 1 サイクルのみで発現した（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.18）。4 サイクル以上を開始した 80 名の被験者コホートで、局所性 ISR が 32 名に認められ、48 名では認められなかった。局所性 ISR が認められた被験者 32 名のうち、18 名（56.3%）では 1 サイクルのみ、5 名（15.6%）では 2 サイクル、4 名（12.5%）では 3 サイクルで局所性 ISR が認められ、4 サイクル全てで局所性 ISR が認められたのは 5 名（15.6%）であった。

63 名の被験者では、局所性 ISR に対する治療は不要であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.5）。

エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った局所性 ISR は 2 名で報告され、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った局所性 ISR は報告されなかった。

事前に規定した ISR の解析に加えて、ベースラインの体重カテゴリー（50 kg 未満、50 kg 以上 75 kg 未満、75 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上 125 kg 未満、及び 125 kg 以上）、年齢（55 歳以下及び 55 歳超）、及び男女の部分集団別に ISR について事後解析を実施した。全体群の局所性 ISR を評価した結果、年齢又はベースラインの体重カテゴリーによる臨床的に意味のある差は確認されなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.4.1.1 及び Table 14.4.1.3）。局所性 ISR は、男性被験者 21 名（35.6%）及び女性被験者 53 名（48.6%）で報告されたが（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.4.1.1）、被験者数が少ないことを考慮すると、結論を導くためにはさらにデータが必要である。

サイクル別及び全サイクル中に報告された局所性 ISR、並びに、一定のサイクル数以上を開始した被験者コホート別、サイクル別及び全サイクル中の局所性 ISR の概要を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.14 に示した。全体集団について、サイクル別及び全サイクル中に報告された局所性 ISR の SOC 及び PT 別の要約を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.1 に示した。

ISR の初回発現までの期間及び持続期間（日）の記述統計量は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS Table 14.3.1.1.16 及び Table 14.3.1.1.17 を参照。

表 2.7.4-43　SC Pooling Block：局所性 ISR（SAF）

System organ class Preferred term	Total (N=168)	
	n (%)	m
≥1 Injection site reaction[a]	74 (44.0)	347
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (44.0)	347
注射部位紅斑	45 (26.8)	157
注射部位そう痒感	17 (10.1)	35
注射部位発疹	16 (9.5)	31
注射部位疼痛	15 (8.9)	31
注射部位内出血	14 (8.3)	22
注射部位腫脹	9 (5.4)	21
注射部位血腫	5 (3.0)	6
注射部位浮腫	5 (3.0)	18
注射部位腫瘤	3 (1.8)	4
注射部位蕁麻疹	3 (1.8)	5
注射部位乾燥	2 (1.2)	2
注射部位炎症	2 (1.2)	4
注射部位丘疹	2 (1.2)	2
注射部位反応	2 (1.2)	3
注射部位変色	1 (0.6)	1
注射部位不快感	1 (0.6)	2
注射部位皮膚剥脱	1 (0.6)	1
注射部位出血	1 (0.6)	1
注射部位硬結	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.1
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants with event (participants with multiple events within the

same SOC or PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly); SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) Injection site reactions were defined as AEs with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of the AE onset relative to an injection.

表 2.7.4-44　SC PB：サイクル別及び全サイクル中の 1 件以上の局所性 ISR を発現した被験者（SAF）

≥1 Injection site reaction[a]	Total (N=168)		
	N	n (%)	m
All cycles cumulatively	168	74 (44.0)	347
Cycle 1	168	61 (36.3)	151
Cycle 2	149	30 (20.1)	94
Cycle 3	117	18 (15.4)	60
Cycle 4	80	10 (12.5)	35
Cycle 5	38	3 (7.9)	7
Cycle 6	8	0	0

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.15.1
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; m=number of events; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same SOC or PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SC=subcutaneous(ly)
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (Sep 2021).
a) Injection site reactions were defined as AEs with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of the AE onset relative to an injection.

2.7.4.2.1.5.3　重症筋無力症の有害事象

重症筋無力症は病態が変動する疾患である。重症筋無力症の増悪を誘発した因子は不明のままであることが多い（Nelke, 2022）。重症筋無力症の悪化（又は増悪）は疾患と不可分であり、通常、重症筋無力症又は重症筋無力症クリーゼの有害事象として報告される。

2001 試験で認められた事象

2001 試験で、重症筋無力症の有害事象は、エフガルチギモド IV 群よりもエフガルチギモド PH20 SC 群で高い割合で報告され、これらの事象は、エフガルチギモド PH20 SC 群で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い一因となっていた（表 2.7.4-26 及び表 2.7.4-29）。

2001 試験では、エフガルチギモド PH20 SC 群の 6 名（10.9%）及びエフガルチギモド IV 群の 1 名（1.8%）で、重症筋無力症の有害事象が報告された（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 19）。これらの重症筋無力症の有害事象は、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Listing 16.2.7.1）。ベースラインの特性、薬物動態曝露量、薬力学データ並びにエフガルチギモド及び rHuPH20 に対する免疫原性について、重症筋無力症の有害事象との関連性は確認されなかった。エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで臨床的有効性は同程度であり、重症筋無力症の発現割合の差は、臨床的有効性によっては説明できない。また、重症筋無力症の有害事象の発現時直近の MG-ADL 総スコアに、事象発現と一貫した関連性は見られなかった（重症筋無力症の有害事象を報告した被験者の概略を以下に示す）。

重要な点として、2001 試験で重症筋無力症の有害事象を発現した 7 名中 6 名が、2002 試験に移行した（5 名はエフガルチギモド PH20 SC、1 名はエフガルチギモド IV の投与を受け

ていた)。2002 試験のその後の全サイクルで、これらの被験者は、臨床的に意味のある MG-ADL 総スコアの改善又は MSE（MG-ADL 総スコアが 0 点又は 1 点と定義）のいずれかを示した。

以下に、2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC（6 名）又はエフガルチギモド IV（1 名）を投与した被験者で発現した重症筋無力症の有害事象又は重篤な有害事象の概略を示す。さらに、これら 7 名の患者プロファイルも 2.7.4.8.2 に示した。重症筋無力症の重篤な有害事象の詳細について、安全性叙述に示した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 42)。

これら 7 名中 4 名はスクリーニング時に中等度から高度の gMG（MGFA 分類 III 又は IV）を有していた。疾患重症度が高く難治性の疾患を有する患者では、臨床試験の早期中止や入院に至る IVIg 及び PLEX を要する MG 増悪を発現する可能性が高いことが知られている（Engel-Nitz, 2018; Harris, 2020; Harris, 2022)。さらに 2 名の被験者では、MG 増悪の誘因として知られている高用量ステロイドの投与（被験者 0360013048）及び感染症（被験者 0010009157）が報告されており（Gummi, 2019; Punga, 2022; Sanders, 2016; Sipilä, 2019; Meriggioli, 2009; Thomas, 1997; Juel, 2004)、これらは MG 増悪と時間的に相関していた。

- 被験者 0340021122 は、抗 AChR 抗体陽性の非胸腺腫 gMG の 3[redacted] 歳女性患者で、MG 治療薬は、ピリドスチグミン、プレドニゾン、及びタクロリムスであった。組み入れ前 12 ヵ月以内に 3 回入院し、リツキシマブ、PLEX、IVIg による治療を受けていた（IVIg はスクリーニング前 2 ヵ月未満)。スクリーニング時の MGFA 分類は IVb で、ベースライン MG-ADL 総スコアは 12 点であった。被験者はエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、Day 43 に Grade 3 の重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した。この重篤な有害事象は、球症状の悪化を伴っていた。この事象発現の直近の MG-ADL 総スコアは Day 43 に 5 点であり、総 IgG のベースラインからの減少率は −48%であった。Day 47 から Day 49 まで IVIg による治療を行い、重篤な有害事象は Day 49 に消失したと判断され、MG-ADL 総スコアは Day 50 に 7 点となった。被験者は 2002 試験に移行し、3 サイクルのエフガルチギモド PH20 SC 投与を受け、各サイクルで MSE が認められた（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0340021-122)。
- 被験者 0360013048 は、抗 AChR 抗体陰性の非胸腺腫 gMG の 3[redacted] 歳女性患者で、20[redacted] 年 [redacted] 月の視神経炎及び 20[redacted] 年 [redacted] 月の COVID-19 肺炎の既往歴を有していた。MG 治療薬は、塩化アンベノニウム、メチルプレドニゾロン、ピリドスチグミン、メトトレキサートであった。組み入れ前 1 年以内に MG のため 2 回入院し、20[redacted] 年 [redacted] 月と 20[redacted] 年 [redacted] 月に PLEX による治療を受けた。スクリーニング時の MGFA 分類は IIa で、ベースラインの MG-ADL 総スコアは 9 点であった。被験者はエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、Day 57 に Grade 3 の重症筋無力症の重篤な有害事象を発現し、呼吸困難（Day 55 に報告）及び嚥下障害の症状悪化を伴った。この事象発現の直近の MG-ADL 総スコアは Day 57 に 12 点であり、総 IgG のベースラインからの減少率は−12%であった。被験者は Day 58 から Day 64 まで PLEX レスキュー療法で治療された。重症筋無力症の有害事象の発現前、Day 47 に Grade 2 の重篤な有害事象として視神経炎を発現し、そのため、メチルプレドニゾロンを静脈内投与された。重症筋無力症の重篤な有害事象は Day 71（被験者との最終連絡日）に進行中と判断され、MG-ADL 総スコアは 15 点であった。被験者が 2001 試験参加中に多発性硬化

症の仮診断を受けたことから、治験担当医師の判断により、2002 試験には移行しなかった（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0360013-048）。

- 被験者 0390003080 は、抗 AChR 抗体陽性の非胸腺腫 gMG の 5[redacted] 歳女性患者で、MG 治療薬は、ピリドスチグミン（標準製剤及び徐放性製剤）及びプレドニゾンであった。スクリーニングの約 1 ヵ月前に IVIg の投与も受けていた。スクリーニング時に MGFA 分類は IIb で、ベースラインの MG-ADL 総スコアは 8 点であった。被験者はエフガルチギモド PH20 SC の投与を受け、Day 57 に Grade 3 の重症筋無力症の非重篤な有害事象を発現した。この事象発現の直近の MG-ADL 総スコアは Day 57 に 7 点で、総 IgG のベースラインからの減少率は−36%であった。Day 60 から Day 67 まで IVIg レスキュー療法が行われた。有害事象は Day 67 に消失したと判断され、Day 71 の MG-ADL 総スコアは 6 点であった。被験者は 2002 試験に登録され、3 サイクルのエフガルチギモド PH20 SC 投与を受け、各サイクルで MG-ADL 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0390003-080）。
- 被験者 0480005063 は、抗 AChR 抗体陽性の胸腺腫 gMG の 5[redacted] 歳男性患者で、再発胸腺腫（20[redacted] 年に切除）あり。MG のため 55 日間入院し、この間に IVIg と PLEX による治療を受け、スクリーニング 190 日前に退院した。MG の前治療はプレドニゾンで、試験組み入れ時の MG 治療薬にはピリドスチグミンが含まれていた。スクリーニング時に MGFA 分類は IIa で、ベースラインの MG-ADL 総スコアは 5 点であった。被験者はエフガルチギモド PH20 SC を投与され、Day 66 から Day 69 に Grade 2 の重症筋無力症の有害事象を発現し、Day 70 から Day 81 に症状として嚥下障害を伴う Grade 3 の重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した。重症筋無力症の非重篤な有害事象の発現の直近の MG-ADL 総スコアは Day 58 の 2 点であり、総 IgG のベースラインからの減少率は−27%であった。重症筋無力症の重篤な有害事象の発現の直近の MG-ADL 総スコアは、Day 70 の 16 点であった。Day 70 から Day 81 までプレドニゾンとの併用で IVIg レスキュー療法を行い、その後、プレドニゾンは維持療法として継続した。2 回目の MG 増悪が消失した時点の MG-ADL 総スコアは、Day 81（試験終了時）で 7 点であった。被験者は 2002 試験に組み入れられ、エフガルチギモド PH20 SC の初回投与前に Day 13 から Day 36 まで重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した。Day 13 から Day 35 まで PLEX による治療を行い、臨床的に改善が見られた。その後、短い治療間隔でエフガルチギモド PH20 SC を 3 サイクル投与し、各サイクルで MSE が確認された（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0480005-063）。
- 被験者 0810009103 は、抗 AChR 抗体陽性の非胸腺腫 gMG の 2[redacted] 歳女性患者で、MG 治療薬はピリドスチグミン及びプレドニゾロンであった。スクリーニング時の MGFA 分類は IIIb で、ベースラインの MG-ADL 総スコアは 16 点であった。被験者はエフガルチギモド PH20 SC を開始し、4 回中 3 回の投与を受けた。発疹の有害事象のため 3 回目の投与が行われなかった。被験者は Day 50 に Grade 3 の重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した。この事象発現の直近の MG-ADL 総スコアは Day 50 の 16 点で、総 IgG のベースラインからの減少率は−29%であった。Day 50 から Day 54 まで IVIg で治療され、重篤な有害事象は Day 55 に消失したと判断され、MG-ADL 総スコアは Day 58 に 10 点となった。被験者は 2002 試験に組み入れられ、3 サイクルのエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けたが、各サイクルで MG-ADL 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた。被験者は、2002 試験でも Cycle 3

終了後、Grade 3 の重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0810009-103）。

- 被験者 0390003075 は、抗 AChR 抗体陽性の非胸腺腫 gMG で、胸腺摘除の施行歴を有する 6[redacted] 歳男性患者である。MG 治療薬はピリドスチグミン及びプレドニゾンであった。MG の前治療にはアザチオプリンも含まれており、スクリーニング前 2 ヵ月未満に IVIg の投与を受けていた。スクリーニング時に MGFA 分類は IIIb で、ベースラインの MG-ADL 総スコアは 8 点であった。被験者はエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回受け、Day 1 に球症状に関連する Grade 3 の重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した。Day 3、4、8 に PLEX によるレスキュー療法を受けた。重篤な有害事象は Day 15 に消失したと判断され、Day 22 に MG-ADL 総スコアは 6 点であった。Day 23 に球症状の悪化による 2 回目の Grade 3 の重症筋無力症の有害事象（非重篤）を発現し、Day 26 に事象は消失した。Day 23 及び Day 25 に PLEX によるレスキュー療法が行われた。被験者は 2002 試験に組み入れられ、3 サイクルのエフガルチギモド PH20 SC 投与を受け、各サイクルで MSE が認められた（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0390003-075）。
- 被験者 0010009157 は、抗 AChR 抗体陽性の非胸腺腫 gMG の 6[redacted] 歳女性患者で、腎細胞癌及び腎摘除の既往歴を有していた。MG 治療はピリドスチグミン、プレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチルであった。MG の前治療はなかった。スクリーニング時に MGFA 分類は IIIb で、ベースラインの MG-ADL 総スコアは 11 点であった。被験者はエフガルチギモド IV の投与を受け、Day 50 に Grade 2 の重症筋無力症の有害事象を発現した。MG は球症状の悪化によるもので、Day 57 には入院を要するほど進行し、有害事象は Grade 3 の重篤な有害事象に変更された。事象発現の直近の MG-ADL 総スコアは Day 50 の 8 点で、総 IgG のベースラインからの減少率は −12%であった。被験者は重篤な有害事象が報告された同日に尿路感染と診断された。Day 58 から Day 60 まで IVIg によるレスキュー療法を実施。重篤な有害事象は Day 71 に消失したと判断され、MG-ADL 総スコアは 4 点であった。被験者は 2002 試験に移行し、1 サイクルのエフガルチギモド PH20 SC 投与を受け、MG-ADL 総スコアの臨床的に意味のある改善が認められた。被験者は遠隔転移を伴う腎細胞癌のため試験を中止した（2.7.4.2.1.2.1 参照）（2.7.4.8.2, ARGX-113-2001-0010009-157）。

結論として、比較的不安定で疾患負荷の高い被験者集団であったことに加え、治験実施計画書で定められた治験薬投与のない長期のフォローアップ期間（7 週間）が重なったことなどが、2001 試験で報告された重症筋無力症の有害事象の要因になった可能性が高い。2001 試験の重症筋無力症の有害事象の群間の分布の偏りは偶然による可能性が高い。

2002 試験（IA1）で認められた事象

2002 試験では、計 7 名（4.3%）が重症筋無力症の有害事象を発現した。2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けていた被験者は 4 名（7.8%）、2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けていた被験者は 1 名（2.1%）、1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けていた被験者は 2 名（3.1%）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 15）。重症筋無力症の有害事象は 7 名中 6 名で、重篤な有害事象に分類された。Grade 3 又は Grade 4 の重症筋無力症が 7 名中 5 名に認められ、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC

との因果関係が否定できないと判断された重症筋無力症は 1 名、エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象の重症筋無力症が 1 名で報告された。

先行する 2001 試験に参加していて 2002 試験で重症筋無力症の有害事象が認められた 4 名のうち、2001 試験でも重症筋無力症の有害事象が認められたのは 1 名のみであった（2001 試験及び 2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者 0810009103）。

その他に、重症筋無力症の重篤な有害事象が 1 名に認められたが、この事象はエフガルチギモド PH20 SC の初回投与以前に発現したため、治験薬による治療下で発現したものではなかった。したがって 2002 試験で重症筋無力症の重篤な有害事象を発現した 7 名の被験者には含まれていない。なお、この被験者は 2001 試験でも重症筋無力症の有害事象を発現した。

重症筋無力症の有害事象は、試験の後期よりも早期（すなわち、Cycle 1 から Cycle 3）に高い割合で認められた（2.7.4.8.2 参照）。

Total IV 群の被験者で、SC 2001 群の被験者よりも重症筋無力症の有害事象の発現割合が高くなることはなかった（それぞれ 2.7% vs 7.8%）ことから、投与経路により重症筋無力症の有害事象の発現割合は高くならないことが示唆された（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 15)。

重症筋無力症クリーゼの有害事象が 1 名（0.6%）に発現した。この有害事象は重篤、Grade 4 で、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至ったが、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定され、ARGX-113-2002-IA1 CSR の安全性データカットオフ時点で継続中であった。

2001 試験及び 2002 試験で報告された有害事象の重症筋無力症に関する全体的な結論

エフガルチギモドの投与経路が重症筋無力症の有害事象の発現割合に影響した可能性は低い。2001 試験の重症筋無力症の有害事象の発現割合の群間の偏りに、エフガルチギモドの投与経路が関連しているとは考えられない。通常のサイクル期間でエフガルチギモドを投与した場合、重症筋無力症の有害事象の発現割合は低くなる可能性が高い。

2.7.4.2.1.5.4　副作用

エフガルチギモドの副作用プロファイルは、エフガルチギモド IV を投与した gMG を有する被験者のデータに基づいて確立された。

エフガルチギモド PH20 SC の副作用プロファイルは、エフガルチギモドの 2 種類の製剤を直接比較した 2001 試験で得られた有害事象の評価に基づき、エフガルチギモド IV 製剤では報告されなかった追加の副作用を特定する方法で確認した。

2002 試験の安全性データは、エフガルチギモド PH20 SC の副作用プロファイルの評価では補足的に用いた。

2001 試験のいずれかの投与群で被験者の 5%以上に報告された有害事象は、副作用である可能性がある事象のうち最も臨床的に意味のある事象となることから、副作用を評価する際のカットオフとして選択した。

最もよく見られた（被験者の 5%以上）有害事象のうち、エフガルチギモド PH20 SC 群でエフガルチギモド IV 群よりも発現割合が高かった有害事象は、ISR（注射部位内出血、注射

部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位発疹）及び重症筋無力症であった。ISR はエフガルチギモド IV 群では報告されなかった。エフガルチギモド IV 群の被験者の 5%以上に報告された有害事象は、尿路感染、下痢、疲労、挫傷及び転倒であった。頭痛の有害事象の発現割合は両群で同じであった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 19）。

さらに、エフガルチギモド PH20 SC の副作用プロファイルの確立に際し、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定されなかった有害事象についても考慮した。これらは、注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛及び頭痛などであった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.1.2）。

エフガルチギモド PH20 SC 群で報告のあった重症筋無力症の有害事象について以下に考察する。重症筋無力症は、2001 試験ではエフガルチギモド PH20 SC 群がエフガルチギモド IV 群よりも発現割合が高く（10.9% vs 1.8%）、2002 試験では 7 名（4.3%）の被験者で発現した（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.2、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.2）。

1704 試験では、エフガルチギモド群とプラセボ群で重症筋無力症の発現割合は同じであった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, Table 42）。2001 試験では、重症筋無力症の有害事象は 1 件を除き、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。重症筋無力症の有害事象のほとんどは、治験実施計画書で規定された投与後 7 週間のフォローアップ期間中に発現した。2001 試験で重症筋無力症の有害事象の発現割合に投与群間で不均衡が認められたことに関しては明確に結論することはできないが、本試験で重症筋無力症の有害事象が報告された理由として、臨床因子と試験デザインの考慮事項の組み合わせが原因である可能性が最も高い。MG-ADL 総スコアにより評価したエフガルチギモド PH20 SC 群の臨床的有効性はエフガルチギモド IV 群と同程度であった。これらの被験者のうち 1 名を除く全被験者が 2002 試験に移行したが、2002 試験でも臨床的有効性は維持された。さらに、MG は病態が変動する疾患であり、原因不明の増悪が起こりうる（2.7.4.2.1.5.3 参照）。したがって、これらの事象は副作用として重症筋無力症を含める根拠とはならない。

2001 試験で認められた有害事象が、承認されたエフガルチギモド IV 製剤の副作用プロファイルに及ぼす影響は、エフガルチギモド IV 群及び IV PB で被験者の 5%以上に認められた有害事象に基づき評価した。

2001 試験でエフガルチギモド IV 群の被験者の 5%以上で報告された有害事象は、尿路感染、下痢、疲労、転倒及び挫傷であった。1704 試験では下痢、転倒及び挫傷が報告されたが、エフガルチギモド群とプラセボ群との発現割合の差及びエフガルチギモドの作用機序との関連性の欠如に基づき、副作用とは判断されなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, Table 42）。尿路感染は 1704 試験で報告され、発現割合はエフガルチギモド群がプラセボ群よりも高かった（9.5% vs 4.8%）。尿路感染は副作用と考えられ、SC PB での発現割合は 1.8%であった。疲労はウィフガート点滴静注 400mg の添付文書に記載されている。2001 試験では、疲労の発現割合はエフガルチギモド IV 群がエフガルチギモド PH20 SC 群よりも高かった（5.5% vs 3.6%）。この発現割合は、添付文書の記載の範囲内であった。

上記の解析に基づき、エフガルチギモド PH20 SC の副作用には、注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛が含まれる。これらの副作用は SC 製剤及び投与経路に特異的であり、2001 試験のエフガルチギモド IV 群では観察されず、また、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。エフガルチギモド IV 群では、尿路感染症を除き、ウィフガート点滴静注 400mg の添付文書に記載されている副作用プロファイルに変更はない。上述した以外の有害事象は、既に副作用に含まれているか、又は副作用とはみなさないものとした。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

全ての重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、被験者の叙述を示した。また、非重篤で Grade 3 及び Grade 4 の AESI、IRR 及び ISR についても、被験者の叙述を作成した。これらの一覧を表 2.7.4-45 に示した。

表 2.7.4-45　重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、並びに CTCAE Grade 3 以上の AESI、IRR 及び ISR の叙述（臨床試験別）

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
ARGX-113-1702	21	SAE	結腸直腸癌 (nontreatment-emergent)	C (2.7.4.1.1.2.2)	ARGX-113-1702-CRF-021 Additional documentation	ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR Section 14.3.3, 21
ARGX-113-1907	23	SAE AE leading to d/c AESI	ミラー・フィッシャー症候群 COVID-19	EFG IV	ARGX-113-1907 CSR, Section 16.3.1 axu19690_19690x_group_3_23_137406845-1487450 Additional documentation	ARGX-113-1907 CSR Section 12.3.1
	36	SAE	貧血	EFG IV	ARGX-113-1907 CSR, Section 16.3.1 axu19690_19690x_group_4_36_137408445-1487450 Additional documentation	ARGX-113-1907 CSR Section 12.3.1
	39	AE leading to d/c	注射部位反応	EFG SC	ARGX-113-1907 CSR Section 16.3.1 axu19690_19690x_group_6_39_137409245--1487450 Additional documentation	ARGX-113-1907 CSR Section 12.3.1
ARGX-113-1705-IA4	BEL0001027[a]	SAE	肩関節形成	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-bel0001027 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, BEL0001027
	BEL0001032[a]	AESI	細菌感染	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-aesi-bel0001032 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, BEL0001032
	CZE0003077[b]	SAE AE leading to d/c Death	急性心筋梗塞	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-death-cze0003077 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, CZE0003077
	CZE0005060[c]	AESI SAE Death AE leading to d/c	COVID-19 肺炎 敗血症性ショック 急性呼吸不全 尿路感染	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-death-cze0005060 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, CZE0005060

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	CZE0005079[b]	SAE AE leading to d/c	脊椎圧迫骨折	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-cze0005079 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, CZE0005079
	CZE0005116[a]	SAE	1 型糖尿病 子宮平滑筋腫	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-cze0005116 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, CZE0005116
	CZE0005215[a]	SAE	注入に伴う反応	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-cze0005215 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, CZE0005215
	DEU0006152[d]	SAE	脊椎手術 脊髄除圧	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae- deu0006152 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, DEU0006152
	DNK0001062[b]	SAE	網膜剥離	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-dnk0001062 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, DNK0001062
	GEO0001120[b]	SAE AESI	重症筋無力症クリーゼ 肺炎	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-geo0001120 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, GEO0001120
	GEO0002100[b]	AESI SAE Death	重症筋無力症クリーゼ 誤嚥性肺臓炎 大腸菌性肺炎 ショック 昏迷	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-death-geo0002100 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, GEO0002100
	GEO0003088[a]	SAE AESI	COVID-19	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-geo0003088 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, GEO0003088
	GEO0003220[a]	SAE	心房細動	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-geo0003220 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, GEO0003220
	ITA0003033[b]	SAE	外陰部扁平上皮癌	EFG-EFG	argx-113-1705-sae-ita0003033 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, ITA0003033
	ITA0003058[a]	SAE AESI	肺炎	PBO-EFG	argx-113-1705-sae-ita0003058 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36,

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
						ITA0003058
	ITA0003081[a]	SAE AESI	シュードモナス性敗血症	PBO-EFG	argx-113-1705-sae-ita0003081 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, ITA0003081
	ITA0008222[b]	AE leading to d/c	筋肉痛 頭痛	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-ita0008222 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, ITA0008222
	JPN0008112[a]	SAE	重症筋無力症	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-jpn0008112 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, JPN0008112
	POL0001019[c]	SAE AE leading to d/c	前立腺癌 膀胱頚部閉塞 結腸腺癌	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-pol0001019 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, POL0001019
	POL0001028[a]	SAE AE leading to d/c	重症筋無力症	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-pol0001028 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, POL0001028
	POL0006115[a]	SAE AE leading to d/c	大脳静脈洞血栓症	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-pol0006115 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, POL0006115
	RUS0002175[b]	SAE AESI AE leading to d/c	赤痢 過敏性腸症候群	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-rus0002175 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, RUS0002175
	SRB0001129[b]	SAE AESI	COVID-19	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-srb0001129 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, SRB0001129
	SRB0001197[a]	SAE AE leading to d/c	重症筋無力症	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-srb0001197 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, SRB0001197
	SRB0001200[b]	SAE AE leading to d/c	重症筋無力症	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-srb0001200 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, SRB0001200
	SRB0001213[b]	SAE	肺塞栓症	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-srb0001213 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36,

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
						SRB0001213
	USA0001049[b]	SAE	重症筋無力症	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0001049 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0001049
	USA0006068[a]	SAE	SARS-CoV-2 検査陽性 急性呼吸不全	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0006068 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0006068
	USA0006085[b]	SAE Death AE leading to d/c	肺の悪性新生物	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-death-usa0006085 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0006085
	USA0006107[a]	SAE	喘息	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0006107 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0006107
	USA0008001[b]	SAE	遠隔転移を伴う膵癌	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0008001 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0008001
	USA0009013[e]	SAE AESI	不整脈 心室内伝導障害 レンサ球菌性咽頭炎 インフルエンザ	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-aesi-usa0009013 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0009013
	USA0009037[b]	SAE	貧血	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0009037 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0009037
	USA0009111[b]	SAE AE leading to d/c AESI	重症筋無力症 COVID-19 肺炎	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0009111 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0009111
	USA0012029[b]	SAE Death	下痢 死亡	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-death-usa0012029 and argx-113-1705-crf-death-usa0012029-autopsy Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0012029
	USA0014098[f]	SAE	肺塞栓症	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0014098	ARGX-113-1705-IA4 CSR

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
					Additional documentation	Section 12.3.2, Table 36, USA0014098
	USA0021102[a]	AESI	尿路感染	EFG-EFG	argx-113-1705-crf-aesi-usa0021102 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0021102
	USA0023221[d]	SAE	うっ血性心不全 重症筋無力症	PBO-EFG	argx-113-1705-crf-sae-usa0023221 Additional documentation	ARGX-113-1705-IA4 CSR Section 12.3.2, Table 36, USA0023221
ARGX-113-2001	0010108114	SAE	うっ血性心不全	EFG IV	argx-113-2001-crf-sae-0010108114 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0010108114
	0010009157	SAE	重症筋無力症	EFG IV	argx-113-2001-crf-sae-0010009157 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0010009157
	0010032150	SAE	呼吸困難	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0010032150 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0010032150
	0010077152	SAE/AESI	蜂巣炎	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0010077152 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0010077152
	0010111140	AE leading to d/c	COVID-19	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0010111140 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0010111140
	0310001035	SAE	胸痛 呼吸困難	EFG IV	argx-113-2001-crf-sae-0310001035 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0310001035
	0320007008	SAE	失神	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0320007008 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0320007008
	0340021122	SAE	重症筋無力症	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0340021122 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0340021122
	0360013048	SAE	視神経炎 重症筋無力症	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0360013048 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42,

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
						0360013048
	0390003075	SAE AE leading to d/c	重症筋無力症	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0390003075 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0390003075
	0480001070	SAE	精巣嚢胞	EFG IV	argx-113-2001-crf-sae-0480001070 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0480001070
	0480005063	SAE	上腕骨骨折 重症筋無力症	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0480005063 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0480005063
	0810009103	SAE	重症筋無力症	EFG PH20 SC	argx-113-2001-crf-sae-0810009103 Additional documentation	ARGX-113-2001 CSR Section 14.3, Table 42, 0810009103
ARGX-113-2002（IA1）	0010009157	Death SAE AE leading to d/c	遠隔転移を伴う腎癌	IV 2001	argx-113-2002-crf-sae-0010009157 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0010009157
	0010019146	SAE	脊椎骨折	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0010019146 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0010019146
	0010066136	SAE	呼吸困難	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0010066136 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0010066136
	0010110078	SAE Grade 3/4 AESI	COVID-19 肺炎 敗血症	IV 2001	argx-113-2002-crf-sae-0010110078 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0010110078
	0070002109	SAE	重症筋無力症（2 件）	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0070002109 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0070002109
	0320007008	SAE Grade 3/4 AESIs	重症筋無力症 限局性感染 COVID-19	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0320007008 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0320007008
	0320007032	SAE Grade 3/4	感染性下痢 ロタウイルス感染	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0320007032 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32,

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
		AESIs				0320007032
	0340038113	SAE	重症筋無力症	IV 2001	argx-113-2002-crf-sae-0340038113 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0340038113
	0360013037	SAE	重症筋無力症	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0360013037 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0360013037
	0480005063	SAE	重症筋無力症	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0480005063 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0480005063
	0480018056	SAE	肋骨骨折	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0480018056 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0480018056
	0810009103	SAE	重症筋無力症	SC 2001	argx-113-2002-crf-sae-0810009103 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 0810009103
	9950001131	SAE Grade 3/4 AESIs	肺炎 COVID-19 呼吸不全 腹膜炎	IV 2001	argx-113-2002-crf-sae-9950001131 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 9950001131
	9950002045	SAE Grade 3 AESI	COVID-19	IV 2001	argx-113-2002-crf-sae-9950002045 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, 9950002045
	GEO0002153	Death SAE Grade 5 AESI AE leading to d/c	COVID-19 呼吸不全	IV 1705	argx-113-2002-crf-sae-GEO0002153 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, GEO0002153
	GEO0003220	SAE (non-treatment-emergent)	COVID-19	IV 1705	argx-113-2002-crf-sae-GEO0003220 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, GEO0003220
	POL0001050	SAE	重症筋無力症	IV 1705	argx-113-2002-crf-sae-POL0001050	ARGX-113-2002-IA1 CSR

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
					Additional documentation	Section 14.3, Table 32, POL0001050
	POL0007158	SAE AE leading to d/c	重症筋無力症クリーゼ	IV 1705	argx-113-2002-crf-sae-POL0007158 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, POL0007158
	USA0006035	SAE	背部痛	IV 1705	argx-113-2002-crf-sae-USA0006035 Additional documentation	ARGX-113-2002-IA1 CSR Section 14.3, Table 32, USA0006035

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; d/c=discontinuation; eCRF=electronic case report form; EFG-EFG=participants who received efgartigimod IV in ARGX-113-1704 and efgartigimod IV in study ARGX-113-1705; efgartigimod IV=efgartigimod formulation for IV administration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; IV=intravenous; IV 1705=participants who received efgartigimod IV in ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2002; IV 2001=participants who received efgartigimod IV in ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2002; PBO=placebo; PBO-EFG=participants who received placebo in ARGX-113-1704 and efgartigimod IV in ARGX 113-1705; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous; SC 2001=participants who received efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in ARGX-113-2002

Notes:

eCRFs and additional documentation are included for regions where the provision is mandatory and available upon request elsewhere.

Links to safety narratives and eCRFs submitted in the ARGX-113-1704 CSR are provided in ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.2.2, 表 2.7.4-39.

a) The participant had an event that met the criteria for a new narrative in the ARGX-113-1705-IA4 CSR.
b) The narrative for this participant was unchanged from the ARGX-113-1705-IA2 CSR to the ARGX-113-1705-IA4 CSR.
c) The narrative for this participant was updated with new information in the ARGX-113-1705-IA3 CSR.
d) The participant had an event that met the criteria for a new narrative in the ARGX-113-1705-IA3 CSR which was updated with new information in the ARGX 113-1705-IA4 CSR.
e) The narrative for this participant was updated with new information in the ARGX-113-1705-IA3 CSR and the ARGX-113-1705-IA4 CSR.
f) The participant had an event that met the criteria for a new narrative in the ARGX-113-1705-IA3 CSR.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

エフガルチギモド（エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV）の臨床試験で、臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースライン以降の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。

アルブミン

IgG 及び血清アルブミンはともに FcRn に結合し、FcRn を介して再利用される。エフガルチギモド以外の FcRn アンタゴニストではアルブミン値の減少が認められる（Ling, 2019; Yan, 2022）。エフガルチギモドはアルブミン結合部位と異なる部位で FcRn に結合するため、アルブミン値に影響を与えないと考えられる（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.4.2.2）。エフガルチギモドの gMG を適応症とした臨床開発プログラムを通じて、アルブミンのモニタリングを行っている。いずれの臨床試験でも、エフガルチギモド投与（エフガルチギモド IV 又はエフガルチギモド PH20 SC）による臨床的に意味のある血清アルブミン値の減少は認められず、低アルブミン血症の有害事象も認められなかった。

脂質

エフガルチギモド以外の FcRn アンタゴニストである Immunovant 社の IMVT-1401 の甲状腺眼疾患患者を対象とした臨床試験で総コレステロール及び LDL 値の増加が報告された（Immunovant, Inc, 2021）。エフガルチギモドの gMG を適応症とした臨床開発プログラムを通じて、脂質パラメータのモニタリングを行っている。いずれの試験でも、エフガルチギモド投与（エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV）による脂質への臨床的に意味のある影響は認められなかった（総コレステロール又は LDL 値の増加なし）。

2.7.4.3.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.3.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験では、全体として、血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値のベースラインからの変化は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で一貫していた。

Grade 4 の臨床検査値異常はなかった。Grade 3 の臨床検査値異常のほとんどは、各 1 名（1.8%）で認められた。Grade 3 の臨床検査値異常のリンパ球数減少が全体で 5 名（4.5%）に認められた。

各投与群で有害事象として報告された臨床検査値異常に顕著な不均衡は認められなかった。

2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群で、臨床検査値異常の種類及び発現割合に顕著な差は認められなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.4）。

Grade 3 以上の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の要約を表 2.7.4-46 に示した。

2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と 2002 試験の全体群で、臨床検査値異常の種類及び発現割合に顕著な差は認められなかった。2002 試験で、エフガルチギモド PH20 SC を繰り返し投与することによる安全性上の新たな問題は認められなかった。

2002 試験では、全体として、血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値についてベースラインからの変化の頻度は低く、群間で一貫していた。

臨床検査値異常のほとんどは、各 1 名（0.6%）で報告された。全体で、臨床検査値異常のリンパ球数減少は 13 名（8.1%）に認められ、Grade 3 が 12 名（7.5%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）であった。

2001 試験及び 2002 試験の臨床検査値の評価の概要については、それぞれ 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.2 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.2 を参照。

表 2.7.4-46　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（全サイクル中）（SAF）

	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
					Antecedent study treatment assignment							
	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total (N=164)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Chemistry												
Cholesterol high	0	…	0	…	0	…	0	…	1/60	1.7	1/158	0.6
Grade 3	0	…	0	…	0	…	0	…	1/60	1.7	1/158	0.6
GGT increased	1/55	1.8	1/55	1.8	1/51	2.0	0	…	0	…	1/160	0.6
Grade 3	1/55	1.8	1/55	1.8	1/51	2.0	0	…	0	…	1/160	0.6
Hyperkalemia	0	…	0	…	0	…	1/47	2.1	0	…	1/160	0.6
Grade 3	0	…	0	…	0	…	1/47	2.1	0	…	1/160	0.6
Hypertriglyceridemia	1/55	1.8	1/55	1.8	1/51	2.0	0	…	0	…	1/158	0.6
Grade 3	1/55	1.8	1/55	1.8	1/51	2.0	0	…	0	…	1/158	0.6
Hematology												
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	…	1/55	1.8	0	…	1/47	2.1	0	…	1/160	0.6
Grade 3	0	…	1/55	1.8	0	…	1/47	2.1	0	…	1/160	0.6
Lymphocyte count decreased	3/55	5.5	2/55	3.6	5/51	9.8	2/47	4.3	6/62	9.7	13/160	8.1
Grade 3	3/55	5.5	2/55	3.6	5/51	9.8	2/47	4.3	5/62	8.1	12/160	7.5
Grade 4	0	…	0	…	0	…	0	…	1/62	1.6	1/160	0.6
Neutrophil count decreased	0	…	1/55	1.8	0	…	0	…	1/62	1.6	1/160	0.6
Grade 3	0	…	1/55	1.8	0	…	0	…	1/62	1.6	1/160	0.6
White blood cell decreased	0	…	1/55	1.8	0	…	0	…	0	…	0	…
Grade 3	0	…	1/55	1.8	0	…	0	…	0	…	0	…

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.2.3; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.2.3
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; GGT=gamma-glutamyl transferase; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the analysis set per treatment; n=number of participants for whom the observation was reported; Na=number of participants in the analysis set with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

2.7.4.3.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験の臨床検査値の評価の要約は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料 ARGX-113-1704 CSR, 12.4 に示した。

1705 試験の臨床検査値の評価の要約は、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.4 に示した。

2.7.4.3.1.3　1602 試験

臨床検査値の評価の要約は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.3.2.1 に示した。

2.7.4.3.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1702 試験及び 1901 試験の臨床検査値の評価については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 12.4 及び 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.4 に示した。

1907 試験では、いずれの投与群でもベースラインから試験期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった。エフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群との間に臨床的に意味のある差は確認されなかった。1907 試験中の臨床検査値の評価に関する詳細については、5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.4 に示した。

2.7.4.3.3　安全性統合データセット

2.7.4.3.3.1　SC Pooling Block

血液生化学検査及び血液学的検査について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.1.1, actual values and changes from baseline by cycle in the overall population 及び 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.1.2, actual values and changes from baseline over time in the overall population）。全体集団についてベースラインに対する臨床検査値異常のクロス集計表を、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.2 に示した。

血清アルブミン値の臨床的に意味のある減少は報告されておらず、低アルブミン血症の有害事象を発現した被験者はいなかった。脂質パラメータの臨床的に意味のある増加は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Tables 14.3.2.1.3.1 及び 14.3.2.1.1.1）。

Grade 3 以上の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の要約を表 2.7.4-47 に示した。5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球数減少［13 名（7.9%）］のみであり、Grade 3 のリンパ球数減少が 12 名（7.3%）、Grade 4 のリンパ球数減少が 1 名（0.6%）で報告された。それ以外に Grade 4 の臨床検査値異常は報告されていない。Grade 3 以上のリンパ球数減少を発現した 13 名のうち、9 名でベースラインからの変化が見られた。内訳は、ベースラインの Grade 3 から Grade 4 に悪化が 1 名（0.6%）、ベースラインの Grade 0 から Grade 3 に悪化が 2 名（1.2%）、ベースラインの Grade 2 から Grade 3 に悪化が 6 名（3.7%）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.3.1）。

eGFR 値カテゴリー別の臨床検査値異常の概要については、2.7.4.5.1 に示した。

表 2.7.4-47　SC Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（全体群）（SAF）

	Total (N=168)	
	n/N[a]	%
Chemistry		
Hyperkalemia	1/164	0.6
Grade 3	1/164	0.6
Cholesterol high	1/162	0.6
Grade 3	1/162	0.6
Hypertriglyceridemia	1/162	0.6
Grade 3	1/162	0.6
Hematology		
Lymphocyte count decreased	13/164	7.9
Grade 3	12/164	7.3
Grade 4	1/164	0.6
Neutrophil count decreased	1/164	0.6
Grade 3	1/164	0.6

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.3.1
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT=gamma-glutamyl transferase; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; N[a]=number of participants in the analysis set with data; SC=subcutaneous(ly)

2.7.4.3.3.2　IV Pooling Block

血液生化学検査値及び血液学的検査値の平均値について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.1.1, actual values and changes from baseline by cycle in the overall population）（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.1.2, actual values and changes from baseline over time in the overall population）。

IV PB の Grade 別の臨床検査値及び臨床検査値異常は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 で報告された結果と同様であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.3.3.2）。

血清アルブミン値の臨床的に意味のある減少は報告されず、低アルブミン血症の有害事象を発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.3.1 及び Table 14.3.1.2.2.1）。脂質パラメータの臨床的に意味のある増加は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.1.1 及び Table 14.3.2.2.3.1）。

ベースライン後の全期間（全サイクル中）の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の大部分は、CTCAE Grade 2 以下であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.3.1）。

Grade 3 以上の血液生化学検査及び血液学的検査の異常値の要約を表 2.7.4-48 に示した。10%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球数減少のみであった。Grade 4 の臨床検査値異常は、リンパ球数減少［2 名（1.2%）］及び高ナトリウム血症［1 名（0.6%）］であった。

全体集団のベースラインに対する全期間の臨床検査値異常のクロス集計表を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.2 に示した。ベースラインの eGFR 値カテゴリー別の臨床検査値異常のベースラインに対する最悪 Grade のクロス集計、eGFR 値カテゴリーの

ベースラインと最悪値のクロス集計表、及び eGFR 値カテゴリー別の eGFR 実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量は、それぞれ 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS Table 14.3.2.2.3.2、Table 14.3.2.2.4.2 及び Table 14.3.2.2.4.1 を参照。

表 2.7.4-48　IV Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（全エフガルチギモド群）（SAF）

	Total efgartigimod (N=164) n/N (%)
Chemistry	
Creatinine increased	1/162 (0.6)
Grade 3	1/162 (0.6)
Cholesterol high	2/148 (1.4)
Grade 3	2/148 (1.4)
Hypertriglyceridemia	6/148 (4.1)
Grade 3	6/148 (4.1)
Hypernatremia	2/162 (1.2)
Grade 3	1/162 (0.6)
Grade 4	1/162 (0.6)
Hematology	
Activated partial thromboplastin time prolonged	1/162 (0.6)
Grade 3	1/162 (0.6)
White blood cell decreased	1/162 (0.6)
Grade 3	1/162 (0.6)
Lymphocyte count decreased	19/162 (11.7)
Grade 3	17/162 (10.5)
Grade 4	2/162 (1.2)
Neutrophil count decreased	2/162 (1.2)
Grade 3	2/162 (1.2)

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.2.3.1
CTCAE=Common Terminology for Adverse Events; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the analysis set with data; n=number of participants for whom the observation was reported

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体的所見

2.7.4.4.1.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.4.1.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験では、バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められず、結果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。

エフガルチギモド PH20 SC 群では、ベースラインの拡張期血圧が正常（45 mmHg 以上 90 mmHg 未満）で、ベースライン後に 1 回以上高値（90 mmHg 以上）となった被験者は 17 名（30.9%）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.3.2）。

バイタルサインについて、2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群との間に顕著な差は認められず（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.5.1）、拡張期血圧については同様の結果が 1704 試験のプラセボ群でも報告さ

れていた。プラセボ群では、ベースラインの拡張期血圧が正常で（45 mmHg 以上 90 mmHg 以下）、ベースライン後に 1 回以上の高値（90 mmHg 超）となった被験者は 19 名（22.9%）であった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.3.3.2.2）。

バイタルサインについて、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と 2002 試験の全体群との間に顕著な差は認められなかった。

2002 試験全体で、全期間にバイタルサインの臨床的に意味のあるベースラインからの変化は報告されなかった。ベースラインからの変化量は 3 群で一致していた。

2001 試験のエフガルチギモド IV 群では、ベースラインの拡張期血圧が正常（45 mmHg 以上 90 mmHg 以下）で、ベースライン後に 1 回以上高値（90 mmHg 超）となった被験者は 9 名（16.4%）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.3.2）。この発現割合は、1704 試験のプラセボ群で報告された発現割合よりも低かった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.3.3.2.2）。

2001 試験のバイタルサイン及び身体所見の評価の概要については、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.3.1 及び 11.2.3.3 を参照。2002 試験のバイタルサインの評価の概要については、5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.3.1 を参照。

2.7.4.4.1.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験のバイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目の概要については、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.5 を参照。

1705 試験のバイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目の概要については、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.5 に示した。

2.7.4.4.1.1.3　1602 試験

バイタルサイン及び身体所見の異常について、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.4.1.2.1 に要約した。

2.7.4.4.1.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1702 試験のバイタルサイン及び身体所見の詳細については、それぞれ、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 12.5.1 及び 12.5.3 を参照。

1901 試験中に報告された、バイタルサイン、及び注射部位の異常（注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位変色、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹）の記述を含む身体所見の詳細については、それぞれ、5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.5.1 及び 12.5.3 を参照。

1907 試験では、バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、体温及び酸素飽和度）について、顕著なベースラインからの変化や投与群間の差は認められなかった。拡張期血圧は 2 投与群間で統計学的な有意差が認められた（エフガルチギモド PH20 SC 群がエフガルチギモド IV 群よりも高い）。拡張期血圧を含むこれらのバイタルサイン項目について、個々の被験者レベルで臨床的に意味のある所見は認められなかった。身体所見について、治験担当医師により臨床的に意味があると判断された異常は認められなかった。1907 試験中に報告されたバ

イタルサイン及び身体的所見の詳細については、それぞれ、5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.5.1 及び 12.5.3 を参照。

2.7.4.4.1.3　安全性統合データセット

2.7.4.4.1.3.1　SC Pooling Block

全般的に、バイタルサインについて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は各サイクル及び全期間に認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.1.1.1 及び Table 14.3.3.1.1.2）。

拡張期血圧について、全体群では、ベースラインが正常（45 mmHg 以上 90 mmHg 以下）で、ベースライン後に 1 回以上高値（90 mmHg 超）となった被験者は 37 名（22.6%）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.1.2）。これは、1704 試験のプラセボ群の結果と一致していた［19 名（22.9%）］（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, Table 14.3.3.2.2）。これらの被験者の多くは原因となる病歴を有しており（例えば、SC PB では 37 名中 19 名で病歴に高血圧が報告されていた）、拡張期血圧の変化により、エフガルチギモド PH20 SC の休薬又は投与中止には至らなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Listing 16.2.4.3 及び 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Listing 16.2.4.3）。SC PB 全体では、拡張期血圧の中央値は 77 mmHg（ベースライン）から最大 85 mmHg（Week 37）まで変動しており、拡張期血圧の一過性の上昇が示唆されたが、サイクルを繰り返すこととの明確な関連性は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.1.1.1）。

全期間について全体集団のベースラインに対するバイタルサインの異常値のクロス集計表を、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.1.2 に示した。

2.7.4.4.1.3.2　IV Pooling Block

IV PB のバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 の結果と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.4.1.3.2）。

拡張期血圧について、全体群では、ベースラインが正常（45 mmHg 以上 90 mmHg 以下）で、ベースライン後に 1 回以上高値（90 mmHg 超）となった被験者は 51 名（31.1%）であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.2.2）。IV PB 全体では、拡張期血圧の中央値は 76.0 mmHg（ベースライン）から最大 80.0 mmHg（Week 127）まで変動しており、拡張期血圧の一過性の上昇が示唆された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.2.1.2）。

IV PB での曝露期間が長かった（最大 19 サイクル）ことも考慮すると、拡張期血圧に関する知見は 1704 試験のプラセボ群（最大 3 サイクル）と同様と考えられた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, Table 14.3.3.2.2）。

その他のバイタルサイン項目に顕著なベースラインからの変化は認められなかった［5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.2.1.1（サイクル別、全体集団）、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.3.2.1.2 及び Table 14.3.3.2.2（全期間、全体集団）］。

2.7.4.4.2　心電図

エフガルチギモドの作用機序より、孤発的な心電図異常に臨床的な意味はないと考えられた。

2.7.4.4.2.1　全身型重症筋無力症を有する被験者を対象とした試験

2.7.4.4.2.1.1　2001 試験及び 2002 試験（IA1）

2001 試験では、心電図について、ベースラインからの変化に臨床的に意味のある所見は認められなかった。評価・観察の結果は、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。

2001 試験のエフガルチギモド IV 群と 1704 試験のエフガルチギモド群で、心電図異常の種類及び発現割合に顕著な差は認められなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.5.3）。

2001 試験及び 2002 試験の高度の心電図異常の要約を表 2.7.4-49 に示した。

2002 試験の全体群で観察期間がより長かったことも考慮すると、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群と 2002 試験の全体群で報告された心電図異常の種類及び発現割合に大きな差は認められなかった。

2002 試験で、心電図で QTcF 間隔が 480 ms 超又はベースラインから 60 ms 超の延長は認められなかった。30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 間隔延長が認められた被験者で、心血管関連の有害事象は報告されなかった。

2001 試験及び 2002 試験の心電図所見の概要については、それぞれ 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.3.2 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.3.2 を参照。

表 2.7.4-49　2001 試験及び 2002 試験（IA1）：心電図異常（全サイクル中）（SAF）

	Study ARGX-113-2001				Study ARGX-113-2002							
					Antecedent study treatment assignment							
	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total (N=164)	
	n/N[a]	%	n/N[a]	%	n/N[a]	%	n/N[a]	%	n/N[a]	%	n/N[a]	%
Heart rate (bpm)												
Low (<40)	0	…	1/55	1.8	0	…	1/47	2.1	0	…	1/160	0.6
High (>100)	1/54	1.9	0	…	0	…	1/47	2.1	3/62	4.8	4/160	2.5
PR interval (ms)												
Low (<120)	1/53	1.9	3/53	5.7	2/50	4.0	3/46	6.5	4/62	6.5	9/158	5.7
High (>220)	0	…	1/53	1.9	1/50	2.0	3/46	6.5	0	…	4/158	2.5
QRS duration (ms)												
High (>120)	2/54	3.7	4/55	7.3	1/51	2.0	3/47	6.4	1/62	1.6	5/160	3.1
QTcF interval (ms)												
]450; 480]	1/54	1.9	2/55	3.6	2/51	3.9	4/47	8.5	4/62	6.5	10/160	6.3
]480; 500]	0	…	1/55	1.8	0	…	0	…	0	…	0	…
Change from baseline of]30; 60]	3/54	5.6	3/55	5.5	2/51	3.9	8/47	17.0	5/46	10.9	15/144	10.4

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3; 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the analysis set per treatment; n=number of participants for whom the observation was reported; N[a]=number of participants in the analysis set with data; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Note: The SC 2001 group refers to participants who received efgartigimod PH20 in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 2001 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-2001 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The IV 1705 group refers to participants who received efgartigimod IV in antecedent study ARGX-113-1705 and efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002. The total group refers to all participants who received efgartigimod PH20 SC in extension study ARGX-113-2002.

2.7.4.4.2.1.2　1704 試験及び 1705 試験

1704 試験の心電図所見について、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.5.3 に要約した。

1705 試験の心電図所見について、5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.5.2 に要約した。

2.7.4.4.2.1.2.1　1602 試験

1602 試験の心電図所見について、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.4.1.4.2.1 に要約した。

2.7.4.4.2.2　健康被験者を対象とした第 1 相試験

1702 試験及び 1901 試験で報告された心電図所見の詳細については、それぞれウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1702 CSR, 12.5.2 及び 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, 12.5.2 を参照。

2.7.4.1.2.2 で述べたとおり、健康被験者を対象とした 1907 試験での治験薬の用法及び用量は、gMG を有する被験者を対象とした 2001 試験と同じである。1907 試験では、臨床的に意味のある心電図異常は確認されなかった。1907 試験中に報告された心電図異常の詳細については、5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, 12.5.2 を参照。

2.7.4.4.2.3　安全性統合データセット

2.7.4.4.2.3.1　SC Pooling Block

心電図異常が認められた被験者の要約を表 2.7.4-50 に示した。

QTcF 間隔について、480 ms 超 500 ms 以下は認められず、ベースラインから 60 ms 超の延長が男性被験者 1 名（0.6%）に認められた。

全体集団の心電図の測定結果及びベースラインからの変化量を、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.4.1.1.1（サイクル別）及び Table 14.3.4.1.1.2（全期間）に示した。全体集団の心電図異常のクロス集計表を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.4.1.2（全期間）に示した。全体集団の QTc 変化の異常値は、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.4.1.3 に示した。

表 2.7.4-50　SC Pooling Block：心電図異常（全体群）（SAF）

	Total (N=168)	
	n/Na	**%**
HR (bpm)		
Low	1/163	0.6
High	6/163	3.7
PR (ms)		
Low	11/161	6.8
High	4/161	2.5
QRS (ms)		
High	6/163	3.7
QTcF (ms)		
]450; 480]	11/163	6.7
QTcF change (ms)		
]30; 60]	25/163	15.3
>60	1[a]/163	0.6

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Tables 14.3.4.1.2 and 14.3.4.1.3
bpm=beats per minute; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; HR=heart rate; N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; Na=number of participants in the analysis set with data; PR=PR interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QTcF=rate-corrected QT intervals using Fridericia's formula; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

a) The QTcF value recorded in study ARGX-113-2002 resulted in a >60 ms change from baseline in study ARGX-113-2001 (ie, the baseline used in the SC pooling). The QTcF change from baseline in ARGX-113-2002 was <30 ms; therefore, this result was not recorded as an abnormality in ARGX-113-2002 and was not reported in the ARGX-113-2002-IA1 CSR.

2.7.4.4.2.3.2　IV Pooling Block

心電図異常が認められた被験者の要約を表 2.7.4-51 に示した。

IV PB の心電図異常は、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料の PB2 と一致していた（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.4.1.4.3.2）。全体で、QTcF 間隔について 480 ms 超 500 ms 以下は 4 名（2.4%）に認められ、ベースラインから 60 ms 超の延長は 2 名（1.2%）で認められた。

全体集団の心電図の測定結果及びベースラインからの変化を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.4.2.1.1（サイクル別）及び Table 14.3.4.2.1.2（全期間）に示した。全体集団の心電図異常のクロス集計表を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.4.2.2（全期間）に示した。全体集団の QTc 変化の異常値は、5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.4.2.3 に示した。

表 2.7.4-51　IV Pooling Block：心電図異常（全エフガルチギモド群）（SAF）

	Total efgartigimod (N=164) n/N (%)
HR (bpm)	
High	10/164 (6.1)
PR (ms)	
Low	19/163 (11.7)
High	5/163 (3.1)
QRS (ms)	
High	12/164 (7.3)
QTcF (ms)	
]450; 480]	20/164 (12.2)
]480; 500]	4/164 (2.4)
QTcF change (ms)	
]30; 60]	40/164 (24.4)
>60	2/164 (1.2)

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Tables 14.3.4.2.2 and 14.3.4.2.3
bpm=beats per minute; HR=heart rate; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the analysis set; n=number of participants for whom the observation was reported; PR=PR interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QT=total duration of ventricular depolarization; QTcF=rate-corrected QT intervals using Fridericia's formula.
Note: Most severe abnormalities considering all postbaseline assessments (all cycles), including unscheduled assessments.

2.7.4.4.3　自殺傾向の評価

1602 試験、1704 試験、1705 試験、2001 試験及び 2002 試験（IA1）で、自殺念慮及び自殺行動に関する前向き評価を実施した。自殺傾向の評価は、被験者に PHQ-9 の以下の質問により実施した：「Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way?」。

PHQ-9 の回答は、「not at all」、「several days」、「more than half the days」又は「nearly every day」に限られていた。

いずれの試験でも、自殺傾向の評価で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

これらの試験の自殺傾向評価の要約は、個々の試験 CSR に示した：

- 1602 試験：ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1602 CSR, 12.5.4
- 1704 試験：ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, ARGX-113-1704 CSR, 12.5.4
- 1705 試験：5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR,12.5.3
- 2001 試験：5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.2.3.4
- 2002 試験：5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.3.4

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

IV PB 及び SC PB の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び有害事象を以下の部分集団別に評価した：

- 年齢：18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上

- 性別：男性／女性
- 人種：白人／アジア人／その他
- 抗 AChR 抗体の発現状況：陽性／陰性
- ベースラインの eGFR 値カテゴリー：正常／軽度腎機能障害／中等度腎機能障害／高度腎機能障害
- 体重（事後解析）

本申請では、SC PB を対象とした内因性要因に関する部分集団解析の結果を提示する。データソースの概要を表形式で 2.7.4.8.1 に示した。

部分集団解析の結果は、一部の部分集団［人種（アジア人又はその他）、抗 AChR 抗体陰性被験者、一部の体重カテゴリー、腎機能障害の各部分集団］の被験者数が少ないことから、解釈には注意が必要である。

また、母集団 PK/PD モデル構築の共変量解析の一環として、エフガルチギモドの薬物動態又は薬力学的作用プロファイルに対する内因性要因及び腎機能及び肝機能のマーカー並びに抗 AChR 抗体陽性／陰性の潜在的影響を評価した。2001 試験のデータを含む、エフガルチギモド IV 又はエフガルチギモド PH20 SC を投与した健康被験者及び gMG を有する被験者のデータによる統合データセットを使用した（2.7.2.3.8 参照）。

2.7.4.5.1.1　年齢

年齢別の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を検討したところ、被験者の大半は 18 歳以上 65 歳未満であり（78.6%）、女性であった。診断からの期間の平均値（標準偏差）は、18 歳以上 65 歳未満［9.39 年（8.646）］で 65 歳以上［6.12 年（4.345）］より長かった。ベースライン時に併用 gMG 療法として NSID とステロイドを投与していた被験者の割合は、18 歳以上 65 歳未満（41.7%）で 65 歳以上（27.8%）よりも高かった。18 歳以上 65 歳未満の被験者の多くは腎機能が正常で（90.2%）、65 歳以上では半数以上に軽度の腎機能障害が認められた（63.9%）（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.2 及び Table 14.1.2.1.2.2）。

全体群で、65 歳以上で 18 歳以上 65 歳未満よりも発現割合が高かった有害事象のサブカテゴリーは以下のとおりである（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.3）：

- 1 件以上の重篤な有害事象：8 名（22.2%）対 15 名（11.4%）
- 1 件以上の CTCAE Grade 3 以上の有害事象：8 名（22.2%）対 18 名（13.6%）
- 1 件以上の中止に至った有害事象：4 名（11.1%）対 1 名（0.8%）

全体集団でサイクルごと及び全期間での 65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者間の安全性プロファイルについて、有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.3 に示した。

65 歳以上で 2 名の死亡が報告されたが、いずれも死因は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された（2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.2 参照）。

年齢カテゴリー別 ISR の事後解析については、2.7.4.2.1.5.2.1 を参照。

2.7.4.5.1.2　性別

男女別の人口統計学的特性を検討したところ、全体群では男性（59 名）より女性（109 名）の被験者が多かった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.5）。男性及び女性ともに被験者の大半は 18 歳以上 65 歳未満であった［それぞれ、40 名（67.8%）及び 92 名（84.4%）］。65 歳以上の被験者は男性が女性より多かった［それぞれ、19 名（32.2%）及び 17 名（15.6%）］。BMI の平均値（標準偏差）は、男女被験者で同程度であった［それぞれ、29.97 kg/m^2（5.770）及び 26.48 kg/m^2（5.810）］。

全体群の男女別のベースライン疾患特性を検討した結果、女性被験者が男性被験者より高度の gMG を有していた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.2.5）。MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は、女性被験者で男性被験者よりも高く［それぞれ、8.6 点（3.45）対 8.1 点（2.72）］、MGFA 分類が Class III（IIIa 又は IIIb；中等度の筋力低下）又は Class IV（IVa 又は IVb；高度の筋力低下）の割合は、女性被験者で男性被験者よりも高かった（それぞれ、65.1%対 49.2%）。診断からの期間の平均値（標準偏差）は、女性被験者で男性被験者よりも長かった［それぞれ、9.50 年（7.914）対 7.18 年（8.076）］。

全体群で、1 件以上の有害事象が報告された被験者の割合は、女性被験者で男性被験者より高かった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.6）：96 名（88.1%）対 36 名（61.0%）。

女性被験者で男性被験者より発現割合が高かった有害事象のサブカテゴリーは以下のとおりである（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.6）：

- 1 件以上の IRR：48 名（44.0%）対 17 名（28.8%）
- 1 件以上の ISR：53 名（48.6%）対 21 名（35.6%）
- 1 件以上の治験担当医師の評価による治験薬との因果関係が否定できない有害事象：64 名（58.7%）対 23 名（39.0%）

女性被験者で 2 名の死亡が報告されたが、いずれも、治験担当医師により死因はエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.2 を参照）。

全体群で MedDRA SOC 別の有害事象データを検討した結果、各 SOC の有害事象の発現割合は、女性被験者と男性被験者で同様であった。感染症および寄生虫症の SOC の有害事象（AESI として定義）は、女性 40 名（36.7%）及び男性 17 名（28.8%）に認められた（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.6）。

PT 別では、全エフガルチギモド SC 群で頭痛の発現割合は、女性被験者と男性被験者で同様であり、それぞれ 18 名（16.5%）と 11 名（18.6%）で報告された。

男女別 ISR の事後解析については、2.7.4.2.1.5.2.1 に示した。

2.7.4.5.1.3　人種

被験者集団は主に白人［151 名（89.9%）］であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.1）。しかしながら、人種別に安全性データを解析した結果、臨床的に意味のある差は認められず、いずれの人種についても特異的な安全性の懸念は確認されていない（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.4 及び Table 14.3.1.1.2.4）。

2.7.4.5.1.4　体重

2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群の被験者のベースラインの体重は 42.0 kg から 150.2 kg の範囲であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 5）。

SC PB の被験者のベースラインの体重別に有害事象に関する事後解析を実施した。ベースライン体重カテゴリー（50 kg 未満、50 kg 以上 75 kg 未満、75 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上 125 kg 未満、又は 125 kg 以上）別の安全性プロファイルに、臨床的に意味のある差は確認されなかった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、100 kg 以上 125 kg 未満の体重カテゴリーで他の体重カテゴリーよりも高かったが、各体重カテゴリーの被験者数は少なかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.4.2）。

ベースラインの体重カテゴリー別 ISR の事後解析については、2.7.4.2.1.5.2.1 に示した。

2.7.4.5.1.5　抗 AChR 抗体陽性又は陰性

抗 AChR 抗体陽性／陰性別の人口統計学的特性及びベースライン特性について偏りはなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.1 及び Table 14.1.2.1.2.1）。全体群の抗 AChR 抗体陽性／陰性別の有害事象の概要を検討した結果、1 件以上の有害事象、AESI、重篤な有害事象又は CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者割合は、抗 AChR 抗体陽性又は陰性の被験者間で同様であることが示唆された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.1）。

全体群で SOC 別の有害事象を検討した結果、各 SOC の有害事象の発現割合は抗 AChR 抗体陽性被験者と陰性被験者で同様であることが示された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1）。

これらの被験者集団間で、安全性プロファイルについて臨床的に意味のある差を示す傾向又はパターンは観察されなかった。

2.7.4.5.1.6　肝障害及び腎障害

2.7.4.5.1.6.1　肝機能障害

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

試験の選択基準及び除外基準では肝機能障害を有する被験者の参加は許容されていたが、実際には肝機能障害を有する被験者はエフガルチギモドの臨床試験に登録されなかった。したがって、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床データは得られていない。エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に対する肝機能障害の影響については検討されていないが、肝機能障害を有する患者に対して投与量の調節が必要である可能性は低いと考えられる。

また、母集団 PK/PD 解析により、肝機能マーカーを共変量候補として評価した。アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼは、母集団 PK/PD 最終モデルで、いずれのモデルパラメータにも影響しなかった（2.7.2.3.8.6 を参照）。

2.7.4.5.1.6.2　腎機能障害

腎機能障害を有する被験者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験は実施されていない。

SC PB に含まれる試験で、以下のカテゴリーの eGFR 値に基づくベースラインの腎機能別に安全性データの解析を実施した：

- 腎機能正常：90 mL/min/1.73m^2 以上
- 軽度腎機能障害：60 mL/min/1.73m^2 以上、90 mL/min/1.73m^2 未満
- 中等度腎機能障害：30 mL/min/1.73m^2 以上、60 mL/min/1.73m^2 未満
- 高度腎機能障害：30 mL/min/1.73m^2 未満

ベースライン時、129 名が腎機能正常、35 名が軽度腎機能障害、3 名が中等度腎機能障害、1 名が高度腎機能障害に分類された（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.2.6）。中等度又は高度の腎機能障害のエフガルチギモドの安全性に対する影響を評価するにはデータが不十分であった。

フォローアップ期間を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は、腎機能正常な被験者と軽度腎機能障害を有する被験者で同様であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.6）：

- 腎機能正常：129 名（76.8%）、184.3 日（66.48）
- 軽度腎機能障害：35 名（20.8%）、183.5 日（73.78）
- 中等度腎機能障害：3 名（1.8%）、154.7 日（25.38）
- 高度腎機能障害：1 名（0.6%）、161.0 日（--）

全体的な安全性プロファイルは、腎機能正常な被験者と軽度腎機能障害を有する被験者とで同様であった（表 2.7.4-52）。腎機能正常な被験者よりも軽度腎機能障害を有する被験者で、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は高かった（表 2.7.4-52）（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.7）。

SOC 及び PT 別の有害事象を検討した結果、腎機能正常被験者と軽度腎機能障害被験者で臨床的に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.7）。遠隔転移を伴う腎癌により死亡した被験者 1 名は、ベースライン時に軽度の腎機能障害が認められていた（詳細な叙述へのリンクは表 2.7.4-45 に示した）。

エフガルチギモド PH20 SC による、腎機能検査値への影響は認められなかった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.3.2）。

全体群被験者のうちデータが得られた 164 名で、ベースラインの eGFR 値カテゴリーからベースライン後により悪いカテゴリーへシフトした被験者は以下のとおりである（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.2.1.4.2）：

- ベースラインで腎機能正常で、軽度腎機能障害に悪化：25 名（15.2%）
- ベースラインで軽度腎機能障害があり、中等度腎機能障害に悪化：5 名（3.0%）

上記以外、ベースラインから投与後により悪い eGFR 値カテゴリーへシフトした被験者はいなかった。

臨床安全性データを評価した結果、エフガルチギモド PH20 SC の投与後に高度腎機能障害に悪化した被験者はいなかった。総合すると、ベースライン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影響を及ぼさなかったと結論づけることができる。

腎機能正常被験者と軽度腎機能障害を有する被験者とで、1 件以上の有害事象、AESI、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象、エフガルチギモド PH20 SC の休薬又は投与中止に至った有害事象、IRR、又は局所性 ISR を発現した割合は同様であった。中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者の部分集団で発現した有害事象が少なかったことから、これらの腎機能障害カテゴリーについて臨床的に意味のあるリスク評価を行うことはできない（表 2.7.4-52）。

軽度腎機能障害患者に対して投与量の調節は不要である。

表 2.7.4-52　SC Pooling Block：ベースライン時の eGFR 別の有害事象の概要（SAF）

	Total (N=168)							
	Normal renal function[a] (N=129)		Mild renal impairment[b] (N=35)		Moderate renal impairment[c] (N=3)		Severe renal impairment[d] (N=1)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Overall								
≥1 AE	100 (77.5)	707	29 (82.9)	221	2 (66.7)	5	1 (100)	6
≥1 SAE	14 (10.9)	22	9 (25.7)	11	0	…	0	…
≥1 AE of CTCAE grade ≥3	15 (11.6)	35	10 (28.6)	17	0	…	1 (100)	1
≥1 Fatal AE	0	…	2 (5.7)	3	0	…	0	…
≥1 Treatment-related AE according to PI	68 (52.7)	379	17 (48.6)	70	1 (33.3)	3	1 (100)	1
≥1 Treatment-related SAE	0	…	1 (2.9)	1	0	…	0	…
≥1 AE leading to interruption of IMP	9 (7.0)	10	4 (11.4)	10	1 (33.3)	1	0	…
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	2 (1.6)	2	3 (8.6)	4	0	…	0	…
≥1 AESI[e]	44 (34.1)	68	13 (37.1)	23	0	…	0	…
≥1 Injection-related reaction[f]	52 (40.3)	232	12 (34.3)	25	1 (33.3)	2	0	…
≥1 Injection site reaction[g]	60 (46.5)	308	13 (37.1)	36	1 (33.3)	3	0	…

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.7
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set per eGFR value at baseline; PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

a) Normal renal function is defined as an eGFR value of ≥90 mL/min/1.73m².
b) Mild renal impairment is defined as an eGFR value that is ≥60 mL/min/1.73m² to <90 mL/min/1.73m².
c) Moderate renal impairment is defined as eGFR value that is ≥30 mL/min/1.73m² to <60 mL/min/1.73m².
d) Severe renal impairment is defined as eGFR value that is <30 mL/min/1.73m².
e) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
f) Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.
g) Injection site reactions were defined as AEs with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.

2.7.4.5.1.7　免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の測定方法を 2.7.1.1.2.3 にまとめた。本申請のデータカットオフ時点（表 2.7.4-2）のエフガルチギモド PH20 SC の免疫原性データは、ISI（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）に記載した。本申請のデータカットオフ時点の免疫原性結果の概要を 2.7.2.4.1 に示した。

製剤、患者、疾患及び治療に関連する因子の評価、及び検出されたエフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体に臨床的意味がないことを示す臨床免疫原性のデータから、エフガルチギモド PH20 SC の免疫原性及び潜在的な関連反応のリスクは低いと考えられる。

エフガルチギモドに対する ADA 又は rHuPH20 に対する抗体が認められた被験者とこれらの抗体が陰性であった被験者で、有害事象及び重篤な有害事象プロファイルは一致していた。

2.7.4.5.2　外因性要因

SC PB 及び IV PB で報告された全ての有害事象を、地域別（米国 vs 日本 vs その他）に評価した。本申請では、SC PB について、外因性要因に関する部分集団解析の結果を提示する。

フォローアップ期間を含めた治療期間を、地域の部分集団別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.6 に示し、それらを 6 ヵ月ごとに 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.1.9 に示した。

地域別の人口統計学的特性及びベースライン特性を 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.4 及び 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.2.4 にそれぞれ示した。

有害事象の概要を地域別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.5 に示した。有害事象を地域、SOC 及び PT 別に 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.5 に示した。

2.7.4.5.2.1　地理的地域

SC PB では、大半が「その他の地域」の被験者［128 名（76.2%）］で、26 名（15.5%）が米国、残りの 14 名（8.3%）が日本の被験者であった（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.4 及び 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.2.4）。地域間で人種及び民族以外の差は以下のとおりであった：

- 女性被験者の割合は、日本が最も高く（92.9%）、次いでその他の地域（65.6%）、米国（46.2%）の順で高かった。
- 体重の平均値は、日本が最も低く（59.84 kg）、次いで、その他の地域（78.41 kg）、米国（93.57 kg）の順で低かった。
- 年齢の平均値は、その他の地域が最も低く（48.9 歳）、次いで日本（51.3 歳）、米国（57.6 歳）、の順で低かった
- 抗 AChR 抗体陰性被験者の割合は、日本が最も高く（35.7%）、次いで米国（19.2%）、その他の地域（16.4%）の順で高かった。

SC PB について、地域別の有害事象の概要及び選択した SOC の要約を表 2.7.4-53 に示した。

各部分集団の被験者数は、日本 14 名、米国 26 名及びその他の地域 128 名であった。全体として、米国では他の地域よりも有害事象（重篤、Grade 3 以上及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を含む）の発現割合が高かった。なお、米国の被験者は、他の地域よりも年齢、体重、BMI の平均値が高かった（米国の被験者の平均年齢は 57.6 歳、体重の平均値は 93.57 kg、BMI の平均値は 31.9 kg/m^2；5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.2.1.1.4）。しかし、SC PB の全期間及びサイクル別の有害事象の検討により、地域間で臨床的に意味のある差は確認されなかった（表 2.7.4-53 及び 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.5）。

表 2.7.4-53　SC Pooling Block：地域別の有害事象の概要（SAF）

	Total (N=168)					
	United States (N=26)		Japan (N=14)		Rest of World (N=128)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Number of participants with:						
≥1 AE	23 (88.5)	181	10 (71.4)	49	99 (77.3)	709
≥1 SAE	7 (26.9)	7	1 (7.1)	2	15 (11.7)	24
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	7 (26.9)	10	1 (7.1)	2	18 (14.1)	41
≥1 Fatal AE	1 (3.8)	1	0	…	1 (0.8)	2
≥1 Treatment-related AE according to PI	19 (73.1)	98	8 (57.1)	28	60 (46.9)	327
≥1 Treatment-related SAE	0	…	0	…	1 (0.8)	1
≥1 AE leading to interruption of IMP	3 (11.5)	9	2 (14.3)	2	9 (7.0)	10
≥1 AE leading to discontinuation of IMP	2 (7.7)	2	0	…	3 (2.3)	4
≥1 AESI[a]	6 (23.1)	11	3 (21.4)	3	48 (37.5)	77
≥1 Injection-related reaction[b]	15 (57.7)	36	7 (50.0)	17	43 (33.6)	206
≥1 Injection site reaction[c]	19 (73.1)	71	9 (64.3)	24	46 (35.9)	252
System organ class						
血液およびリンパ系障害	0	…	0	…	7 (5.5)	9
心臓障害	2 (7.7)	2	0	…	5 (3.9)	7
耳および迷路障害	1 (3.8)	1	2 (14.3)	3	3 (2.3)	8
内分泌障害	0	…	0	…	1 (0.8)	1
眼障害	5 (19.2)	7	1 (7.1)	1	7 (5.5)	8
胃腸障害	11 (42.3)	22	1 (7.1)	1	24 (18.8)	46
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (80.8)	81	9 (64.3)	26	56 (43.8)	277
肝胆道系障害	0	…	0	…	2 (1.6)	2
感染症および寄生虫症	6 (23.1)	11	3 (21.4)	3	48 (37.5)	77
傷害、中毒および処置合併症	4 (15.4)	7	0	…	9 (7.0)	23
臨床検査	4 (15.4)	4	0	…	12 (9.4)	23
代謝および栄養障害	1 (3.8)	1	0	…	11 (8.6)	14
筋骨格系および結合組織障害	6 (23.1)	8	3 (21.4)	3	19 (14.8)	42
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (7.7)	2	0	…	3 (2.3)	4
神経系障害	6 (23.1)	14	3 (21.4)	6	37 (28.9)	89
精神障害	0	…	0	…	1 (0.8)	1
腎および尿路障害	0	…	2 (14.3)	2	12 (9.4)	15

	Total (N=168)					
	United States (N=26)		Japan (N=14)		Rest of World (N=128)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
生殖系および乳房障害	2 (7.7)	2	2 (14.3)	2	6 (4.7)	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (23.1)	11	0	…	15 (11.7)	31
皮膚および皮下組織障害	4 (15.4)	6	2 (14.3)	2	10 (7.8)	19
外科および内科処置	0	…	0	…	2 (1.6)	2
血管障害	2 (7.7)	2	0	…	4 (3.1)	4

Source: 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Tables 14.3.1.1.1.5 and 14.3.1.1.2.5
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants in the analysis set per region; PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class
a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
b) Injection-related reactions were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.
c) Injection site reactions were defined as AEs with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection. There is overlap in the PTs for localized Injection site reactions by high level term (refer to 2.7.4.2.1.5.2) and the SMQs for the injection- or infusion-related reactions.

2.7.4.5.2.2　自己投与

2001 試験では、初回のエフガルチギモド PH20 SC 投与は、治験実施医療機関で治験担当医師又は試験を担当する他のスタッフが投与することとされた。全体として、ほとんどのエフガルチギモド PH20 SC 投与は治験実施施設のスタッフによって投与された［175 回（83.3%）］（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 11.1.3）。被験者／介護者は、（自己）投与に関する十分なトレーニングを受けた後、以降のエフガルチギモド PH20 SC を投与することが許可された。ほとんどの被験者／介護者［42 名（76.4%）］は、十分なトレーニングを受け、エフガルチギモド PH20 SC を投与可能であると判断された。そのうち 24 名（57.1%）の被験者／介護者では、投与可能と判断されるまでに必要なトレーニング来院は 1 回であった。投与可能と判断された被験者のうち、23 名の被験者／介護者は、治験実施施設の担当者の監督下で少なくとも 1 回の投与を行った。

2002 試験（IA1）では、計 145 名（88.4%）の被験者又はその介護者がエフガルチギモド PH20 SC を投与するための十分なトレーニングを受けたと判断された。Total IV 群（すなわち、以前にエフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを受けていない）のほとんどの被験者又はその介護者は、3 回以下のトレーニング来院で十分にトレーニングを受けたと判断された。Cycle 4 の 2 回目の注射までに、70%超の被験者が在宅で自己投与を実施し、Cycle 4 の Visit 2、Visit 3 及び Visit 4 に在宅で自己投与を実施した被験者はそれぞれ 47 名（72.3%）、45 名（71.4%）及び 43 名（76.8%）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.1.3 参照）。

2.7.4.5.2.2.1　治験薬を自己投与した患者の安全性

自己投与又は介護者支援投与を行った被験者と医療従事者による投与を行った被験者との間で安全性データを比較するため、事後解析を行った。この解析では、被験者を重なりのあ

る 3 つの観察グループに分けた。被験者はこれらのグループにランダム化されたわけではないため、選択バイアスを除外することはできない。

2002 試験（IA1）の被験者をエフガルチギモド PH20 SC の投与方法により以下の定義でグループ分けし、投与方法グループ別に安全性データを示す。なお、2002 試験の日本人被験者数は少なかったため、自己投与に関する事後解析は全体集団のみについて実施した。

- グループ A：「全て医療従事者による投与」には、エフガルチギモド PH20 SC が常に医療従事者により投与された被験者が含まれる。
- グループ B：「治験薬投与期 1 の Visit 2 以降、全て自己投与又は介護者支援投与」には、治験薬投与期 1 の Visit 2 以降、エフガルチギモド PH20 SC を常に自己投与又は介護者支援投与した被験者が含まれる。
- グループ C：「1 回以上自己投与又は介護者支援投与」には、グループ B の被験者に加えて、エフガルチギモド PH20 SC の自己投与又は介護者支援投与と、医療従事者による投与を両方受けた被験者が含まれる。
- グループ合計は、グループ A とグループ C の合計である。グループ A とグループ C は相互に排他的であり、グループ B はグループ C の部分集団である。

投与グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を 2.7.3.2.3.4.1 に示す。

グループ A、グループ B、グループ C 及びグループ合計の被験者に発現した有害事象の概要を表 2.7.4-54 に示す。

エフガルチギモド PH20 SC を自己投与した被験者及び介護者により投与された被験者のいずれも、安全上の懸念は確認されなかった。安全性プロファイルは、ISR を除いて投与方法グループ間で同様であった。ISR の発現割合はグループ B で投与初期に高かったが、サイクル数が増えるに従って減少した（本項「ISR」の記述を参照）。ISR は皮下の投与経路に特徴的である。

全体として、有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象、及び IRR の発現割合はグループ A 及びグループ C で同程度であり、グループ B で高かった。有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、主に ISR の影響により、グループ A 及びグループ C よりもグループ B で高かった。

治験手順に関連する有害事象の発現割合は、グループ B 及びグループ C と比較してグループ A で低かった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験手順との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、主に ISR の発現割合が影響していた。

グループ B の有害事象の発現割合は、主に局所性 ISR が影響しており、34 名の被験者（59.6%）に発現した。

AESI 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はグループ間で同様であった。しかしながら、治験薬の休薬に至った有害事象はグループ A で高かった。

2002 試験での、重篤な有害事象の投与方法グループ別、SOC 及び PT 別の要約を 5.3.5.2-1, ARGX 113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.8 に、Grade 3 以上の有害事象の投与方法グループ別、SOC 及び PT 別の要約を 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.9 に示す。

表 2.7.4-54　2002 試験（IA1）：投与方法別の有害事象の概要（SAF）

	All professionally supported injections (N=54; PYFU=23.3)			All self-supported or caregiver-supported injections from TP1V2 onward (N=57; PYFU=24.3)			≥1 Self-supported or caregiver-supported injection (N=110; PYFU=48.8)			Total group (N=164; PYFU=72.1)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	41 (75.9)	198	8.5	52 (91.2)	403	16.6	84 (76.4)	592	12.1	125 (76.2)	790	11.0
≥1 SAE	5 (9.3)	8	0.3	9 (15.8)	10	0.4	12 (10.9)	14	0.3	17 (10.4)	22	0.3
≥1 AE of CTCAE severity grade ≥3	5 (9.3)	16	0.7	10 (17.5)	20	0.8	14 (12.7)	25	0.5	19 (11.6)	41	0.6
≥1 AESI[a]	17 (31.5)	24	1.0	20 (35.1)	34	1.4	31 (28.2)	52	1.1	48 (29.3)	76	1.1
≥1 IRR[b]	21 (38.9)	47	2.0	28 (49.1)	148	6.1	39 (35.5)	192	3.9	60 (36.6)	239	3.3
≥1 ISR[c] (localized)	19 (35.2)	58	2.5	34 (59.6)	195	8.0	50 (45.5)	249	5.1	69 (42.1)	307	4.3
≥1 Fatal AE	1 (1.9)	2	0.1	1 (1.8)	1	0.0	1 (0.9)	1	0.0	2 (1.2)	3	0.0
≥1 Treatment-related AE according to PI	22 (40.7)	74	3.2	41 (71.9)	254	10.5	59 (53.6)	325	6.7	81 (49.4)	399	5.5
≥1 Procedure-related AE according to PI	6 (11.1)	18	0.8	14 (24.6)	74	3.0	25 (22.7)	126	2.6	31 (18.9)	144	2.0
≥1 Treatment-related SAE	0	…	…	0	…	…	1 (0.9)	1	0.0	1 (0.6)	1	0.0
≥1 AE for which IMP was interrupted	6 (11.1)	12	0.5	3 (5.3)	4	0.2	7 (6.4)	8	0.2	13 (7.9)	20	0.3
≥1 AE for which IMP was discontinued	1 (1.9)	2	0.1	1 (1.8)	1	0.0	2 (1.8)	2	0.0	3 (1.8)	4	0.1

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.6

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; ER=event rate per PYFU; IMP=investigational medicinal product; IRR=injection-related reaction; ISR=injection site reaction; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants per treatment group in the safety analysis set; n=number of participants who reported ≥1 event; PI=principal investigator; PT=preferred term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SOC=system organ class; TP1V2=treatment period 1, visit 2

a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
b) IRRs were defined as AEs in the SMQ (broad) for Hypersensitivity, Anaphylactic reaction, and Extravasation (excluding implants) that occurred within 48 hours of an injection or infusion, or within 2 days of the event if no start time was available.
c) Localized ISRs were defined as adverse events with MedDRA high level term Injection site reactions regardless of the time of AE onset relative to an injection.

Notes: ER was calculated as the number of events divided by the PYFU. AEs were coded by SOC and PT according to MedDRA version 24.1 (Sep 2021). “Treatment-related” was defined as at least possibly related to efgartigimod PH20 SC according to the investigator, or a missing drug relatedness. The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment group in the safety analysis set.

ISR

2002 試験での、ISR の投与方法グループ別、SOC 及び PT 別の要約を 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.3.7 に示す。ISR は、皮下の投与経路に特徴的である。

グループ B はグループ A よりも ISR の発現割合が高かった（それぞれ、59.6% vs 35.2%）。グループ B で ISR の発現割合が高かった原因は、主に、注射部位内出血（17.5%）、注射部位疼痛（17.5%）及び注射部位腫脹（12.3%）によるものであった。注射部位紅斑は、グループ A、グループ B 及びグループ C でそれぞれ 25.8%、31.6%及び 25.5%であり、3 グループで同程度であった。

サイクル数が増えるに従って ISR の発現割合が減少したことから、トレーニング及び経験によってこれらの事象が少なくなることが示された。注射部位内出血及び注射部位疼痛は、グループ A と比較してグループ B では Cycle 1 で高かったが、サイクル数が増えるに従い減少した。Cycle 1 では、注射部位内出血の発現割合はグループ A の 1.9%に対してグループ B では 12.3%であった。Cycle 2、Cycle 3 及び Cycle 4 では、注射部位内出血はグループ A でそれぞれ 2.3%、0%及び 0%、グループ B でそれぞれ 0%、5.3%及び 3.7%であった。Cycle 1 の注射部位疼痛の発現割合は、グループ A の 5.6%に対し、グループ B では 12.3%であった。Cycle 2、Cycle 3 及び Cycle 4 では、注射部位疼痛は、グループ A でそれぞれ 2.3%、0%及び 0%、グループ B でそれぞれ 8.0%、5.3%及び 0%であった。

エフガルチギモド PH20 SC は、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、既存の利用可能な治療法に代わる治療法を提供する。エフガルチギモド PH20 SC の自己投与に伴うベネフィットはリスクを上回ると考えられ、患者にとって利便性の高い治療選択肢が追加される。

ISR の詳細については、2.7.4.2.1.5.2 を参照。

2.7.4.5.2.3　静脈内投与から皮下投与への切替え

2.7.4.5.2.3.1　静脈内投与から皮下投与に切り替えた被験者の安全性

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

2001 試験のエフガルチギモド IV から 2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC に切り替えた被験者の安全性評価

2001 試験でエフガルチギモド IV、2002 試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与した 48 名（すなわち、IV 2001 群）では、Cycle 1 での有害事象の発現割合がそれぞれ 50.9%から 64.6%に増加した（それぞれ、5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 18 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.1）。これは、IRR、特に局所性 ISR の発現（33.3%）に起因していた（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.13）。

局所性 ISR の大部分は治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと評価されたため、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験手順との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、2001 試験のエフガルチギモド IV 群よりも高かった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 18 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR,

Table 14 及び Table 16)。IV 2001 群の被験者での重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び AESI の発現割合は、2001 試験よりも 2002 試験の Cycle 1 で低かった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 18 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.1)。被験者 1 名が、2001 試験のエフガルチギモド IV 群から 2002 試験のエフガルチギモド PH20 SC へ移行後に死亡したが、死亡に至った事象（PT：遠隔転移を伴う腎癌）は治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC 投与との因果関係は否定された。被験者の病歴に腎細胞癌が報告されていた（2.7.4.2.1.2.1 参照)。

2002 試験の群間の安全性プロファイルの評価

2002 試験の被験者 164 名は、2001 試験又は 1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた（それぞれ IV 2001 群及び IV 1705 群)、若しくは 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた（SC 2001 群)。Total IV 群（113 名）は、IV 2001 群及び IV 1705 群から成り、先行試験でエフガルチギモド IV 又はエフガルチギモド PH20 SC（すなわち、SC 2001 群；51 名）の投与を受けた被験者の安全性プロファイルを評価するために設定した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 3)。

先行試験の治療期間又はエフガルチギモドの投与経路にかかわらず、Total IV 群と SC 2001 群の被験者の有害事象の種類及び発現割合は同様であった。有害事象の発現割合は、Total IV 群及び SC 2001 群でそれぞれ 74.3%及び 80.4%であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14)。

有害事象の発現割合は、主に局所性 ISR に起因していた。Total IV 群と SC 2001 群の局所性 ISR の発現割合は、それぞれ 41.6%及び 43.1%であった。ISR は、皮下投与に特徴的である。ISR はいずれも、重篤又は Grade 3 以上ではなく、エフガルチギモド PH20 SC 投与中止に至った事象もなかった。大部分の ISR は治療を必要とせず、ISR の発現割合はサイクルが増えるに従い減少した（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.9, Localized Injection Site Reactions)。

2002 試験のその他の安全性評価項目についても、Total IV 群と SC 2001 群で同様であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002 CSR-IA1, Table 14.3.1.1)：

- 重篤な有害事象：8.0%及び 15.7%
- エフガルチギモドの休薬に至った有害事象：8.0%及び 7.8%
- エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象：2.7%及び 0%
- AESI：25.7%及び 37.3%
- CTCAE Grade 3 以上の有害事象：10.6%及び 13.7%

エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC に切り替えた被験者に関する結論

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

エフガルチギモド PH20 SC に新たに曝露された被験者（すなわち、Total IV 群）では、エフガルチギモド PH20 SC に既に曝露していた被験者（すなわち、SC 2001 群）と比較して、局所性 ISR のリスクは増加しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

エフガルチギモドの薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。

エフガルチギモドは、ヒト FcRn に結合する化合物（すなわち、免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の薬物動態、薬力学的作用、又はその両方に影響を与える可能性がある（2.7.2.3.9.2）。

第 3 相試験に参加した gMG を有する被験者の併用 MG 治療は、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド及び NSID に限定し、スクリーニング前に用量が一定であることとした。NSID 又はステロイドは臨床試験中に使用が許可されており、試験対象集団でも広く使用されていたことから、ステロイドや NSID の併用による潜在的な相互作用について安全性プロファイルの一部として説明する。ステロイド剤や NSID の併用の影響は、母集団 PK/PD での共変量解析により評価した。この共変量はこのモデルで統計的に有意であったが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.2.3.9.1）。

2001 試験で、PLEX、免疫グロブリン療法（IVIg 及び SCIg）又は免疫吸着療法の実施、若しくは投与中のステロイドの用量又は種類の変更は認められていなかった。2001 試験では、治験実施計画書に規定された基準を満たした場合、これらの治療はレスキュー療法とみなされ、使用は可能であったが、治験薬の投与は中止することとした。これらの被験者は、2002 試験に移行することは可能であった。2002 試験期間中、PLEX、免疫グロブリン療法又は免疫吸着療法（併用又は単独治療）は、それが生命を脅かす状態に対して実施されたものではなく、かつ、治験実施計画書に規定された基準を満たした場合、年 3 回までレスキュー療法として許容された。

本申請のデータカットオフ日時点で、AESI を併用 MG 療法別（ステロイド、NSID、ステロイド＋NSID、又はこれらの併用なし）に解析した結果、これらの併用治療による意味のある差は確認されなかった（表 2.7.4-36）。

rHuPH20

rHuPH20 とエフガルチギモドの相互作用を評価する臨床試験は実施していない。皮下投与での rHuPH20 は、他の注射薬物（すなわち、エフガルチギモド PH20 SC の場合のエフガルチギモド）の分散及び吸収を増大させるためだけに使用されている。皮下投与された rHuPH20 は一過性に作用し、臨床用量では循環血中で定量下限未満の濃度である（Kirschbrown, 2019）。rHuPH20 は、長期間局所作用を示さず、皮膚での半減期は 30 分未満である。

2.7.4.5.3.1　ワクチン接種

2001 試験（エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV の試験）及び 2002 試験（エフガルチギモド PH20 SC の試験）では、生ワクチン又は弱毒生ワクチン以外のワクチン接種が許可された。治験担当医師の判断により、不活化サブユニットワクチン、多糖体ワクチン又は結合型ワクチンについては、エフガルチギモド投与の 48 時間前まで又は 48 時間後以降は接種を可能とした。1704 試験及び 1705 試験（エフガルチギモド IV の試験）では、試験への組み入れ前 4 週間以内の生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種を禁止したが、その他のワクチンについては治験薬投与の 48 時間前まで又は 48 時間後以降は接種を可能とした。

ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.2.3.8.2 に記載されているように、エフガルチギモド PH20 SC の最終皮下投与から 2 週間以上経過した後に治療用抗体を投与する場合、その抗体の薬物動態及び薬力学に臨床的に意味のある影響は認められないと考えられる。

生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる免疫付与の安全性及び、ワクチンによる免疫付与に対する反応は不明である。予防接種のガイドラインに従って、エフガルチギモド投与開始の 4 週間前までに、全てのワクチン接種を行うことが推奨される。エフガルチギモド治療中の患者では、生ワクチン及び弱毒生ワクチンの接種は推奨されない。他の全てのワクチンについては、サイクルの最終投与から少なくとも 2 週間後以降、かつ次のサイクル開始の 4 週間前までに接種すべきである。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

エフガルチギモドを用いた臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外された。妊娠可能な女性被験者は、有効性が高く許容可能な避妊法を用いることとされた。

妊娠中のエフガルチギモド PH20 SC 投与に関するデータは得られていない。治療用モノクローナル抗体を含む抗体は、FcRn に結合することにより、妊娠 30 週以降、能動輸送により胎盤を通過することが知られており（Pentsuk, 2009）、エフガルチギモドは母体から胎児へ移行する可能性がある。ラット及びウサギにエフガルチギモドを 100 mg/kg/day まで静脈内投与しても、母動物及び出生児にエフガルチギモドに関連した毒性徴候はみられなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.4.5）。エフガルチギモドは母体の抗体レベルを低下させると予想されることから、新生児に対する受動的防御の低下が懸念される。したがって、エフガルチギモドに子宮内曝露した出生児に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与する前に、リスク・ベネフィットを検討する必要がある。妊婦でのエフガルチギモド PH20 SC 治療は、臨床上のベネフィットがリスクを上回る場合にのみ検討すべきである。

ヒト乳汁中のエフガルチギモドの有無、授乳児への影響、乳汁産生への影響に関する情報はない。エフガルチギモドの乳汁中への移行に関する非臨床試験は実施されていないため、乳汁中への移行の可能性は排除できない。ヒトでは母体の IgG が乳汁中に存在することが知られている（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.4.5）。授乳中の女性患者でのエフガルチギモド PH20 SC 治療は、臨床上のベネフィットがリスクを上回る場合にのみ検討すべきである。

エフガルチギモドの動物実験データ：

ラット及びウサギの生殖発生毒性試験ではエフガルチギモドは催奇形性を示さず、ラット雌雄受胎能及び出生前及び出生後の発生に有害な影響を及ぼさなかった（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.4.5）。

rHuPH20 の動物実験データ：

rHuPH20 は 22000 units/kg［ヒト等価用量（HED）の 44 倍］を皮下投与したサルで全身曝露は検出されなかった。

胚・胎児発生に関する試験で、マウスの器官形成期に、最大 1980000 units/kg の rHuPH20［HED はエフガルチギモドと共に使用する臨床用量（11200 units）の 1000 倍超］を連日皮下投与したが、催奇形性は認められなかった。胎児体重の減少と吸収胚数の増加が認められ

たが、1 日量 330000 units/kg（HED はエフガルチギモドと共に使用する臨床用量の 160 倍超）では影響は認められなかった。

周産期及び出生後の生殖試験で、マウスに着床から授乳及び離乳まで rHuPH20 を最大 990000 units/kg（HED はエフガルチギモドでの臨床用量の 500 倍）で連日皮下投与した。この試験で、出生児の性成熟、学習及び記憶又は生殖能に有害な影響は認められなかった（ダラキューロ申請資料概要, 2021）。

2.7.4.5.5　過量投与

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

エフガルチギモドの過量投与に特有の徴候及び症候は知られていない。エフガルチギモドの過量投与に対する特異的解毒剤はない。

初期のエフガルチギモドの試験では、過量投与の定義を治験実施計画書で規定した用量を超える治験薬の投与とした。1704 試験、1705 試験、2001 試験及び 2002 試験を含む後期の試験では、過量投与の定義を治験実施計画書で規定した用量の 10%を超えるエフガルチギモド投与に変更した。これは、10%を超える用量を、新たな有害事象と関連する可能性がある過量投与とみなすという指標ではなく、臨床試験の実施上のコンプライアンスの観点から設定した。

本申請のデータカットオフ日の時点で、それぞれの投与量の 10%を超えるエフガルチギモド IV が 8 名に投与された：

- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料のデータカットオフ日（ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.5.6）と本申請のデータカットオフ日の間に、エフガルチギモド IV を投与した gMG を有する被験者 1 名の過量投与が新たに報告された。
  - エフガルチギモド IV を投与した 6[redacted] 歳女性被験者で、過量投与に関連する有害事象の報告はなく、1705 試験を完了した（5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.7.1）。この被験者は IV PB のデータカットオフ日の時点で 1705 試験を継続中であった（5.3.5.2-2, ARGX 113-1705-IA4 CSR, Listing 16.2.1.1）。
- ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料のデータカットオフ日までにエフガルチギモド IV を投与した gMG を有する被験者 7 名の過量投与が報告された（1702 試験で 1 名、1602 試験で 1 名、1704 試験で 3 名、1705 試験で 2 名；ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.5.6 参照）。

これらの被験者では安全性に関連する問題は報告されず、過量投与が報告された全ての被験者が試験を完了した。

試験で高用量を投与したときの忍容性プロファイルについては、ウィフガート点滴静注 400mg 申請資料, 2.7.4.5.6 で考察した。

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

エフガルチギモド（エフガルチギモド PH20 SC 又はエフガルチギモド IV）の投与レジメンは、週 1 回、計 4 回投与とその後の様々な長さの投与間観察期から成る。投与間観察期に臨床効果が減少することで、新たに週 1 回、計 4 回投与のサイクルが開始される。したがって、被験者に対する 2 つのサイクルの間隔は、臨床効果の持続期間に応じて、1～数ヵ月と様々である。臨床的に意味のある改善を長期間維持する被験者では、必要なサイクル数が少ない。

この投与レジメンで、数ヵ月にわたって臨床的改善が認められた被験者、又は他の被験者よりも頻繁に投与を必要とした被験者で、反跳又は離脱の徴候は観察されなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するエフガルチギモドの影響を検討する試験は実施していない。エフガルチギモドの作用機序を考慮すると、影響は予想されない。

2.7.4.5.9　日本人集団

gMG を有する日本人被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性は国際共同第 3 相試験である 2001 試験（完了）及び 2002 試験（実施中）で評価した。なお、2002 試験については 2022 年 3 月 2 日をデータカットオフ日としたデータを用いた。日本人及び日本人以外（以降、外国人と記載）の部分集団解析の全解析結果は 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis 及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis に示した。

2001 試験の日本人被験者数は 8 名（エフガルチギモド PH20 SC 群 4 名、エフガルチギモド IV 群 4 名）であり、この被験者数で主要評価項目について日本人集団と全体集団の一貫性を示すことができる確率は、平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省通知「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 及び文献（Kawai, 2008）の式（4）に基づくと 80.8%以上と推定された（2.7.2.3.10）。したがって、この日本人被験者数は十分と考えられた。

2002 試験には、2001 試験に組み入れられた被験者に加えて、1705 試験からも被験者が移行可能であった。2002 試験では IA1 のデータカットオフ日時点までに 14 名の日本人被験者と 150 名の外国人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。IA2 の結果については 2.7.4.6.2 を参照。

2.7.4.5.9.1　曝露状況

（1） 2001 試験

2001 試験の日本人／外国人別の治験薬投与状況を 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.2.10 に示す。

2001 試験に 8 名の日本人被験者が組み入れられ、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群に各 4 名が割り付けられた。これら 8 名全てが治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、SAF に含まれた。本試験での治験薬投与は週 1 回計 4 回としたが、エフガルチギモド PH20 SC 群の 2 名で治験薬投与回数が計 3 回となった。外国人被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群各 51 名、合計 102 名が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、SAF に含まれた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.2.10）。

（2） 2002 試験（IA1）

2002 試験の日本人／外国人別のサイクルごとの治験薬投与状況を 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.6 に示す。

2002 試験では、データカットオフ日までに、14 名の日本人被験者が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、SAF に含まれた。内訳は、2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者（SC 2001 群）が 4 名、2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者（IV 2001 群）が 3 名、1705 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者（IV 1705 群）が 7 名であった。これらの日本人被験者は全て、データカットオフ日時点で試験継続中であった。

外国人被験者は合計 150 名が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、SAF に含まれた。内訳は、SC 2001 が群 47 名、IV 2001 群が 45 名、IV 1705 群が 58 名であった。そのうち 146 名がデータカットオフ日時点で試験継続中であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.1.9）。

日本人被験者では最大 5 サイクル、外国人被験者では最大 6 サイクルを開始した。

日本人集団では、全サイクルの合計期間（2002 試験のエフガルチギモド PH20 SC 初回投与前の期間を除く）の平均値（標準偏差）は 169.7 日（48.86）であり、フォローアップ期間は 6.5 患者・年であった。データカットオフ日の時点で、サイクル期間の中央値は 50.0 日から 67.5 日であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.4.1.1 及び Table 14.1.1.5）。

本項で 2002 試験の結果は、先行試験の投与群ごとの日本人被験者数が非常に少ないため、全体群のデータを表示する。

2.7.4.5.9.2　人口統計学的特性及びその他の特性

2001 試験及び 2002 試験の日本人及び外国人集団の人口統計学的及びその他ベースラインの疾患特性は、2.7.3.3.3.2.1.1 及び 2.7.3.3.3.2.2.1 に記載した。

2.7.4.5.9.3　有害事象

2.7.4.5.9.3.1　有害事象の概要

（1） 2001 試験

2001 試験の日本人／外国人別の有害事象の概要を表 2.7.4-55 に示す。

2001 試験の日本人集団では、エフガルチギモド PH20 SC 群の 4 名中 3 名及びエフガルチギモド IV 群の 4 名中 2 名に有害事象が認められた。

日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群では、1 名に Grade 3 の重篤な有害事象（PT：重症筋無力症）が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬の休薬に至った有害事象（PT：注射部位発疹）が 1 名（重篤な有害事象が認められた被験者と同一）に認められたが、投与中止に至った有害事象は認められなかった。局所性 ISR 及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象が各 3 名（75.0%）に認められた。日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群で報告された局所性 ISR は、全ての事象で治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Listing 16.2.7.1）。

日本人集団のエフガルチギモド IV 群では、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-55　2001 試験：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG SC				EFG IV			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	3 (75.0)	11	34 (66.7)	122	2 (50.0)	7	26 (51.0)	73
≥1 Serious AE	1 (25.0)	1	7 (13.7)	9	0	-	4 (7.8)	5
≥1 Grade 3 or higher AE	1 (25.0)	1	8 (15.7)	10	0	-	4 (7.8)	5
≥1 AESI[a]	1 (25.0)	1	9 (17.6)	9	0	-	9 (17.6)	10
≥1 Infusion- or injection-related reaction[b]	1 (25.0)	1	13 (25.5)	19	0	-	2 (3.9)	2
≥1 ISR (localized)[c]	3 (75.0)	6	18 (35.3)	33	0	-	1 (2.0) [d)]	1
≥1 Fatal AE	0	-	0	-	0	-	0	-
≥1 Treatment-related AE according to PI	3 (75.0)	7	21 (41.2)	45	1 (25.0)	4	11 (21.6)	19
≥1 Procedure-related AE according to PI	0	-	14 (27.5)	22	0	-	2 (3.9)	2
≥1 Serious treatment-related AE	0	-	0	-	0	-	0	-
≥1 AE for which the study drug was interrupted	1 (25.0)	1	0	-	0	-	0	-
≥1 AE for which the study drug was discontinued	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Tables 14.3.1.1, 14.3.1.14 and 14.4.5.1
EFG SC=efgartigimod PH20 SC; EFG IV=efgartigimod IV; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per arm and Japanese/non-Japanese in the analysis set, which was the denominator for the percentages; PI=principal investigator
Note: Adverse events were coded by SOC and PT according to MedDRA Version 24.1 (Sep 2021).
Treatment-related is defined as at least possibly related to IMP according to the investigator, or a missing IMP relatedness.

a) An AESI was defined as any AE in the MedDRA SOC Infections and infestations.
b) Infusion- or injection-related reactions were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an administration, or within 2 days in case no start time was available.
c) Localized ISRs were defined as adverse events with MedDRA high level term 'Injection site reactions' regardless of the time of AE onset relative to an injection. PTs for localized injection site reactions overlap with the SMQs mentioned earlier for injection-related reactions.

d) The AE of injection site haematoma was incorrectly coded. It should have been coded as a catheter-site reaction. There were no injection site reactions in the efgartigimod IV arm.

（2） 2002 試験（IA1）

2002 試験の日本人／外国人別の有害事象の概要を表 2.7.4-56（全体）及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.1（先行試験の投与群別）に示す。

2002 試験では、データカットオフ日までに、日本人被験者 14 名中 10 名（71.4%）に有害事象が認められた。日本人集団では、1 名に Grade 3 の重篤な有害事象（PT：重症筋無力症）が認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬の休薬に至った有害事象（PT：注射部位反応）が 1 名に認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-56　2002 試験（IA1）：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）

	Total					
	Japanese (N=14; PYFU=6.5)			Non-Japanese (N=150; PYFU=65.6)		
	n (%)	m	ER	n (%)	m	ER
≥1 AE	10 (71.4)	38	5.8	115 (76.7)	752	11.5
≥1 Serious AE	1 (7.1)	1	0.2	16 (10.7)	21	0.3
≥1 Grade 3 or higher AE	1 (7.1)	1	0.2	18 (12.0)	40	0.6
≥1 AESI[a]	2 (14.3)	2	0.3	46 (30.7)	74	1.1
≥1 IRR event[b]	6 (42.9)	16	2.5	54 (36.0)	223	3.4
≥1 ISR (localized) event[c]	8 (57.1)	18	2.8	61 (40.7)	289	4.4
≥1 Fatal AE	0	-	-	2 (1.3)	3	0.0
≥1 Treatment-related AE according to PI	7 (50.0)	21	3.2	74 (49.3)	378	5.8
≥1 Procedure-related AE according to PI	0	-	-	31 (20.7)	144	2.2
≥1 Serious treatment-related AE	0	-	-	1 (0.7)	1	0.0
≥1 AE for which IMP was interrupted	1 (7.1)	1	0.2	12 (8.0)	19	0.3
≥1 AE for which IMP was discontinued	0	-	-	3 (2.0)	4	0.1

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.1
ER=event rates per participant years of follow-up; IMP=investigational medicinal product; IRR=injection-related reaction, m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per region in the analysis set; PI=principal investigator; PYFU=sum of follow-up time of all participants expressed in years in the applicable period
Notes: ER is calculated as the number of events divided by the sum of follow-up time of all participants expressed in years in the applicable period.
AEs were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (September 2021).
Treatment-related is defined as at least possibly related to efgartigimod PH20 SC according to the investigator, or a missing efgartigimod PH20 SC relatedness.
a) An AESI was defined as any AEs in the MedDRA SOC Infections and infestations.
b) IRRs were defined as adverse events within the SMQ (broad selection) for hypersensitivity, anaphylactic reaction, or extravasation events (excluding implants) and occurring within 48 h of an administration, or within 2 days in case no start time was available.
c) Localized ISRs were defined as adverse events with MedDRA high level term 'Injection site reactions' regardless of the time of AE onset relative to an injection. PTs for localized injection site reactions overlap with the SMQs mentioned earlier for injection-related reactions

2.7.4.5.9.3.2　よく見られる有害事象

（1） 2001 試験

2001 試験で報告された日本人／外国人別の全ての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-57 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.3.1.8 に示す。

日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群で、2 名以上に報告された有害事象は、注射部位発疹 3 名（75.0%）のみであった。日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位発疹 3 名、注射部位出血及び関節痛各 1 名であった。外国人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群でも、最もよく見られた有害事象は注射部位紅斑 7 名（13.7%）であり、局所性 ISR の事象であった。

日本人集団のエフガルチギモド IV 群では、2 名以上に報告された有害事象はなかった。

（2） 2002 試験（IA1）

2002 試験で報告された日本人／外国人別の全ての有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-58（全体）及び 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.2（先行試験の投与群別）に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.7 に示す。

日本人集団で 2 名以上に報告された有害事象は、注射部位疼痛［4 名（28.6%）］、頭痛［3 名（21.4%）］、注射部位紅斑、注射部位発疹、胃腸炎及び背部痛［各 2 名（14.3%）］であった。また、2 名以上に報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位疼痛［4 名（28.6%）］、頭痛［3 名（21.4%）］、注射部位紅斑及び注射部位発疹［各 2 名（14.3%）］であった。

2.7.4.5.9.3.3　重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 2001 試験

日本人集団で報告された重篤な有害事象は Grade 3 の重症筋無力症が 1 名（エフガルチギモド PH20 SC 群）に 1 件であり、試験期間中に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。また、日本人集団では、治験薬の休薬に至った有害事象は Grade 2 の注射部位発疹が 1 名に報告されたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.3.1.11 及び Table 14.3.1.12）。

（2） 2002 試験（IA1）

データカットオフ日までに日本人集団では重篤な有害事象が 1 名に 1 件（PT：重症筋無力症、CTCAE Grade 3）報告され、試験期間中に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。なお、本被験者は 2001 試験で重篤な有害事象の重症筋無力症を発現した被験者と同一であった。また、日本人集団では、治験薬の休薬に至った有害事象は Grade 2 の注射部位反応が 1 名で報告されたが、投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.10、Table 14.3.1.11 及び Listing 16.2.7.5）。

2.7.4.5.9.3.4　特に注目すべき有害事象

2001 試験では、日本人集団で報告された AESI は急性中耳炎が 1 名（エフガルチギモド PH20 SC 群、CTCAE Grade 1、非重篤）であった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.3.1.7 及び Listing 16.2.7.1）。

2002 試験（IA1）では、データカットオフ日までに日本人集団で報告された AESI は胃腸炎 2 名（14.3%）（いずれも CTCAE Grade 1、非重篤）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.15 及び Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.5.9.3.5　IRR 及び局所性 ISR

（1） 2001 試験

2001 試験では、日本人集団（エフガルチギモド PH20 SC 群のみ）で報告された局所性 ISR は、注射部位発疹（3 名）及び注射部位出血（1 名）であった。このうち 1 名は皮下投与から 48 時間以内に注射部位発疹を発現しており、IRR の定義にも合致した。この事象以外の IRR は日本人被験者では両投与群ともに認められなかった（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.3.1.14、Table 14.4.5.1、Table 14.4.5.3 及び Listing 16.2.7.7）。

（2） 2002 試験（IA1）

2002 試験では、データカットオフ日までに日本人集団で局所性 ISR は 8 名（57.1%）に報告された。2 名以上に報告された局所性 ISR は、注射部位疼痛（4 名）、注射部位紅斑及び注射部位発疹（各 2 名）であった。また、日本人集団で IRR は 6 名（42.9%）に報告された。これらの被験者が発現した IRR には、各被験者で 1 件以上の局所性 ISR が含まれた。日本人集団で報告された局所性 ISR でもある IRR は、注射部位疼痛（4 名）、注射部位紅斑、注射部位発疹（各 2 名）及び注射部位腫脹（1 名）であった。一方、局所性 ISR ではない IRR は、眼瞼浮腫、注入部位発疹及びアトピー性皮膚炎（各 1 名）であった（5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.12、Table 14.3.1.13、Listing 16.2.7.7 及び Listing 16.2.7.8）。

2.7.4.5.9.4　臨床検査値及び心電図検査

2.7.4.5.9.4.1　臨床検査値

2001 試験及び 2002 試験（IA1）で認められた日本人／外国人別の CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常の要約を、それぞれ表 2.7.4-59 及び表 2.7.4-60 に示す。

2001 試験期間中、日本人集団のエフガルチギモド PH20 SC 群に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、Grade 3 の高トリグリセリド血症及び Grade 3 のリンパ球数減少（各 1 名）であった。Grade 3 のリンパ球数減少は日本人集団のエフガルチギモド IV 群でも 1 名に認められた。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

2002 試験（IA1）で、日本人集団に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、Grade 3 の高トリグリセリド血症［1 名（7.1%）］及び Grade 3 のリンパ球数減少［3 名（21.4%）］であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

2001 試験及び 2002 試験（IA1）ともに、日本人集団では、臨床検査値異常に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.9.4.2　心電図検査

2001 試験及び 2002 試験（IA1）で認められた日本人／外国人別の心電図異常の要約を、それぞれ表 2.7.4-61 及び表 2.7.4-62 に示す。

2001 試験期間中、日本人集団では、エフガルチギモド PH20 SC 群に心電図異常は認められなかった。エフガルチギモド IV 群でも、QTcF 間隔が 480 ms 超又はベースラインから 60 ms を超える延長は認められなかった。

2002 試験（IA1）では、データカットオフ日までに、日本人被験者に QTcF 間隔が 480 ms 超又はベースラインから 60 ms を超える延長は認められなかった。

2001 試験及び 2002 試験（IA1）ともに、日本人集団では、心臓関連の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.9.5　まとめ

2001 試験及び 2002 試験（IA1）で、エフガルチギモド PH20 SC は日本人被験者に対して忍容性が高く安全であった。また、日本人被験者に、外国人被験者の安全性の結果から予測できないと思われる新たな特段の安全性上の懸念は観察されなかった。

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

2.7.4.6　長期安全性データ

2.7.4.6.1　90-day update for the US FDA

エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性データとして、20[redacted] 年 [redacted] 月に米国 FDA に提出した 90-day safety update を 5.3.5.3-5 に添付した（5.3.5.3-5, Summary of Clinical Safety 90 Day safety update）。90-day safety update は、20[redacted] 年 [redacted] 月に取得した有効性及び安全性に関する臨床データベースのスナップショットに基づいて作成され、ほぼ全ての被験者が 6 ヵ月以上の投与を完了したデータが含まれる。90-day safety update では、実施中の 2002 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータ及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベースのバージョン日）までの入手可能な臨床データを用いた累積データを提示している。

90-day safety update の安全性解析では、2002 試験 IA1 の CSR と同様の解析を実施した。詳細は 2002 試験の 90-day safety update の SAP（5.3.5.3-5, ARGX-113-2002 90-Day Update SAPv2.0）に示した。統計解析アウトプットは、5.3.5.3-5, ARGX-113-2002 90-Day Update に示した。

2002 試験の解析には、2001 試験及び 1705 試験から移行し、エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた全被験者のデータが含まれる。

2002 試験の 90-day safety update の解析の結果、エフガルチギモド PH20 SC は、高い忍容性と良好な安全性プロファイルを示し、本概要中に示した 2002 試験 IA1 のデータとの一貫性が認められた。したがって、90-day safety update に示した 2002 試験の累積データと本概要中に示したデータとの間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

さらに、免疫原性に関して、最初のデータカットオフ日（2022 年 1 月 12 日）以降に得られた新たなデータとして、90-day safety update の免疫原性データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの免疫原性データ（エフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体の発現割合、並びに免疫原性と薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性との相関）を、更新した ISI（5.3.5.3-5, ARGX-113-9025-ISI）に記載した。更新した免疫原性の結果は、最初のデータカットオフ日の ISI（5.3.5.3-3, ARGX-113-9023-ISI）に示した結果と一致しており、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は、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明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.4.6.2　2002 試験の中間解析 2

申請後に、2002 試験の有効性及び安全性データのカットオフ日を 2022 年 12 月 1 日とする IA2 を実施して、追加提出した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results）。日本人及び外国人別の部分集団解析アウトプットは 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis に示した。以下に、全体集団及び日本人集団での安全性の結果の概要を示す。

全体集団

データカットオフ日の時点で、2002 試験に計 184 名の被験者が移行していた。このうち、105 名は 2001 試験から、79 名は 1705 試験から移行した被験者であった。184 名のうち、179 名にエフガルチギモド PH20 SC が投与され、これらの被験者を SAF の全体群と定義した。データカットオフ日の時点で、160 名（89.4%）の被験者が治験薬の投与を継続していた（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Table 1 及び Table 3）。

エフガルチギモド PH20 SC の投与は、中央値で 28.0 回（範囲：2～44）行われた。全体群の全サイクルの合計期間（2002 試験のエフガルチギモド PH20 SC 初回投与前の期間を除く）の平均値（標準偏差）は 394.6 日（116.23）であり、総フォローアップ期間は 193.4 患者・年に相当した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Table 8、Table 14.1.1.7 及び Table 14.3.1.1）。

フォローアップ期間を含めた治療期間が 1 年以上であった被験者は 139 名（77.7%）、6 ヵ月以上 1 年未満であった被験者は 28 名（15.6%）、6 ヵ月未満であった被験者は 12 名（6.7%）であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.4.4.4）。

エフガルチギモド PH20 SC は gMG を有する被験者で忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, 2）。

フォローアップ期間（患者・年）あたりの有害事象の発現率（ER）は、いずれの有害事象カテゴリーでも、IA1 と比べて IA2 で高くなることはなかった（表 2.7.4-9、5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.1.1）。

IA1 のデータと同様に、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、それぞれ 18.4%（33 名）、20.1%（36 名）、8.9%（16 名）及び 2.2%（4 名）であった。安全性の叙述は、IA2 のデータカットオフ日までに報告された重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに非重篤で Grade 3 又は Grade 4 の AESI、IRR、ISR について示した。安全性の叙述の被験者一覧を 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Narrative Hub Table に示した。

IA1 のデータカットオフ日（2022 年 3 月 2 日）から IA2 のデータカットオフ日（2022 年 12 月 1 日）までに新たに 2 名の被験者が死亡に至る有害事象を発現し、エフガルチギモド PH20 SC の臨床開発プログラムでの死亡は合計で 4 名となった。

- 被験者 1 名が、心停止により死亡した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Listing 16.2.7.3）。本被験者は、敗血症、呼吸不全及び昏睡の重篤な有害事象を併発していた。また、COVID-19 から後遺症を伴って回復し、腸管穿孔及び肺炎から回復していた（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Listing 16.2.7.2）。いずれの重篤な有害事象についても、エフガルチギモド PH20 SC 及び治験手順との因果関係は治験担当医師により否定された。更なる詳細については、本被験者の叙述を参照（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Patient Narratives 9950001131）。

- 被験者 1 名が、肺腫瘤のために死亡した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Listing 16.2.7.3）。本被験者は、2001 試験中に Grade 1 の非重篤な有害事象（PT：肺腫瘤）を発現し、2001 試験終了時に継続していた（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Listing 16.2.7.1）。本事象は、2002 試験の Cycle 3 中に重篤と報告された（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Listing 16.2.7.2）。治験担当医師により、肺腫瘤の重篤な有害事象とエフガルチギモド PH20 SC 及び治験手順との因果関係は否定された。更なる詳細については、本被験者の叙述を参照（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Patient Narratives 9950004137）。

IA1 のデータカットオフ日から IA2 のデータカットオフ日までに新たに 43 名の被験者が AESI を発現し、累計では、91 名（50.8%）の被験者が AESI を 1 件以上発現した。フォローアップ期間（患者・年）あたりの有害事象の発現率（ER）は IA2 で 1.0 であり、IA1 での発現率（1.1）と同様であった（表 2.7.4-9、5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.1.1）。AESI の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC の曝露期間の増加とともに高くなることはなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 9）。

ISR は 82 名（45.8%）の被験者に発現し、発現割合は IA1 での発現割合（42.1%）と同様であった。ISR はいずれも CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象の報告はなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.1.14.1）。治験薬の休薬に至った ISR が 1 名の被験者に報告されたが、これは IA1 で報告された事象であった。サイクルを繰り返すにつれて ISR の発現割合は減少した［Cycle 1 の 62 名（34.6%）から Cycle 9 の 7 名（10.3%）まで］（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 11）。

IRR は 72 名（40.2%）の被験者に発現し、発現割合は IA1 での発現割合（38.7%）と同様であった。サイクルを繰り返すにつれて IRR の発現割合は減少した［Cycle 1 の 52 名（29.1%）から Cycle 9 の 7 名（10.3%）まで］（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results, Figure 10）。IRR の大部分は局所性 ISR であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤なもの、治験薬の投与中止に至ったものはなく、ほとんどは治療を行うことなく消失した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Listing 16.2.7.7）。

IA1 のデータカットオフ日から IA2 のデータカットオフ日までに新たに 7 名の被験者が重症筋無力症の有害事象を発現し、新たに 2 名の被験者が重症筋無力症クリーゼの有害事象を発現した。累計では、重症筋無力症の有害事象の発現割合は 7.8%（14 名）、重症筋無力症ク

リーゼの有害事象の発現割合は 1.7%（3 名）であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.1.2）。新たに発現した重症筋無力症及び重症筋無力症クリーゼの有害事象は、いずれも治験担当医師により因果関係が否定され、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。

Grade 3 以上の臨床検査値異常の多くは各 1 名（0.6%）に発現し、一過性であった。Grade 3 の臨床検査値異常として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、及び好中球数減少がそれぞれ 3 名（1.7%）に認められた。また、臨床検査値異常のリンパ球数減少は、いずれかのサイクルの最悪値で Grade 3 が 18 名（10.3%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）に認められた（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.2.3）。

バイタルサインや心電図パラメータについて、エフガルチギモド PH20 SC による臨床的に意味のある影響は認められなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.3.2 及び Table 14.3.4.3）。高度の心電図異常が見られた被験者は少なかった。心電図で QTcF 間隔が 480 ms 超、又はベースラインから 60 ms 超の延長は認められなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2, Table 14.3.4.2 及び Table 14.3.4.3）。

また、投与方法グループ（医療従事者による投与又は自己投与／介護者支援投与）別の IA2 追加解析の結果、グループ B（治験薬投与期 1 の Visit 2 以降、全て自己投与又は介護者支援投与の被験者）で ISR が高かったのを除き、有害事象の発現は 3 つの投与方法グループで同様であった。グループ B で ISR が高かったのは、Cycle 1 で注射部位内出血、注射部位疼痛及び注射部位腫脹の発現割合が高かったことによるものであるが、その後のサイクルでは ISR の発現割合は減少し、自己投与の経験が多くなるほど改善することが示唆された。総じて、エフガルチギモド PH20 SC を自己投与又は介護者支援投与した被験者において、安全性の懸念は認められなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.4.3.6 及び Table 14.4.3.7）。

日本人集団

2002 試験 IA1 のデータカットオフ日から IA2 のデータカットオフ日までに、新たに 2 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた。合計で 16 名の日本人被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を少なくとも 1 回受け、IA2 の全体群に含まれた。これらの日本人被験者は、IA2 のデータカットオフ日時点で全 16 名（100.0%）が試験継続中であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.1.1.1 及び Table 14.1.1.8）。

エフガルチギモド PH20 SC の投与は、日本人被験者に対して中央値（最小値, 最大値）で 28.0 回（4, 44）行われた。日本人被験者の全サイクルの合計期間（エフガルチギモド PH20 SC 初回投与前の期間を除く）の平均値（標準偏差）は 416.1 日（89.99）であり、日本人被験者の総フォローアップ期間は 18.2 患者・年に相当した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.1.2.6、Table 14.1.1.7 及び Table 14.3.1.1）。

フォローアップ期間を含めた治療期間が 1 年以上であった日本人被験者は 14 名（87.5%）であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.4.4.4）。

IA2 のデータカットオフ日までに、日本人被験者 16 名中 12 名（75.0%）に有害事象が認められた。日本人被験者 2 名以上に報告された有害事象は、注射部位疼痛［4 名（25.0%）］、注射部位紅斑、注射部位発疹、貧血、回転性めまい、頭痛及び重症筋無力症［各 3 名

（18.8%）］、耳鳴、上腹部痛、下痢、痔核、胃腸炎、上咽頭炎、背部痛、浮動性めまい、閉経期症状及び皮下出血［各 2 名（12.5%）］であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.2）。また、2 名以上に報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位疼痛［4 名（25.0%）］、注射部位紅斑、注射部位発疹及び頭痛［各 3 名（18.8%）］であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.7）。

重篤な有害事象は、累計で 3 名（18.8%）の日本人被験者に発現し、うち 2 名は IA1 のデータカットオフ日以降に初めて重篤な有害事象を発現した。新たに発現した重篤な有害事象は Grade 3 の重症筋無力症（2 名）及び Grade 3 の卵巣腺腫（1 名）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.4 及び Listing 16.2.7.2）。

治験薬の休薬に至った有害事象は、IA1 のデータカットオフ日から IA2 のデータカットオフ日までに新たな発現はなく、累計で 1 名（6.3%）の日本人被験者に発現した。本事象は、IA1 で報告された注射部位反応であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.11）。

治験薬の中止に至った有害事象は、IA2 のデータカットオフ日までの累計で発現しなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.10）。

AESI は、累計で 7 名（43.8%）の日本人被験者に発現し、うち 5 名は IA1 のデータカットオフ日以降に初めて AESI を発現した。新たに発現した AESI は上咽頭炎（2 名）、COVID-19、帯状疱疹、口腔ヘルペス及び上気道感染（各 1 名）であり、全て非重篤、重症度は Grade 2 であった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.15 及び Listing 16.2.7.6）。

IA1 のデータカットオフ日以降に初めて ISR を発現した日本人被験者はなく、ISR は、累計で 8 名（50.0%）の日本人被験者に発現した。ISR はいずれも Grade 1 又は 2 であり、非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.13 及び Table 14.3.1.14.1）。

IRR は、累計で 7 名（43.8%）の日本人被験者に発現し、IA1 での発現割合（6 名、42.9%）と同様であった。IRR の大部分は ISR であり、治療を行うことなく消失した。ISR ではない IRR は、眼瞼浮腫及びアトピー性皮膚炎（各 1 名、IA1 で報告）並びに接触皮膚炎（1 名）であった。IA1 で IRR として報告された注入部位発疹の有害事象（2.7.4.5.9.3.5）は、IA2 で注射部位発疹に変更された（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.12 及び Listing 16.2.7.7）。

日本人被験者に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、累計で Grade 3 のリンパ球数減少［4 名（25.0%）］、Grade 3 の高トリグリセリド血症［1 名（6.3%）］及び Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［1 名（6.3%）］であった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.2.3）。臨床検査値異常に関連する有害事象は、1 名（6.3%）に認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がいずれも IA1 のデータカットオフ日以降に発現した（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.1.2）。本被験者は 2[redacted] 歳の女性で、異常は Cycle 4 のみで認められ、他の Cycle では認められなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Listing 16.2.8.1）。

日本人被験者で、QTcF 間隔が 480 ms 超又はベースラインから 60 ms を超える延長は認められなかった（5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 PMDA analysis, Table 14.3.4.2 及び Table 14.3.4.3）。

以上の全体集団及び日本人集団の IA2 の安全性解析の結果、エフガルチギモド PH20 SC は、高い忍容性と良好な安全性プロファイルを示し、2002 試験 IA1 のデータとの一貫性が認められた。したがって、2002 試験 IA2 のデータと本概要中に示したデータとの間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

2.7.4.7　市販後データ

本申請時点でエフガルチギモド PH20 SC は国内外問わず未承認のため市販後データは得られていない。

ウィフガート点滴静注 400mg の市販後データについて以下に示す。

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

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

ウィフガート点滴静注 400mg の市販直後調査において安全管理情報の収集に努めているが、ウィフガート点滴静注 400mg の安全性プロファイルに影響するような情報はこれまで受領していない。そのため、添付文書改訂などの安全確保措置の実施はこれまで必要なかった。

製造販売後調査はウィフガート点滴静注 400mg の販売開始時（2022 年 5 月 9 日）より開始したが、この期間中に回収された調査票はなかった。したがって本剤を投与した患者の背景及び副作用の発現率に関するデータは得られていない。

2.7.4.8 付録

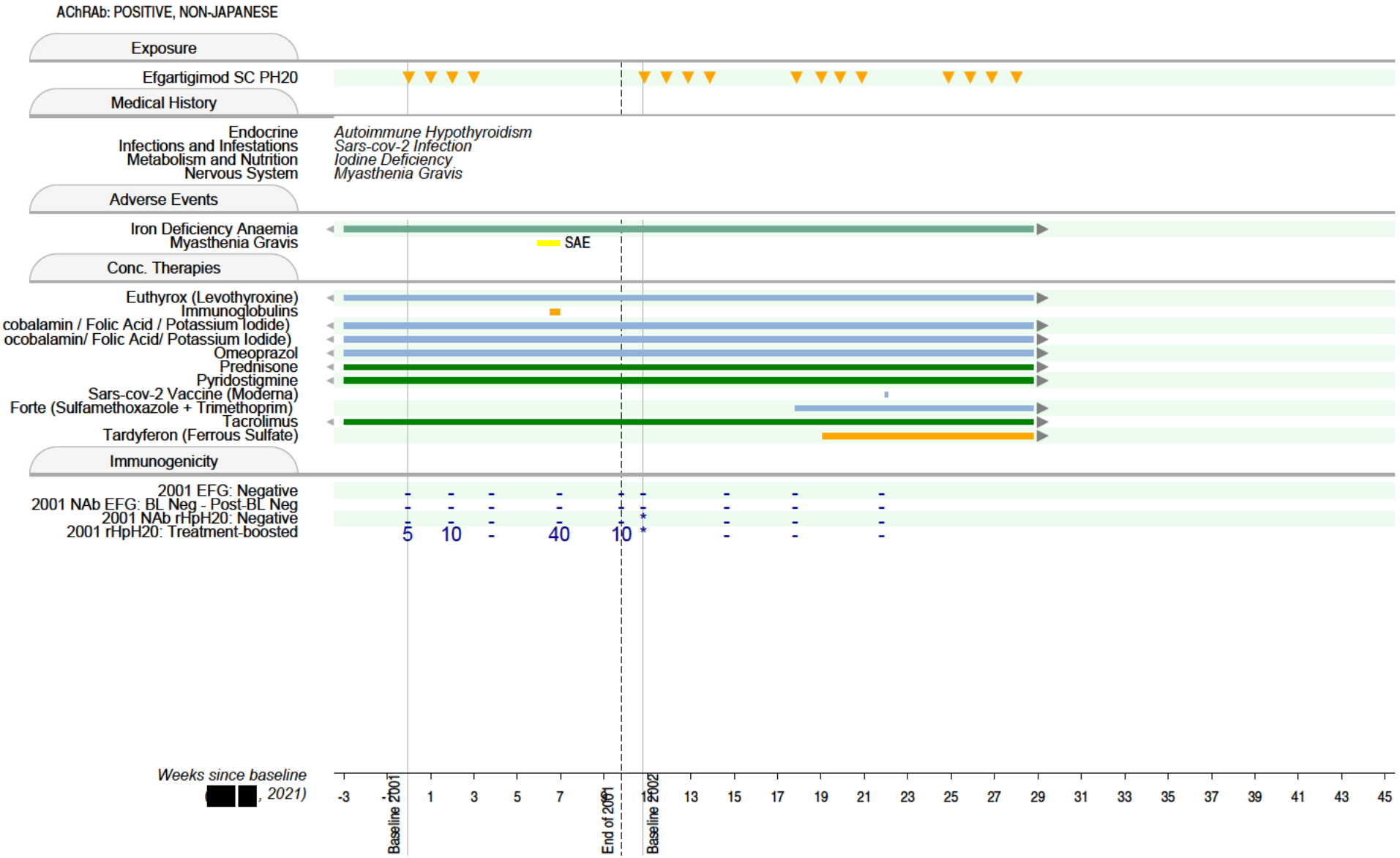
2.7.4.8.1 付録 1：Overview of Subgroup Source Tables for Intrinsic Factors (Demographic and Baseline Disease Characteristics)

Source tables (Module 5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS)	Subgroups					
	Age	**Sex**	**Race**	**eGFR category**	**AChR-Ab status**	**Body weight or BMI**
Disposition (analysis set by study)	14.1.2.1.1.1, 14.1.2.1.2.1				14.1.1.1.1	Not performed
Disposition (treatment and follow-up duration)	14.1.1.1.6				Not performed	Not performed
Disposition (treatment and follow-up duration in 6-monthly periods)	14.1.1.1.9				Not performed	Not performed
Demographic data	14.1.2.1.1.2	14.1.2.1.1.5	14.1.2.1.1.3	14.1.2.1.1.6	14.1.2.1.1.1	Not performed
Baseline disease characteristics	14.1.2.1.2.2	14.1.2.1.2.5	14.1.2.1.2.3	14.1.2.1.2.6	14.1.2.1.2.1	Not performed
Exposure (ie, cumulative number of administrations)	14.1.3.1.2				14.1.3.1.1	Not performed
Overview of AEs	14.3.1.1.1.3	14.3.1.1.1.6	14.3.1.1.1.4	14.3.1.1.1.7	14.3.1.1.1.1	14.4.2
AEs by SOC and PT	14.3.1.1.2.3	14.3.1.1.2.6	14.3.1.1.2.4	14.3.1.1.2.7	14.3.1.1.2.1	14.4.3
SAEs	Not performed			14.3.1.1.3.2	Not performed	Not performed
AEs of CTCAE grade ≥3	Not performed			14.3.1.1.4.3	Not performed	Not performed
AEs resulting in discontinuation	Not performed			14.3.1.1.8.2	Not performed	Not performed
AESIs	Not performed			14.3.1.1.9.4	Not performed	Not performed
Injection site reactions	14.4.1.1	14.4.1.1	Not performed		14.3.1.1.14	14.4.1.2 (BMI) 14.4.1.3 (weight)
Clinical laboratory evaluation: Descriptive statistics of eGFR actual values and changes from baseline	Not performed			14.3.2.1.4.1	Not performed	Not performed
Clinical laboratory evaluation: Cross-tabulation of worst toxicity grades versus baseline over time by eGFR at baseline	Not performed			14.3.2.1.3.2	Not performed	Not performed
Clinical laboratory evaluation: Cross-tabulation of worst eGFR categories versus baseline	Not performed			14.3.2.1.4.2	Not performed	Not performed

AChR-Ab=anti-acetylcholine receptor antibody; AE=adverse event; AESI=adverse events of special interest; BMI=body mass index; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PT=Preferred Term; SAE=serious adverse event; SOC=System Organ Class

2.7.4.8.2　付録 2：Patient Profiles for Participants With AEs of Myasthenia Gravis

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0340021-122 - (sex: F, age: 3[redacted], weight: 6[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

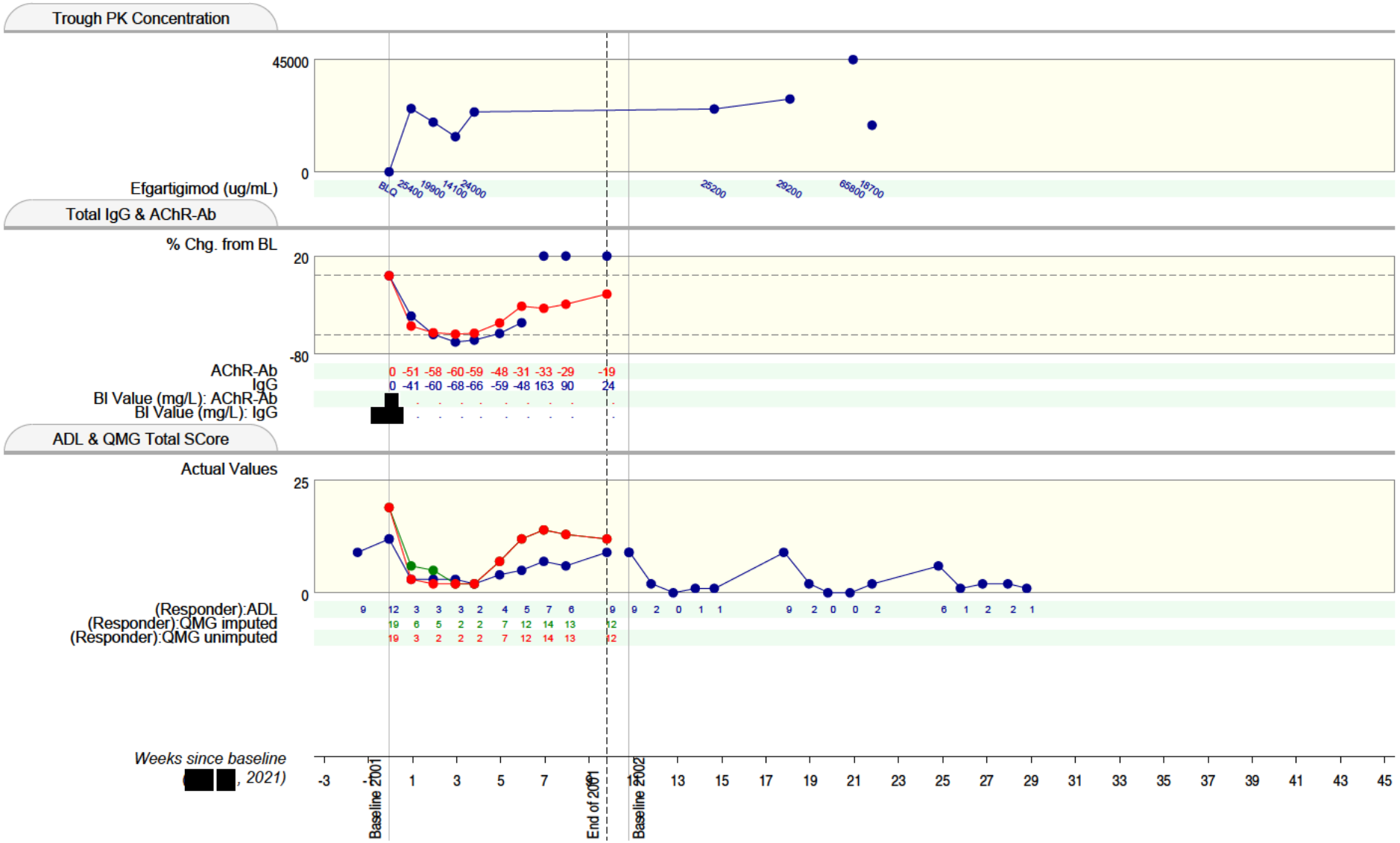


CONFIDENTIAL

[redacted] (Snapshot: [redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0340021-122 - (sex: F, age: 3[redacted], weight: 6[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

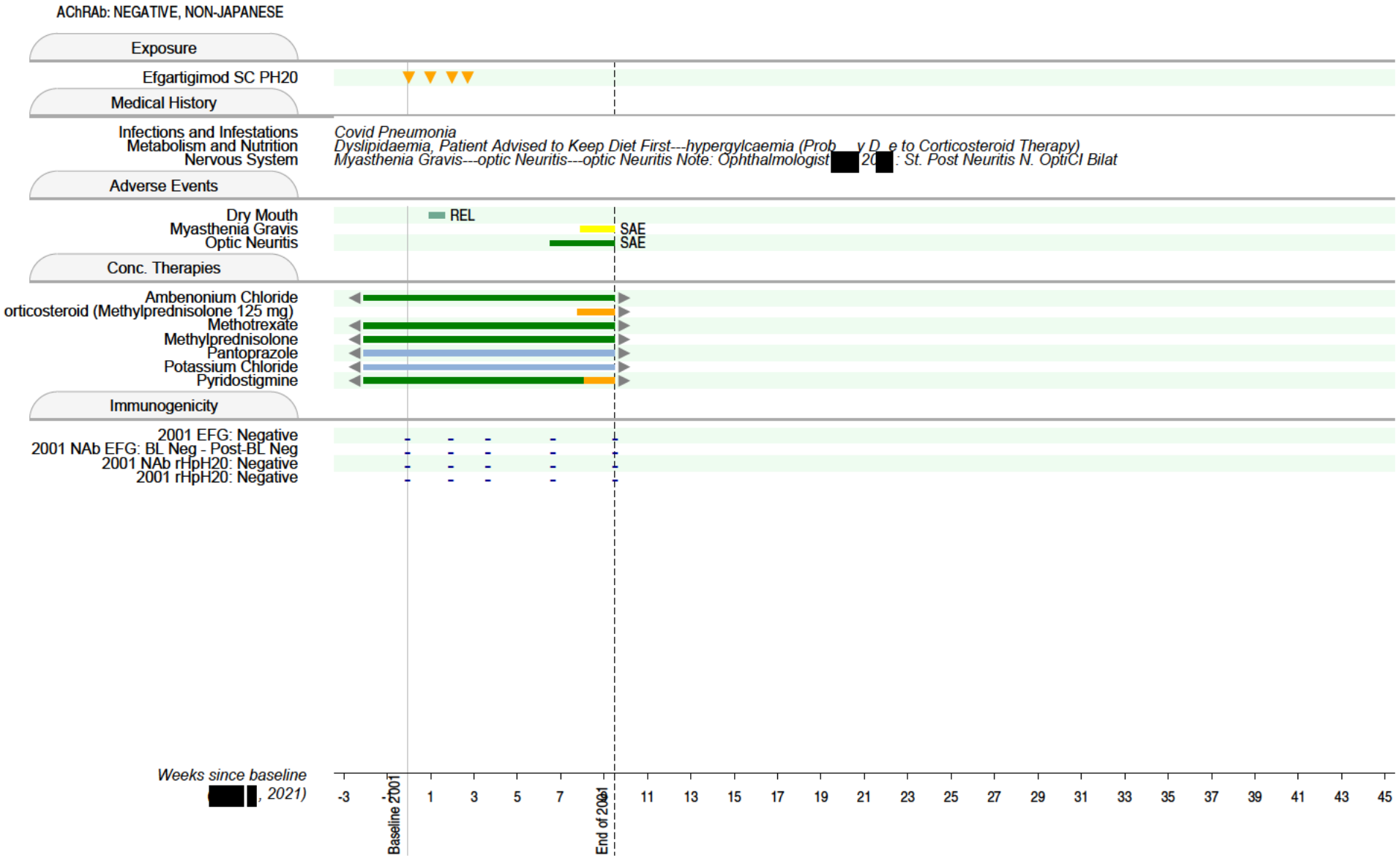
AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0360013-048 - (sex: F, age: 3[redacted], weight: 9[redacted] kg, BMI: 3[redacted])

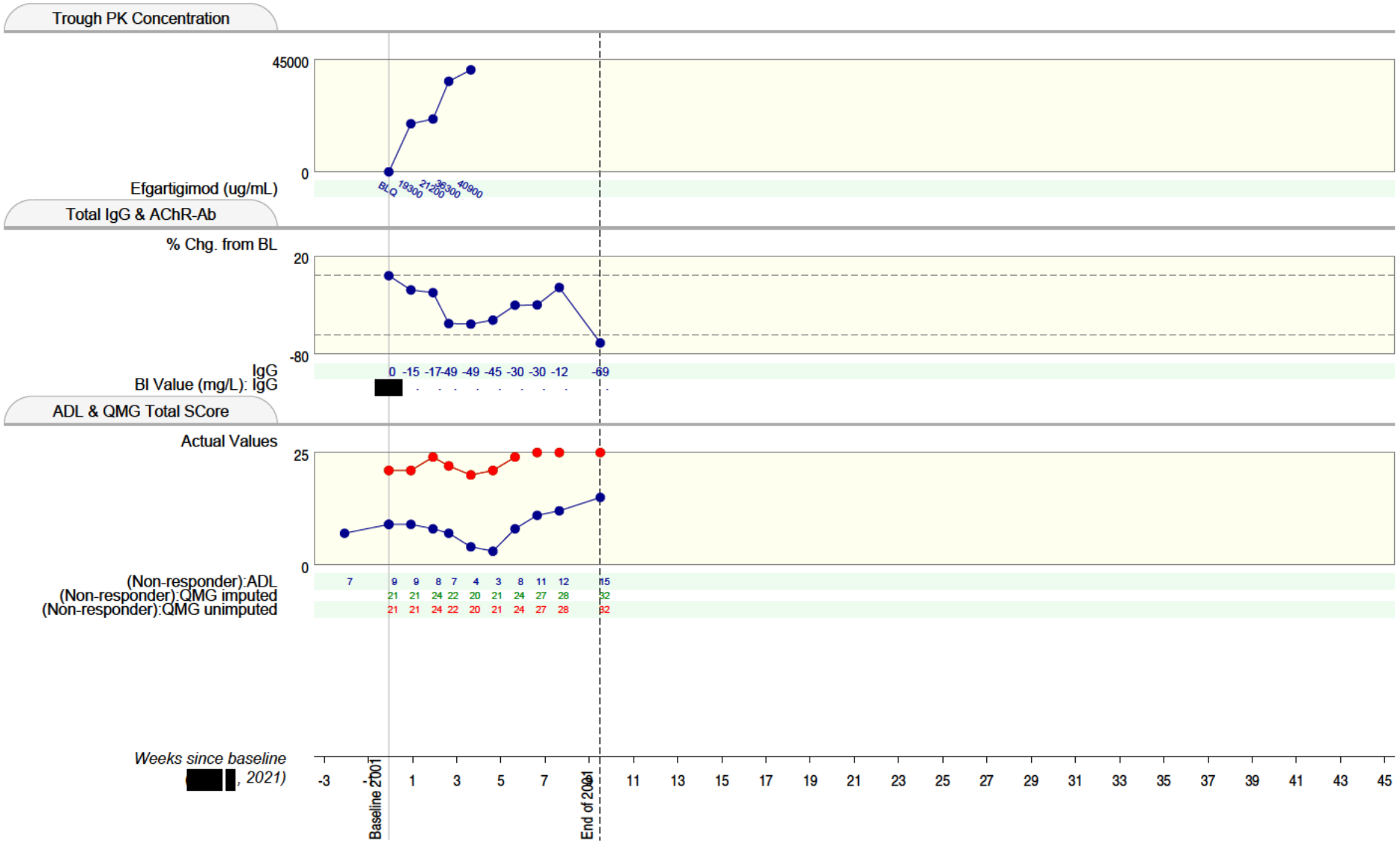


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0360013-048 - (sex: F, age: 3[redacted], weight: 9[redacted] kg, BMI: 3[redacted])

AChRAb: NEGATIVE, NON-JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0390003-080 - (sex: F, age: 5[redacted], weight: 5[redacted] kg, BMI: 1[redacted])

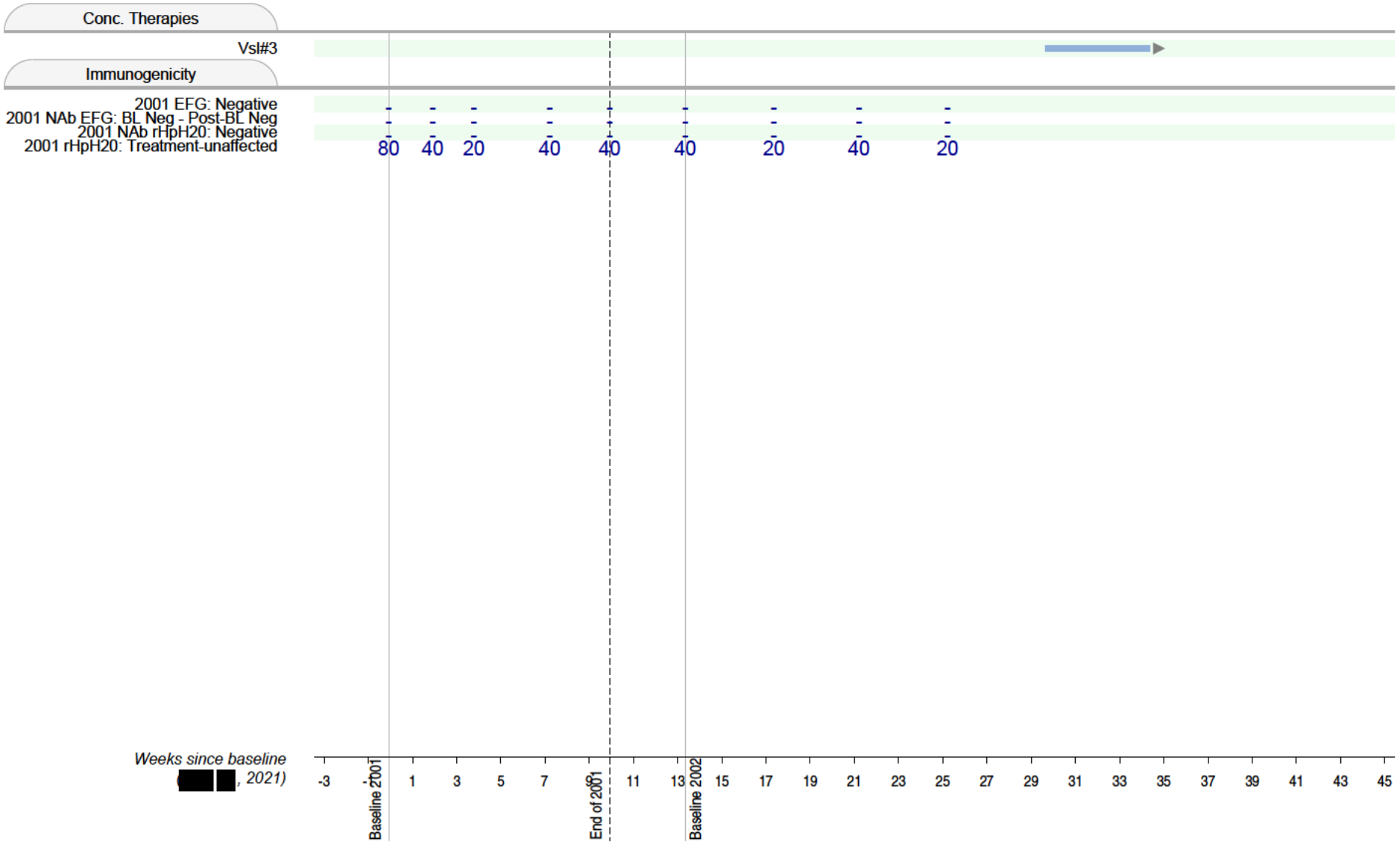


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0390003-080 - (sex: F, age: 5[redacted], weight: 5[redacted] kg, BMI: 1[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE - Continued

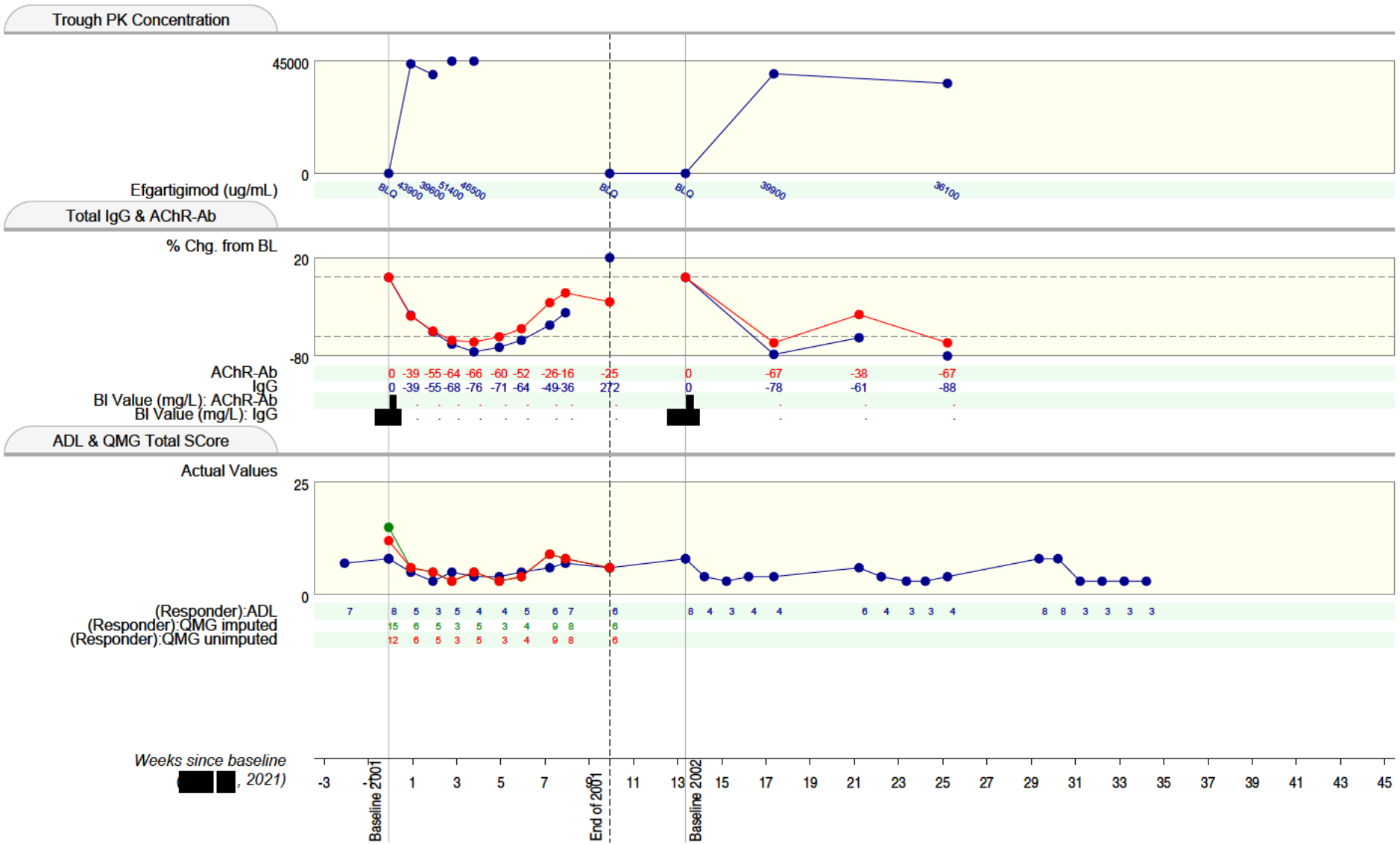


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0390003-080 - (sex: F, age: 5[redacted], weight: 5[redacted] kg, BMI: 1[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0480005-063 - (sex: M, age: 5[redacted], weight: 7[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

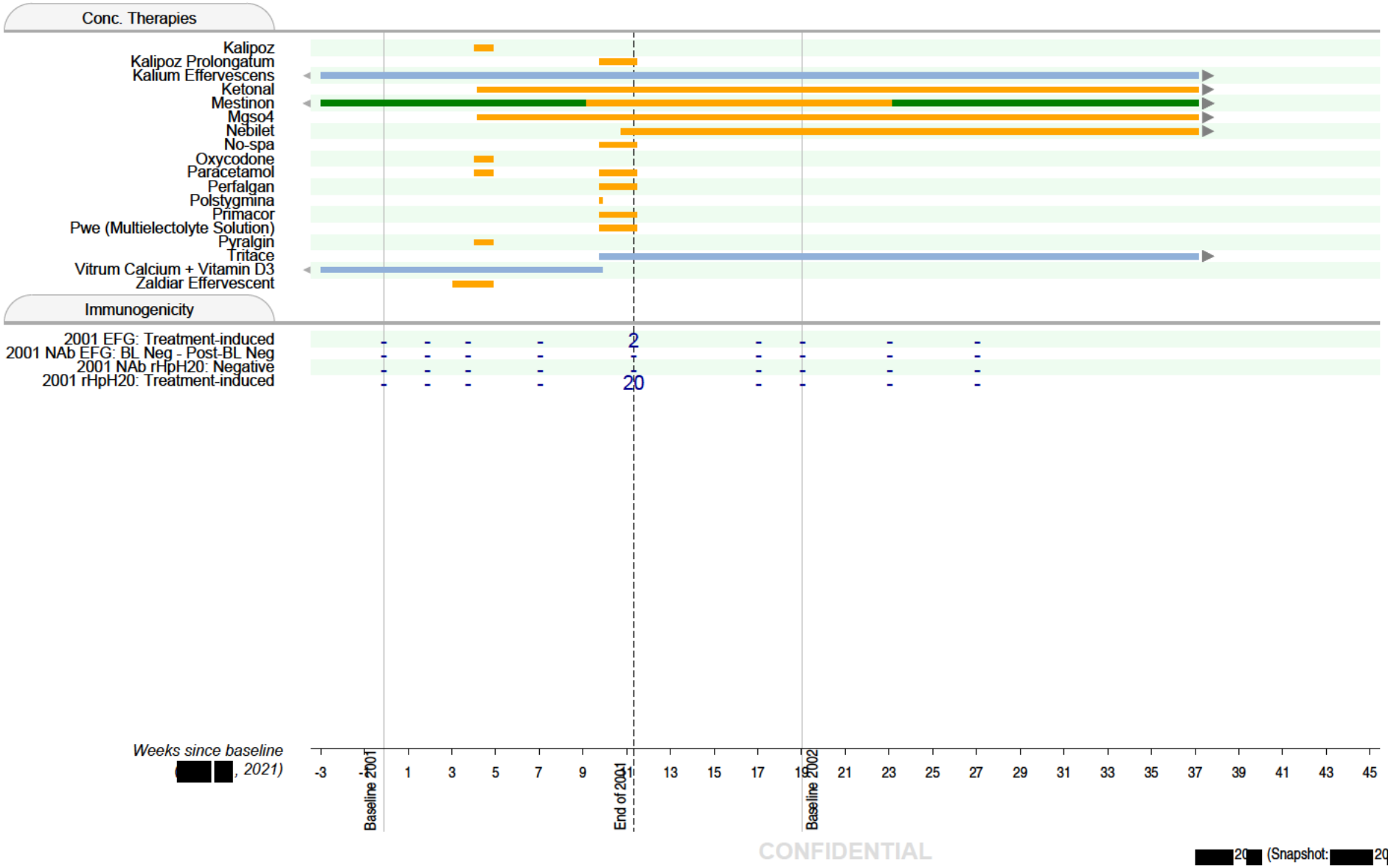


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0480005-063 - (sex: M, age: 5[redacted], weight: 7[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE - Continued

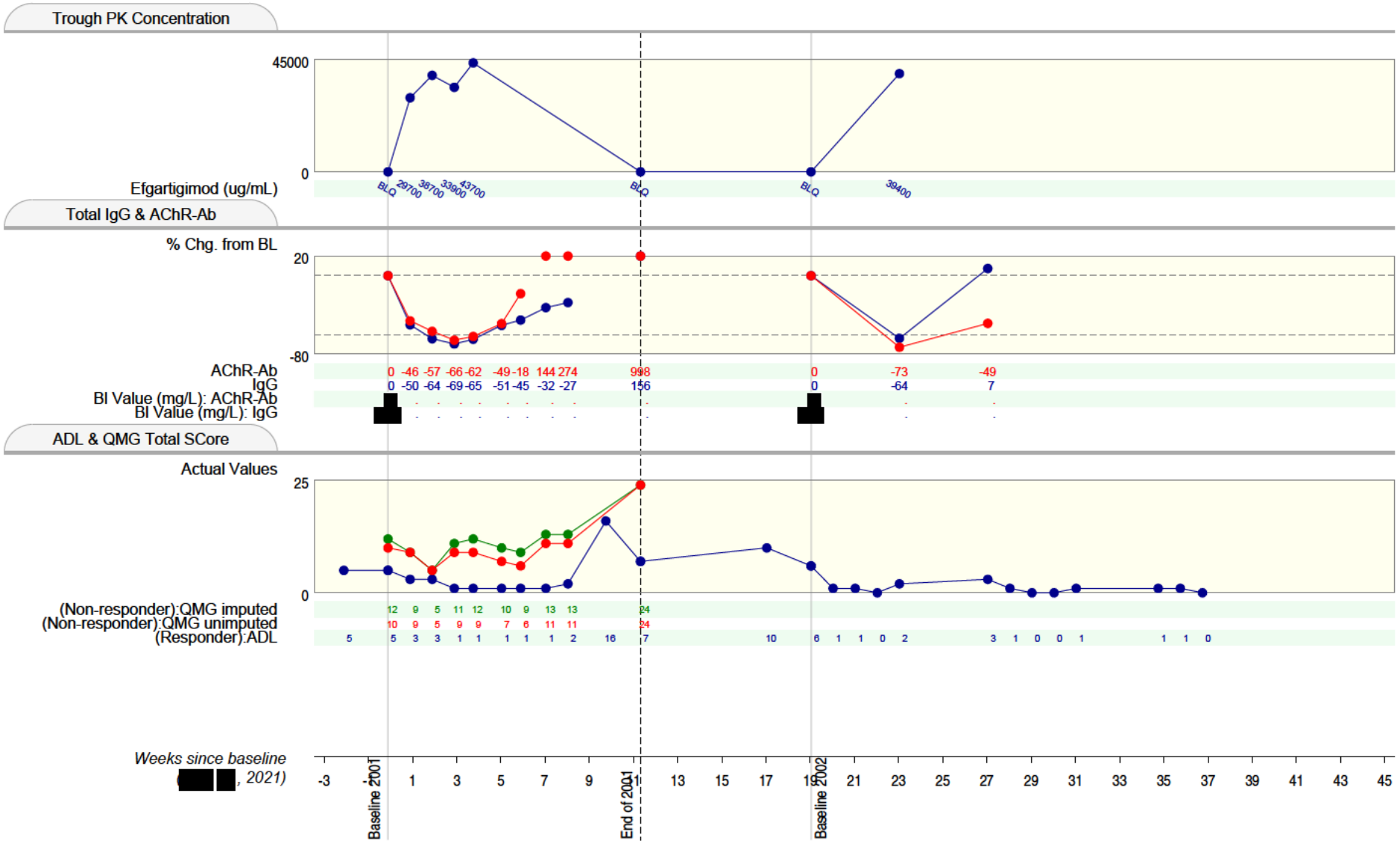


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0480005-063 - (sex: M, age: 5[redacted], weight: 7[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

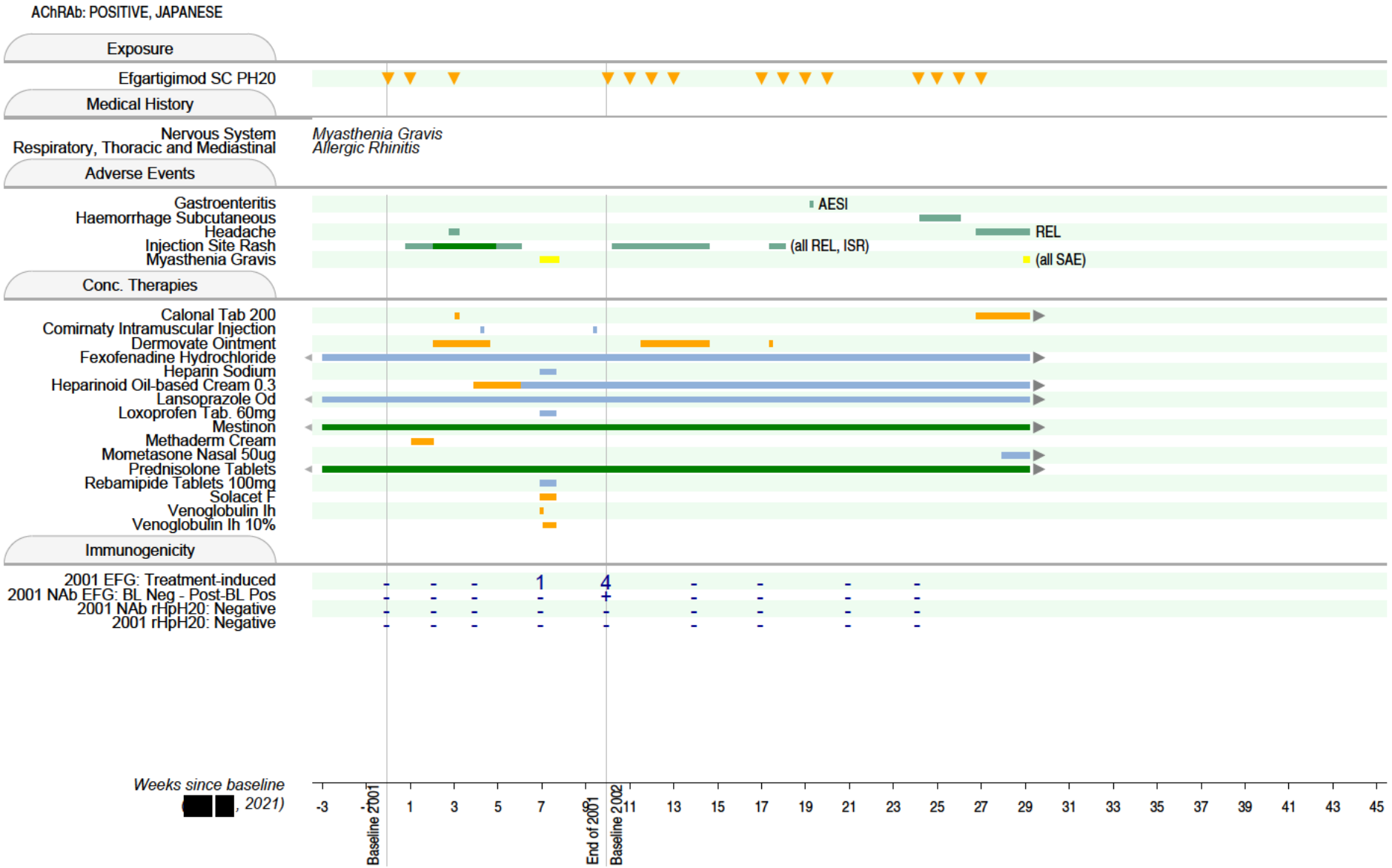
AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0810009-103 - (sex: F, age: 2[redacted], weight: 5[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

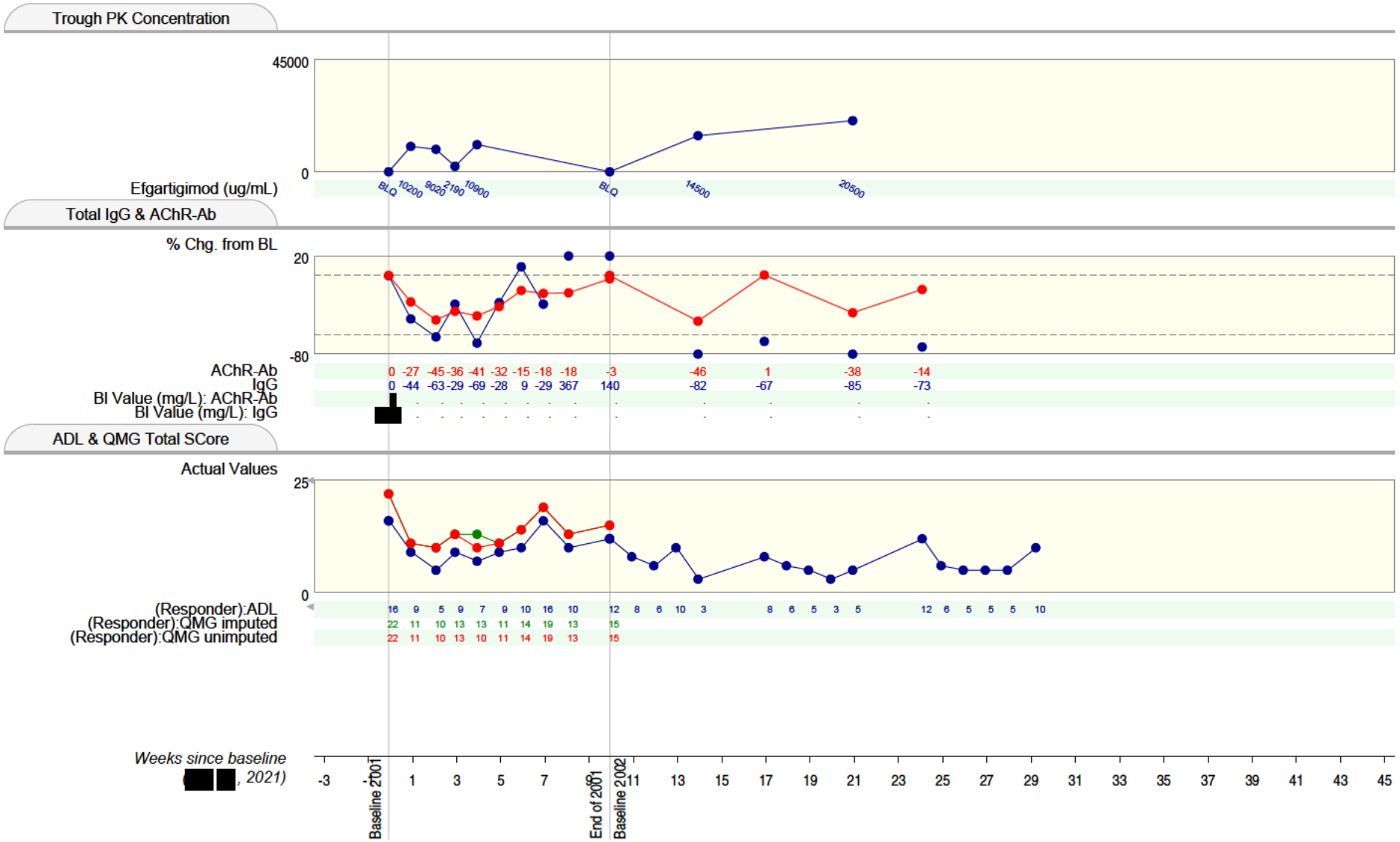


CONFIDENTIAL

[redacted] (Snapshot: [redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0810009-103 - (sex: F, age: 2[redacted], weight: 5[redacted] kg, BMI: 2[redacted])

AChRAb: POSITIVE, JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0390003-075 - (sex: M, age: 6[redacted], weight: 10[redacted] kg, BMI: 3[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE

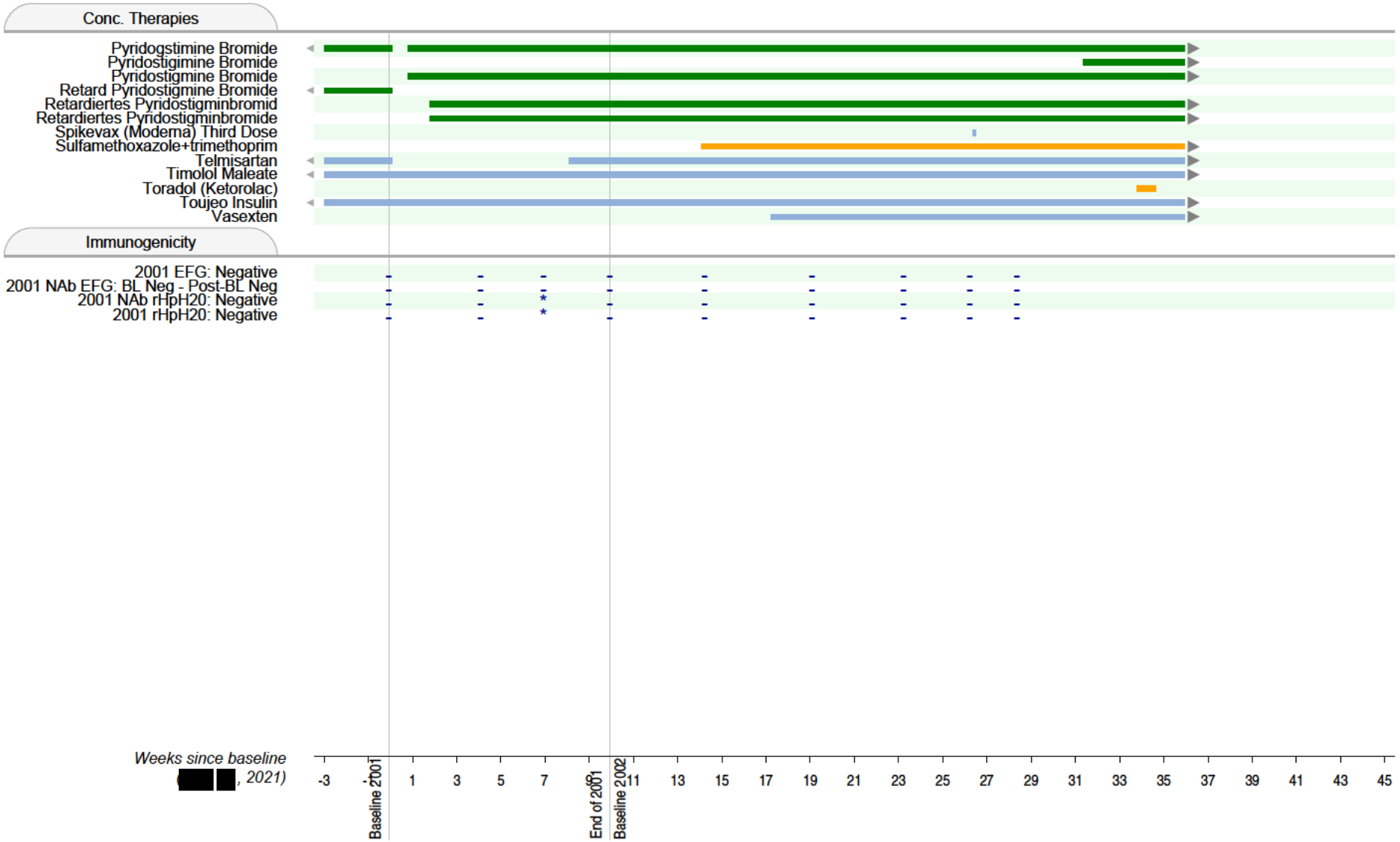


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0390003-075 - (sex: M, age: 6[redacted], weight: 10[redacted] kg, BMI: 3[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE - Continued

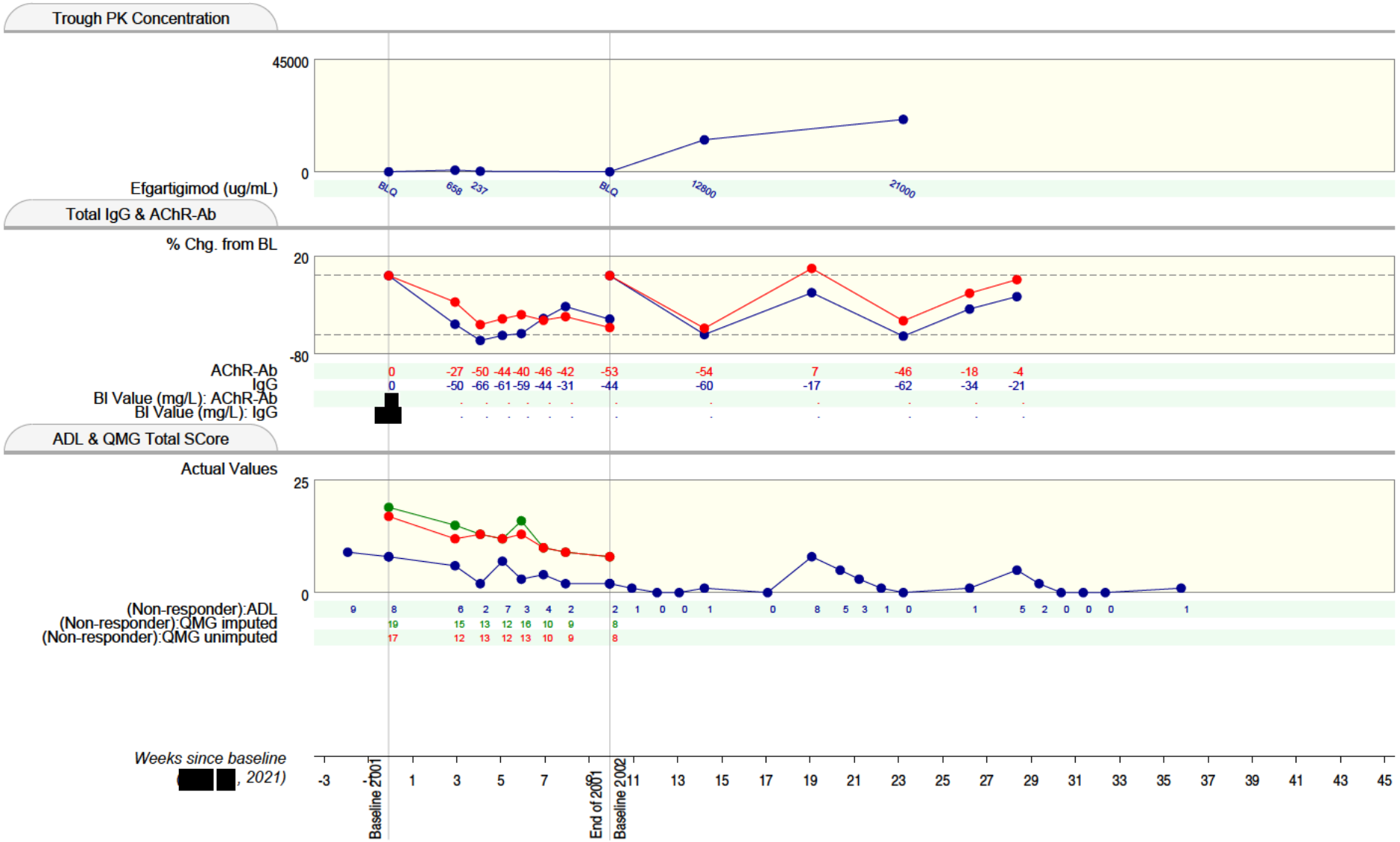


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0390003-075 - (sex: M, age: 6[redacted], weight: 10[redacted] kg, BMI: 3[redacted])

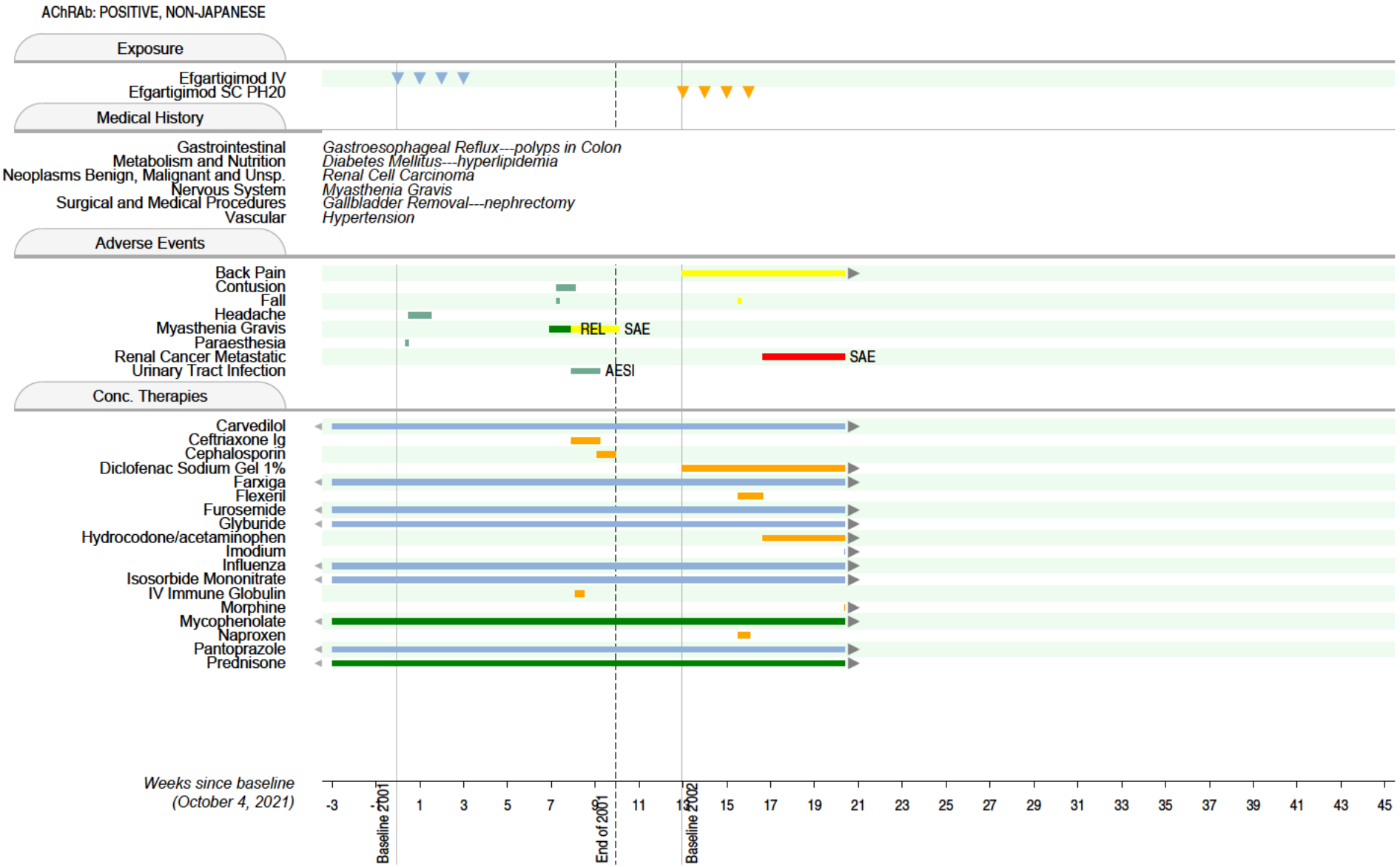
AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0010009-157 - (sex: F, age: 6[redacted], weight: 10[redacted] kg, BMI: 4[redacted])

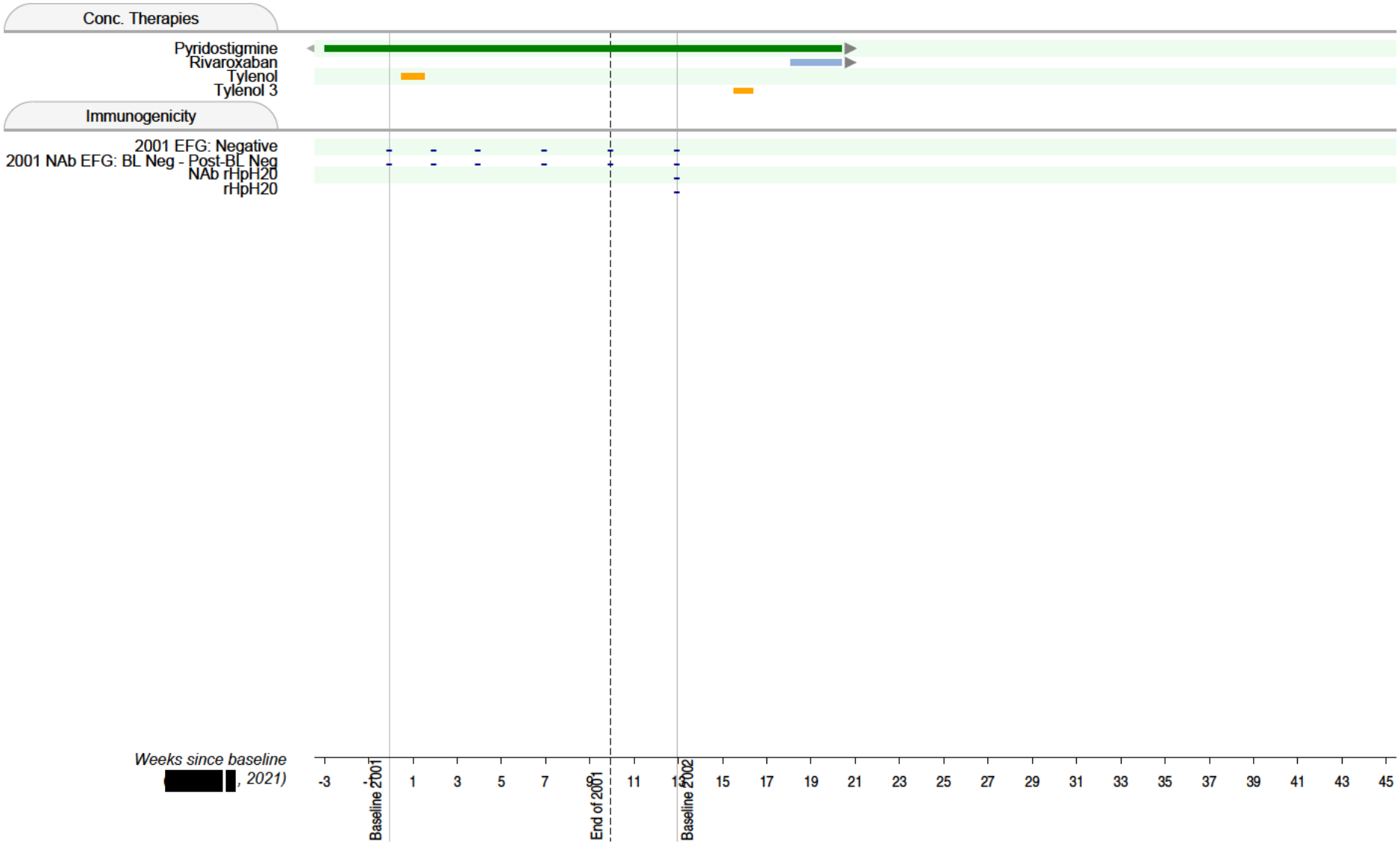


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0010009-157 - (sex: F, age: 6[redacted], weight: 10[redacted] kg, BMI: 4[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE - Continued

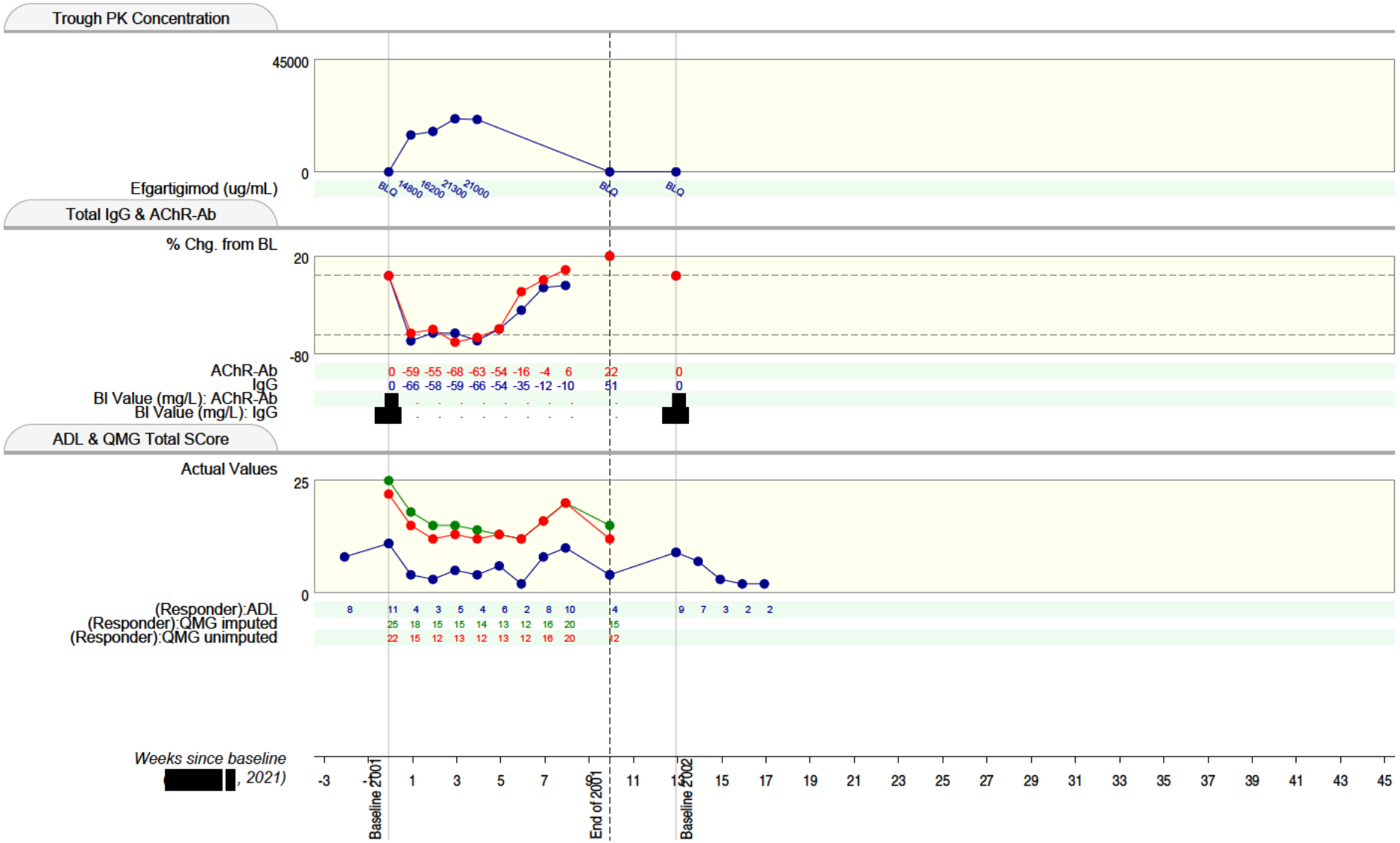


CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

ARGX-113-2001/2002: ARGX-113-2001-0010009-157 - (sex: F, age: 6[redacted], weight: 10[redacted] kg, BMI: 4[redacted])

AChRAb: POSITIVE, NON-JAPANESE



CONFIDENTIAL

[redacted]20[redacted] (Snapshot: [redacted]20[redacted])

2.7.4.8.3 付録 3：日本人／外国人別解析結果

表 2.7.4-57 2001 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	EFG SC				EFG IV			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 有害事象	3 (75.0)	11	34 (66.7)	122	2 (50.0)	7	26 (51.0)	73
血液およびリンパ系障害	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
正球性貧血	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
心臓障害	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
うっ血性心不全	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
耳および迷路障害	0	-	1 (2.0)	4	0	-	2 (3.9)	3
回転性めまい	0	-	1 (2.0)	4	0	-	0	-
迷路性回転性めまい	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	2
前庭障害	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
眼障害	0	-	0	-	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1
結膜充血	0	-	0	-	1 (25.0)	1	0	-
複視	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
胃腸障害	0	-	8 (15.7)	17	0	-	6 (11.8)	10
腹部不快感	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
腹痛	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (2.0)	2
上腹部痛	0	-	2 (3.9)	3	0	-	0	-
齲歯	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
下痢	0	-	1 (2.0)	5	0	-	3 (5.9)	3
口内乾燥	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
消化不良	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
軟便	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
胃炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
悪心	0	-	0	-	0	-	2 (3.9)	2
膵炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
歯痛	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
嘔吐	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0)	7	22 (43.1)	43	0	-	6 (11.8)	8
無力症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
胸痛	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (2.0)	1
悪寒	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
疲労	0	-	2 (3.9)	2	0	-	3 (5.9)	3
全身性浮腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
注入部位発疹	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
注射部位内出血	0	-	4 (7.8)	4	0	-	0	-
注射部位紅斑	0	-	7 (13.7)	7	0	-	0	-
注射部位血腫	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
注射部位出血	1 (25.0)	1	0	-	0	-	0	-
注射部位炎症	0	-	1 (2.0)	3	0	-	0	-

System Organ Class Preferred Term	EFG SC				EFG IV			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
注射部位疼痛	0	-	3 (5.9)	3	0	-	0	-
注射部位そう痒感	0	-	5 (9.8)	5	0	-	0	-
注射部位発疹	3 (75.0)	5	5 (9.8)	9	0	-	0	-
注射部位蕁麻疹	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
末梢性浮腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (2.0)	1
末梢腫脹	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
発熱	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
ワクチン接種部位疼痛	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
ワクチン接種部位発疹	1 (25.0)	1	0	-	0	-	0	-
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	1	9 (17.6)	9	0	-	9 (17.6)	10
急性副鼻腔炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
蜂巣炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
COVID-19	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
丹毒	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
遊走性紅斑	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
ウイルス性胃炎	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
陰部ヘルペス	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
インフルエンザ	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
急性中耳炎	1 (25.0)	1	0	-	0	-	0	-
咽頭炎	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
肺炎	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
鼻炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
尿路感染	0	-	1 (2.0)	1	0	-	3 (5.9)	3
膣感染	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
外陰部膣カンジダ症	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	-	3 (5.9)	6	1 (25.0)	1	6 (11.8)	10
第 3 度熱傷	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
挫傷	0	-	0	-	1 (25.0)	1	2 (3.9)	2
眼瞼損傷	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
顔面損傷	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
転倒	0	-	1 (2.0)	1	0	-	3 (5.9)	3
上腕骨骨折	0	-	1 (2.0)	2	0	-	0	-
処置による頭痛	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
皮下血腫	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
ワクチン接種合併症	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	2
創傷	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
臨床検査	0	-	2 (3.9)	4	0	-	3 (5.9)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
血中ビリルビン増加	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
C-反応性蛋白増加	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (2.0)	1
結腸内視鏡検査異常	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-

System Organ Class Preferred Term	EFG SC				EFG IV			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
心拍数増加	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
尿中蛋白陽性	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
代謝および栄養障害	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
低カリウム血症	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	1	4 (7.8)	4	0	-	2 (3.9)	2
関節痛	1 (25.0)	1	0	-	0	-	0	-
胸壁血腫	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
筋痙縮	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
筋攣縮	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
筋肉痛	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
四肢痛	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
神経系障害	1 (25.0)	2	14 (27.5)	21	1 (25.0)	3	8 (15.7)	13
浮動性めまい	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
頭痛	1 (25.0)	1	6 (11.8)	9	1 (25.0)	3	6 (11.8)	8
片頭痛	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
重症筋無力症	1 (25.0)	1	5 (9.8)	7	0	-	1 (2.0)	2
視神経炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
錯感覚	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
失神	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
緊張性頭痛	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
腎および尿路障害	0	-	2 (3.9)	2	0	-	0	-
血尿	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
腎結石症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
生殖系および乳房障害	0	-	1 (2.0)	1	0	-	3 (5.9)	5
乳房腫瘤	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
頻発月経	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
陰部そう痒症	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	2
精巣嚢胞	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	-	4 (7.8)	5	1 (25.0)	1	3 (5.9)	4
咳嗽	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
呼吸困難	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (2.0)	2
口腔咽頭痛	0	-	1 (2.0)	1	1 (25.0)	1	0	-
肺腫瘤	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
肺水腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
睡眠時無呼吸症候群	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
頻呼吸	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
皮膚および皮下組織障害	0	-	1 (2.0)	1	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1
接触皮膚炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	0	-
環状肉芽腫	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1
発疹	0	-	0	-	1 (25.0)	1	0	-
血管障害	0	-	2 (3.9)	2	0	-	2 (3.9)	2
深部静脈血栓症	0	-	0	-	0	-	1 (2.0)	1

System Organ Class Preferred Term	EFG SC				EFG IV			
	Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)		Japanese (N=4)		Non-Japanese (N=51)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
高血圧	0	-	2 (3.9)	2	0	-	1 (2.0)	1

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.3.1.2
EFG SC=efgartigimod PH20 SC; EFG IV=efgartigimod IV; m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm and Japanese/non-Japanese in the analysis set, which was the denominator for the percentages
Notes: Adverse events were coded by SOC and PT according to MedDRA Version 24.1 (SEP2021).
Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term were only counted once under those categories.

表 2.7.4-58 2002 試験（IA1）：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
≥1 有害事象	10 (71.4)	38	115 (76.7)	752
血液およびリンパ系障害	0	-	7 (4.7)	8
貧血	0	-	6 (4.0)	7
鉄欠乏性貧血	0	-	1 (0.7)	1
心臓障害	0	-	7 (4.7)	9
大動脈弁閉鎖不全症	0	-	1 (0.7)	1
心房拡大	0	-	1 (0.7)	1
心房細動	0	-	1 (0.7)	1
房室ブロック	0	-	1 (0.7)	1
完全房室ブロック	0	-	1 (0.7)	1
第一度房室ブロック	0	-	1 (0.7)	1
頻脈	0	-	2 (1.3)	2
心室性期外収縮	0	-	1 (0.7)	1
耳および迷路障害	2 (14.3)	3	4 (2.7)	5
耳痛	0	-	1 (0.7)	2
耳管機能障害	0	-	1 (0.7)	1
内耳の炎症	0	-	1 (0.7)	1
耳鳴	1 (7.1)	1	0	-
回転性めまい	1 (7.1)	2	1 (0.7)	1
内分泌障害	0	-	1 (0.7)	1
甲状腺腫	0	-	1 (0.7)	1
眼障害	1 (7.1)	1	11 (7.3)	14
眼瞼痙攣	0	-	2 (1.3)	2
白内障	0	-	1 (0.7)	1
ドライアイ	0	-	2 (1.3)	2
眼痛	0	-	1 (0.7)	2
眼瞼ミオキミア	0	-	1 (0.7)	3
眼瞼浮腫	1 (7.1)	1	0	-
眼瞼下垂	0	-	1 (0.7)	1
新生血管加齢黄斑変性	0	-	1 (0.7)	1

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
斜視	0	-	1 (0.7)	1
視力低下	0	-	1 (0.7)	1
胃腸障害	1 (7.1)	1	28 (18.7)	50
腹痛	0	-	2 (1.3)	2
上腹部痛	0	-	3 (2.0)	3
便秘	0	-	1 (0.7)	1
横隔膜ヘルニア	0	-	1 (0.7)	1
下痢	0	-	12 (8.0)	20
腸憩室	0	-	1 (0.7)	1
十二指腸胃逆流	0	-	1 (0.7)	1
消化不良	0	-	1 (0.7)	1
胃障害	0	-	1 (0.7)	1
口の感覚鈍麻	0	-	1 (0.7)	1
口腔内出血	1 (7.1)	1	0	-
口腔腫脹	0	-	1 (0.7)	1
口腔内潰瘍形成	0	-	1 (0.7)	1
悪心	0	-	6 (4.0)	9
嚥下痛	0	-	1 (0.7)	1
舌乾燥	0	-	1 (0.7)	1
歯痛	0	-	1 (0.7)	1
臍ヘルニア	0	-	1 (0.7)	1
嘔吐	0	-	3 (2.0)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (57.1)	19	69 (46.0)	314
投与部位疼痛	0	-	1 (0.7)	1
医薬品副作用	0	-	1 (0.7)	1
無力症	0	-	1 (0.7)	1
胸痛	0	-	1 (0.7)	1
不快感	0	-	1 (0.7)	1
疲労	0	-	5 (3.3)	5
熱感	0	-	1 (0.7)	1
埋込み部位疼痛	0	-	1 (0.7)	1
インフルエンザ様疾患	0	-	5 (3.3)	5
注入部位発疹	1 (7.1)	1	0	-
注射部位内出血	1 (7.1)	1	12 (8.0)	17
注射部位変色	0	-	1 (0.7)	1
注射部位不快感	0	-	1 (0.7)	2
注射部位乾燥	0	-	2 (1.3)	2
注射部位紅斑	2 (14.3)	3	40 (26.7)	147
注射部位皮膚剥脱	0	-	1 (0.7)	1
注射部位血腫	0	-	5 (3.3)	6
注射部位硬結	0	-	1 (0.7)	1
注射部位炎症	0	-	1 (0.7)	1

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
注射部位腫瘤	0	-	3 (2.0)	4
注射部位浮腫	0	-	5 (3.3)	18
注射部位疼痛	4 (28.6)	7	11 (7.3)	21
注射部位丘疹	0	-	2 (1.3)	2
注射部位そう痒感	0	-	15 (10.0)	30
注射部位発疹	2 (14.3)	4	9 (6.0)	13
注射部位反応	1 (7.1)	2	1 (0.7)	1
注射部位腫脹	1 (7.1)	1	8 (5.3)	20
注射部位蕁麻疹	0	-	2 (1.3)	2
浮腫	0	-	2 (1.3)	2
末梢腫脹	0	-	1 (0.7)	1
発熱	0	-	4 (2.7)	4
ワクチン接種部位疼痛	0	-	1 (0.7)	1
肝胆道系障害	0	-	2 (1.3)	2
胆石症	0	-	1 (0.7)	1
肝病変	0	-	1 (0.7)	1
感染症および寄生虫症	2 (14.3)	2	46 (30.7)	74
無症候性 COVID-19	0	-	1 (0.7)	1
気管支炎	0	-	2 (1.3)	3
COVID-19	0	-	19 (12.7)	20
COVID-19 肺炎	0	-	1 (0.7)	1
膀胱炎	0	-	1 (0.7)	1
感染性下痢	0	-	1 (0.7)	1
胃腸炎	2 (14.3)	2	1 (0.7)	1
ウイルス性胃腸炎	0	-	2 (1.3)	2
消化管内細菌過剰増殖	0	-	1 (0.7)	1
消化管感染	0	-	1 (0.7)	1
感染	0	-	1 (0.7)	1
インフルエンザ	0	-	1 (0.7)	1
注射部位感染	0	-	1 (0.7)	1
限局性感染	0	-	1 (0.7)	1
鼻ヘルペス	0	-	1 (0.7)	1
上咽頭炎	0	-	10 (6.7)	12
口腔ヘルペス	0	-	1 (0.7)	1
腹膜炎	0	-	1 (0.7)	1
咽頭炎	0	-	2 (1.3)	2
肺炎	0	-	2 (1.3)	2
ウイルス性気道感染	0	-	1 (0.7)	1
鼻炎	0	-	2 (1.3)	2
ロタウイルス感染	0	-	1 (0.7)	1
敗血症	0	-	1 (0.7)	1
副鼻腔炎	0	-	3 (2.0)	3

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
癜風	0	-	1 (0.7)	1
上気道感染	0	-	6 (4.0)	6
尿路感染	0	-	1 (0.7)	2
ウイルス性上気道感染	0	-	2 (1.3)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	-	12 (8.0)	24
挫傷	0	-	3 (2.0)	4
転倒	0	-	2 (1.3)	3
半月板損傷	0	-	1 (0.7)	1
処置後合併症	0	-	1 (0.7)	2
肋骨骨折	0	-	1 (0.7)	2
皮膚裂傷	0	-	1 (0.7)	1
脊椎骨折	0	-	1 (0.7)	1
熱傷	0	-	1 (0.7)	1
尺骨神経損傷	0	-	1 (0.7)	1
上肢骨折	0	-	1 (0.7)	1
ワクチン接種合併症	0	-	4 (2.7)	6
血管アクセス機能不全	0	-	1 (0.7)	1
臨床検査	0	-	14 (9.3)	21
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	-	2 (1.3)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	-	1 (0.7)	1
血中コレステロール増加	0	-	1 (0.7)	1
血圧上昇	0	-	1 (0.7)	3
腎コンピュータ断層撮影異常	0	-	1 (0.7)	1
尿中結晶陽性	0	-	1 (0.7)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	-	1 (0.7)	1
ヘモグロビン減少	0	-	1 (0.7)	1
心拍数増加	0	-	1 (0.7)	1
リンパ球数減少	0	-	2 (1.3)	3
好中球数増加	0	-	1 (0.7)	1
血小板数減少	0	-	1 (0.7)	1
尿中赤血球	0	-	1 (0.7)	1
腎超音波検査異常	0	-	1 (0.7)	1
尿検査異常	0	-	1 (0.7)	1
体重減少	0	-	1 (0.7)	1
代謝および栄養障害	0	-	11 (7.3)	13
糖尿病	0	-	1 (0.7)	1
耐糖能障害	0	-	2 (1.3)	3
高コレステロール血症	0	-	1 (0.7)	1
高血糖	0	-	2 (1.3)	2
高トリグリセリド血症	0	-	2 (1.3)	2
低カリウム血症	0	-	1 (0.7)	1
鉄欠乏	0	-	1 (0.7)	1

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
2型糖尿病	0	-	2 (1.3)	2
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	2	23 (15.3)	45
関節痛	0	-	5 (3.3)	7
背部痛	2 (14.3)	2	6 (4.0)	7
尾骨痛	0	-	1 (0.7)	1
椎間板障害	0	-	1 (0.7)	1
関節拘縮	0	-	1 (0.7)	1
筋痙縮	0	-	6 (4.0)	7
筋攣縮	0	-	1 (0.7)	1
筋力低下	0	-	1 (0.7)	5
筋肉痛	0	-	2 (1.3)	4
頚部痛	0	-	4 (2.7)	4
骨炎	0	-	1 (0.7)	1
四肢痛	0	-	3 (2.0)	4
肋骨の変形	0	-	1 (0.7)	1
変形性脊椎症	0	-	1 (0.7)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	-	5 (3.3)	6
ケラトアカントーマ	0	-	1 (0.7)	1
脂肪腫	0	-	1 (0.7)	1
骨腫	0	-	1 (0.7)	1
遠隔転移を伴う腎癌	0	-	1 (0.7)	1
皮膚乳頭腫	0	-	1 (0.7)	2
神経系障害	3 (21.4)	4	36 (24.0)	81
無嗅覚	0	-	1 (0.7)	1
昏睡	0	-	1 (0.7)	1
浮動性めまい	0	-	2 (1.3)	2
頭痛	3 (21.4)	3	22 (14.7)	55
特発性頭蓋内圧亢進症	0	-	1 (0.7)	1
片頭痛	0	-	3 (2.0)	5
単ニューロパチー	0	-	1 (0.7)	1
重症筋無力症	1 (7.1)	1	6 (4.0)	9
重症筋無力症クリーゼ	0	-	1 (0.7)	1
坐骨神経痛	0	-	1 (0.7)	3
失神	0	-	1 (0.7)	1
振戦	0	-	1 (0.7)	1
精神障害	0	-	1 (0.7)	1
抑うつ気分	0	-	1 (0.7)	1
腎および尿路障害	2 (14.3)	2	9 (6.0)	12
高窒素血症	0	-	1 (0.7)	1
排尿困難	0	-	1 (0.7)	1
糖尿	0	-	1 (0.7)	1

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
血尿	1 (7.1)	1	1 (0.7)	1
腎石灰沈着症	0	-	1 (0.7)	1
腎結石症	0	-	3 (2.0)	3
蛋白尿	0	-	2 (1.3)	2
腎嚢胞	0	-	2 (1.3)	2
尿失禁	1 (7.1)	1	0	-
生殖系および乳房障害	2 (14.3)	2	7 (4.7)	7
乳房腫瘤	0	-	1 (0.7)	1
子宮頚部上皮異形成	0	-	2 (1.3)	2
女性水瘤	0	-	1 (0.7)	1
閉経期症状	1 (7.1)	1	0	-
骨盤痛	0	-	1 (0.7)	1
前立腺腫大	0	-	1 (0.7)	1
外陰腟そう痒症	1 (7.1)	1	1 (0.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	-	16 (10.7)	35
急性呼吸不全	0	-	1 (0.7)	1
無気肺	0	-	1 (0.7)	1
咳嗽	0	-	4 (2.7)	4
咽喉乾燥	0	-	3 (2.0)	4
呼吸困難	0	-	3 (2.0)	4
鼻出血	0	-	1 (0.7)	1
胸水症	0	-	1 (0.7)	1
鼻閉	0	-	2 (1.3)	2
口腔咽頭痛	0	-	2 (1.3)	7
咽頭腫脹	0	-	1 (0.7)	1
肺塞栓症	0	-	1 (0.7)	1
呼吸不全	0	-	2 (1.3)	2
鼻漏	0	-	2 (1.3)	2
副鼻腔痛	0	-	1 (0.7)	3
副鼻腔ポリープ	0	-	1 (0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	2	13 (8.7)	24
脱毛症	0	-	1 (0.7)	1
口周囲腫脹	0	-	1 (0.7)	1
皮膚炎	0	-	2 (1.3)	2
アトピー性皮膚炎	1 (7.1)	1	1 (0.7)	1
皮膚乾燥	0	-	3 (2.0)	3
紅斑	0	-	1 (0.7)	1
皮下出血	1 (7.1)	1	0	-
多汗症	0	-	1 (0.7)	1
皮膚疼痛	0	-	1 (0.7)	1
そう痒症	0	-	6 (4.0)	6
発疹	0	-	1 (0.7)	1

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Japanese (N=14)		Non-Japanese (N=150)	
	n (%)	m	n (%)	m
斑状皮疹	0	-	2 (1.3)	3
脂漏性皮膚炎	0	-	1 (0.7)	1
皮膚刺激	0	-	1 (0.7)	2
外科および内科処置	0	-	2 (1.3)	2
子宮頚部円錐切除	0	-	1 (0.7)	1
気管切開	0	-	1 (0.7)	1
血管障害	0	-	4 (2.7)	4
深部静脈血栓症	0	-	1 (0.7)	1
高血圧	0	-	3 (2.0)	3

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.2
m=number of events; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per Japanese/non-Japanese in the analysis set; SC=subcutaneous
Note: Adverse events were coded by SOC and PT according to MedDRA Version 24.1 (September 2021).
The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per region in the safety analysis set.
Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.

表 2.7.4-59　2001 試験：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG SC		EFG IV	
	Japanese (N=4) n (%)	Non-Japanese (N=51) n (%)	Japanese (N=4) n (%)	Non-Japanese (N=51) n (%)
Clinical Chemistry				
GGT increased	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Grade 3	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Grade 4	0	0	0	0
Hypertriglyceridemia	1 (25.0)	0	0	1 (2.0)
Grade 3	1 (25.0)	0	0	1 (2.0)
Grade 4	0	0	0	0
Hematology				
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	0	0	1 (2.0)
Grade 3	0	0	0	1 (2.0)
Grade 4	-	-	-	-
Lymphocyte count decreased	1 (25.0)	2 (3.9)	1 (25.0)	1 (2.0)
Grade 3	1 (25.0)	2 (3.9)	1 (25.0)	1 (2.0)
Grade 4	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (2.0)
Grade 3	0	0	0	1 (2.0)
Grade 4	0	0	0	0
White blood cell decreased	0	0	0	1 (2.0)
Grade 3	0	0	0	1 (2.0)
Grade 4	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Table 14.3.2.3

EFG SC=efgartigimod PH20 SC; EFG IV=efgartigimod IV; GGT= gamma-glutamyl transferase; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per treatment arm and Japanese/non-Japanese in the analysis set with data

表 2.7.4-60　2002 試験（IA1）：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（日本人／外国人別）（全サイクル中）（SAF）

	Total	
	Japanese (N=14) n (%)	**Non-Japanese (N=150) n (%)**
Clinical Chemistry		
Cholesterol high	0	1 / 144 (0.7)
Grade 3	0	1 / 144 (0.7)
Grade 4	0	0
GGT increased	0	1 / 146 (0.7)
Grade 3	0	1 / 146 (0.7)
Grade 4	0	0
Hyperkalemia	0	1 / 146 (0.7)
Grade 3	0	1 / 146 (0.7)
Grade 4	0	0
Hypertriglyceridemia	1 / 14 (7.1)	0
Grade 3	1 / 14 (7.1)	0
Grade 4	0	0
Hematology		
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 / 146 (0.7)
Grade 3	0	1 / 146 (0.7)
Grade 4	0	0
Lymphocyte count decreased	3 / 14 (21.4)	10 / 146 (6.8)
Grade 3	3 / 14 (21.4)	9 / 146 (6.2)
Grade 4	0	1 / 146 (0.7)
Neutrophil count decreased	0	1 / 146 (0.7)
Grade 3	0	1 / 146 (0.7)
Grade 4	0	0

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.2.3
EFG SC=efgartigimod PH20 SC; EFG IV=efgartigimod IV; GGT= gamma-glutamyl transferase; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per Japanese/non-Japanese in the analysis set.
Note: The denominator for the percentage calculation is the total number of participants per treatment arm in the safety analysis set with data.

表 2.7.4-61　2001 試験：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG SC		EFG IV	
	Japanese (N=4) n (%)	**Non-Japanese (N=51) n (%)**	**Japanese (N=4) n (%)**	**Non-Japanese (N=51) n (%)**
Heart Rate (bpm)				
Low (<40)	0	0	0	1 (2.0)
High (>100)	0	1 (2.0)	0	0
PR Interval (ms)				
Low (<120)	0	1 (2.0)	0	3 (6.1)
High (>220)	0	0	0	1 (2.0)

	EFG SC		EFG IV	
	Japanese (N=4) n (%)	Non-Japanese (N=51) n (%)	Japanese (N=4) n (%)	Non-Japanese (N=51) n (%)
QRS Duration (ms)				
High (>120)	0	2 (4.0)	0	4 (7.8)
QTcF Interval (ms)				
]450; 480]	0	1 (2.0)	0	2 (3.9)
]480; 500]	0	0	0	1 (2.0)
>500	0	0	0	0
Change from baseline of]30; 60]	0	3 (6.0)	0	3 (5.9)
Change from baseline of > 60	0	0	0	0
QTcB Interval (ms)				
]450; 480]	0	3 (6.0)	2 (50.0)	4 (7.8)
]480; 500]	0	0	0	1 (2.0)
>500	0	0	0	0
Change from baseline of]30; 60]	0	2 (4.0)	0	3 (5.9)
Change from baseline of > 60	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 PMDA analysis, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; EFG SC=efgartigimod PH20 SC; EFG IV=efgartigimod IV; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per treatment arm and Japanese/non-Japanese in the analysis set with data.

表 2.7.4-62 2002 試験（IA1）：心電図異常（日本人／外国人別）（全サイクル中）（SAF）

	Japanese (N=14) n (%)	Non-Japanese (N=150) n (%)
Heart rate (bpm)		
High (>100)	0	4 / 146 (2.7)
Low (<40)	0	1 / 146 (0.7)
PR interval (ms)		
High (>220)	1 / 14 (7.1)	3 / 144 (2.1)
Low (<120)	0	9 / 144 (6.3)
QRS interval (ms)		
High (>120)	0	5 / 146 (3.4)
QTcF interval (ms)		
]450; 480]	1 / 14 (7.1)	9 / 146 (6.2)
]480; 500]	0	0
>500	0	0
Change from baseline]30; 60]	0	15 / 130 (11.5)
Change from baseline >60	0	0

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 PMDA analysis, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; EFG SC=efgartigimod PH20 SC; EFG IV=efgartigimod IV; n=number of participants for whom the observation was reported; N=number of participants per Japanese/non-Japanese in the analysis set
Note: The denominator for the percentage calculation is the total number of participants per Japanese/non-Japanese in the safety analysis set with data.

2.7.4.9　参考文献

Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2018;58(1): 99-105.

Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2019;60(6):693-699.

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

Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2022;22:172.

Immunovant Announces Voluntary Pause in Clinical Dosing of IMVT-1401 [press release]. New York: Immunovant, Inc; 02 Feb 2021. Accessed: 12 Jul 2022. Available at: https://www.immunovant.com/investors/news-events/press-releases/detail/4/immunovant-announces-voluntary-pause-in-clinical-dosing-of

Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol. 2004;24(1):75-81.

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

Kawai N, Chuong-Stein C, Komiyama O, Ii Y. 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.

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

Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, et al. M281, an anti-FcRn antibody: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IgG reduction in a first-in-human study. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):1031-1039.

Meriggioli M, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8(5):475-490.

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

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

Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. Lancet Neurol. 2022;21(2):176-188.

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

Sipilä JO, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004-2014: a retrospective national registry study. J Neurol Sci. 2019;407:116520.

Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology. 1997;48(5):1253-1260.

Yan C, Duan RS, Yang H, et al. Therapeutic effects of batoclimab in Chinese patients with generalized myasthenia gravis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II study. Neurol Ther. 2022;11(2):815-834.

ダラキューロ申請資料概要, 非臨床試験の概括評価 2.4.4. 毒性試験 2.4.4.1 rHuPH20. 2021 年 3 月 23 日. (internet) Available at: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210324001/index.html

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　2.7.1 で使用した参考文献

「2.7.1.5 参考文献」参照

2.7.5.2　2.7.2 で使用した参考文献

「2.7.2.6 参考文献」参照

2.7.5.3　2.7.3 で使用した参考文献

「2.7.3.7 参考文献」参照

2.7.5.4　2.7.4 で使用した参考文献

「2.7.4.9 参考文献」参照

2.7.5.5　2.7.6 で使用した参考文献

該当なし

目次

略語及び用語の定義 2
2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　第 1 相試験　ARGX-113-1901 試験 5
2.7.6.2　第 1 相試験　ARGX-113-1907 試験 5
2.7.6.3　第 3 相試験　ARGX-113-2001 試験 5
2.7.6.4　第 3 相継続投与試験　ARGX-113-2002 試験（中間解析 1） 5
2.7.6.5　その他の試験　ARGX-113-1705 試験（中間解析 4） 5

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADA	antidrug antibody(ies)	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve (time 0 to time of last quantifiable concentration)	時間 0 から最終濃度測定可能時間までの AUC
AUC_{0-72h}, AUC_{0-96h}, AUC_{0-336h}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 72, 96, 336 hours postdose	時間 0 から 72 時間、96 時間、336 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	area under the serum concentration-time curve (time 0 to infinity)	時間 0 から無限時間までの AUC
AE	adverse event	有害事象
AUEC	area under the percent change from baseline reduction curve	効果－時間曲線下面積
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total systemic clearance	クリアランス
CL/F	apparent subcutaneous clearance	見かけのクリアランス
CMI	clinically meaningful improvement	臨床的に意味のある改善
Cn	Cycle n (eg, C1=Cycle 1, C2=Cycle 2, …, Cn=Cycle n)	－
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	血清中トラフ濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DSMB	data safety monitoring board	データ安全性モニタリング委員会
ECG	electrocardiogram	心電図
E_{max}	maximum percent change from baseline reduction	最大効果
EoS	end of study	試験終了
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimensions 5-Level	－
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ICF	informed consent form	同意説明文書
IgG	immunoglobulin gamma	免疫グロブリン G
IP	intertreatment period	投与間観察期
IV	Intravenous(ly)	静脈内
IRR	infusion-related reaction	－
ITT	intent-to-treat	－
λ_z	terminal phase rate constant	終末相消失速度定数

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MAPQ	Mode of Administration Preference Question	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale Revised	－
mITT	modified intent-to-treat	－
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NSID	nonsteroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
$\%AUC_{extra}$	percentage of $AUC_{0\text{-}inf}$ that is due to extrapolation from the time of last observed concentration to infinity	$AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿の割合
%CV	percent coefficient of variation	変動係数
PT	preferred term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
QTcF	rate-corrected QT interval using Fridericia’s formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
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）
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	解析計画書
SAS	statistical analysis system	－
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬による治療下で発現した有害事象
TE_{max}	time to reach the maximum percent change from baseline reduction	E_{max} に到達する時間
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal phase half-life expressed in time units	終末相消失半減期
TP	treatment period	治験薬投与期
TSQM-9	9-Item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
VAS	visual analog scale	－
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	見かけの終末相分布容積
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）

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
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 for subcutaneous administration coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20	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

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　第 1 相試験　ARGX-113-1901 試験

2.7.6.2　第 1 相試験　ARGX-113-1907 試験

2.7.6.3　第 3 相試験　ARGX-113-2001 試験

2.7.6.4　第 3 相継続投与試験　ARGX-113-2002 試験（中間解析 1）

2.7.6.5　その他の試験　ARGX-113-1705 試験（中間解析 4）

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　第 1 相試験　ARGX-113-1901 試験

Module 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR

2.7.6.1.1　試験の概要

2.7.6.1.1.1　試験タイトル

健康成人男性被験者を対象に、rHuPH20 を混合して、様々な用量でエフガルチギモドを単回皮下投与したときの薬力学的作用、薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 1 相ランダム化非盲検並行群間比較試験

2.7.6.1.1.2　開発相

第 1 相

2.7.6.1.1.3　治験実施施設

単一施設（オランダ）

2.7.6.1.1.4　試験期間

2019 年 7 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録）～2019 年 10 月 [redacted] 日（最終被験者の試験完了）

2.7.6.1.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.1.1.6　目的

<u>主要目的：</u>

- 2000 U/mL のボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）と混合して、4 用量でエフガルチギモドを皮下投与したときの薬力学的作用を評価する。

<u>副次目的：</u>

- 2000 U/mL の rHuPH20 と混合して、4 用量でエフガルチギモドを皮下投与したときの薬物動態を評価する。
- 2000 U/mL の rHuPH20 と混合して、4 用量でエフガルチギモドを皮下投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
- rHuPH20 と混合したエフガルチギモドを様々な液量で投与するために必要な時間を評価する。

2.7.6.1.1.7 試験方法

本試験は、健康成人男性被験者を対象として、rHuPH20と混合したときのエフガルチギモドの薬力学的作用、薬物動態、安全性、忍容性及び免疫原性を評価する、並びに治験薬を皮下投与にて投与するために必要な時間を測定する、第1相、ランダム化、非盲検、並行群間比較、単一施設試験である。エフガルチギモドの薬力学的作用（主要目的）は内因性の免疫グロブリン（IgG）（総IgG及びIgGサブタイプ）を測定することにより評価した。

21日間のスクリーニング期の後、試験に適格な被験者は、Day −1（入院日）から Day 7（すなわち、治験薬投与後約 144 時間）まで入院した。Day 1 に、被験者は、固定濃度のrHuPH20と混合した4用量のエフガルチギモド投与群の内の1つに割り付けられた。被験者は、Day 9、11、15、22、29及び43（±2日）に来院（6回）、また、Day 57（±2日）にフォローアップ来院した。

2.7.6.1.1.8 被験者数

計画時の被験者数は4投与群に各8名で計32名であった。被験者の適格性判定に影響する治験実施計画書からの逸脱のため、治験依頼者からの依頼により、追加の被験者1名を登録した。結果として、各8名の被験者がTreatment A、C及びDを、9名の被験者がTreatment Bを受けた。計33名が安全性解析対象集団に含まれ、32名が薬物動態解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団に含まれた。

2.7.6.1.1.9 主な選択・除外基準

投与前の年齢が18～70歳、BMIが18～30 kg/m^2、体重が50～100 kgの健康男性被験者とした。

2.7.6.1.1.10 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

rHuPH20と混合したエフガルチギモド（ARGX-113）を被験者の腹部皮膚領域に単回皮下投与した。

以下の投与を実施した。

- Treatment A：750 mgエフガルチギモド+2000 U/mL rHuPH20単回皮下投与
- Treatment B：1250 mgエフガルチギモド+2000 U/mL rHuPH20単回皮下投与
- Treatment C：1750 mgエフガルチギモド+2000 U/mL rHuPH20単回皮下投与
- Treatment D：10 mg/kgエフガルチギモド+2000 U/mL rHuPH20単回皮下投与

エフガルチギモドの皮下投与製剤は濃度 [redacted] mg/mL のバイアル（バッチ番号：[redacted]）として、rHuPH20は濃度 1 mg/mL（110000 U/mL）のバイアル（バッチ番号：[redacted]）として供給した。

rHuPH20と混合したエフガルチギモド製剤としては、次のバッチ番号を用いた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

2.7.6.1.1.11　投与期間

Day 1 に治験薬を単回投与

2.7.6.1.1.12　評価項目

薬力学的作用：

総 IgG 濃度、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）濃度、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率

薬物動態：

以下のエフガルチギモドの血清中薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析で算出した：最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終濃度測定可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}）、時間 0 から 72 時間、96 時間及び 336 時間までの AUC（AUC_{0-72h}、AUC_{0-96h} 及び AUC_{0-336h}）、時間 0 から無限時間までの AUC（AUC_{0-inf}）、AUC_{0-inf}の外挿の割合（$\%AUC_{extra}$）、終末相消失速度定数（λ_z）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの終末相分布容積（V_z/F）。

免疫原性：

エフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合

安全性：

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）、全身身体所見及び対象を絞った身体所見

2.7.6.1.1.13　統計手法

2.7.6.1.1.13.1　薬力学的作用

総 IgG 濃度、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）濃度、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を投与群ごと及び時間ごとに記述統計量により要約した。さらに、ベースラインからの変化量及び変化率については95%信頼区間を算出した。また、投与群ごとの薬力学的パラメータの要約として記述統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を含む）を用いた。

2.7.6.1.1.13.2　薬物動態

投与群ごとの薬物動態パラメータの要約として記述統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何平均値の両側95%信頼区間を含む）を用いた。正式な仮説検定は計画しなかったが、薬物動態パラメータの幾何平均値の95%信頼区間を算出した。

2.7.6.1.1.13.3 免疫原性

エフガルチギモドに対する ADA を投与群ごと及びベースラインでの発現状況別に要約した。さらに、ADA の分類、発現割合を投与群別及び全体で要約した。

2.7.6.1.2 試験の結果の概要及び結論

2.7.6.1.2.1 薬力学的作用の結果

rHuPH20 と混合して、750～1750 mg の固定用量範囲でエフガルチギモドを皮下投与したとき、用量に明確に依存した総 IgG 濃度の減少［最大効果（E_{max}）範囲 −38.5～−55.3%］が Day 15 で観察された。また、総 IgG の平均効果－時間曲線下面積（AUEC）は固定用量の範囲で用量に依存して増加した。

体重あたりの用量 10 mg/kg で皮下投与したときの総 IgG の E_{max}（−39.9%）は、固定用量 750 mg で皮下投与したとき（−38.5%）と同程度であった。総 IgG 濃度は最大減少に到達後、Day 57 までに徐々にベースライン付近に回復した。エフガルチギモドの高用量ではより持続した血清中総 IgG の減少が認められた。

IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）についても同様に用量依存的な濃度の減少が観察された。

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

rHuPH20 と混合して、エフガルチギモドを 750～1750 mg の用量で皮下投与したとき、エフガルチギモドの薬物曝露は用量比例性を若干超える増加を示した。T_{max} の中央値は 750 及び 1250 mg（36 時間）と比較して、最高用量である 1750 mg で遅延した（84 時間）。エフガルチギモドの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、皮下投与の固定用量の増加に伴って 74 時間から 64 時間に短くなった。体重あたりの用量10 mg/kg（rHuPH20と混合）で皮下投与したときのエフガルチギモドの薬物曝露は、固定用量 750 mg（rHuPH20 と混合）を投与したときと同程度であった。

2.7.6.1.2.3 免疫原性の結果

計 8 名（24.2%）の被験者に投与による ADA が認められた。ADA の発現割合は投与群間で 11.1～37.5%の範囲であり、エフガルチギモドの用量との明確な関係は認められなかった。2 名（6.1%）の被験者はベースラインで ADA 陽性で、ベースライン後のサンプルで陰性であった（すなわち、投与によらない ADA）。ADA の存在は、安全性、薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

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 の単回皮下投与の忍容性は、全ての被験者で全般に良好であった。死亡、重篤な有害事象（SAE）及び投与中止に至る treatment-emergent adverse event（TEAE）は報告されなかった。最も多い TEAE は注射部位反応関連の事象で、そのほとんどが治験薬との因果関係が否定されなかった。20 名（60.6%）の被験者での計 27 件の TEAE が治験担当医師により

治験薬との因果関係が否定されなかった。中等度と報告された 1 件（注射部位紅斑）を除く全ての治験薬と因果関係が否定できない TEAE は軽度であった。用量に依存した影響が認められた。浮動性めまいが認められた 1 名を除く全ての被験者が、試験終了時までに TEAE から回復した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び全身身体所見について、臨床的に意味のある所見は認められなかった。対象を絞った身体所見では、計 19 名の被験者に 1 件以上の注射部位の異常（紅斑、内出血、疼痛、変色、そう痒感、腫張、血腫を含む）が認められ、TEAE として報告された。注射部位に 1 件以上の異常を認めた被験者の割合は rHuPH20 と混合したエフガルチギモドの皮下投与用量の増加に伴って高くなった。

全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE をそれぞれ表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示す。

2.7.6.1.2.5　皮下投与に要する時間

rHuPH20 と混合したエフガルチギモドは、皮下投与経路で迅速に（平均約 1.5 分以内）注射された。治験薬の注射の速さは局所の忍容性に影響を与えなかった。

2.7.6.1.2.6　結論

- rHuPH20 と混合して、エフガルチギモドを 750～1750 mg の固定用量範囲で皮下投与したとき、用量に明確に依存した総 IgG 濃度の減少（E_{max} 範囲 −38.5～−55.3%）が Day 15 で観察された。
- IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）についても同様に用量依存的な濃度の減少が認められた。
- rHuPH20 と混合して、エフガルチギモドを 750～1750 mg の用量で皮下投与したとき、エフガルチギモドの薬物曝露は用量比例性を若干超える増加を示した。
- 計 8 名（24.2%）の被験者に投与による ADA が認められたが、エフガルチギモドの用量との明確な関係、又は安全性、薬物動態及び薬力学的作用に対する明確な影響は認められなかった。
- 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 の単回皮下投与の忍容性は、全ての被験者で良好であった。
- rHuPH20 と混合したエフガルチギモドは、皮下投与経路で迅速に（平均約 1.5 分以内）注射された。

2.7.6.1.2.7　治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1.3 付録

表 2.7.6.1-1 全ての TEAE－1901 試験（SAF）

System Organ Class Preferred Term Toxicity Grading	Treatment A (N=8)		Treatment B (N=9)		Treatment C (N=8)		Treatment D (N=8)		Total (N=33)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Any	9	3 (37.5)	20	7 (77.8)	18	7 (87.5)	15	5 (62.5)	62	22 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	3 (37.5)	8	6 (66.7)	11	7 (87.5)	6	4 (50.0)	31	20 (60.6)
注射部位紅斑	2	2 (25.0)	6	6 (66.7)	4	4 (50.0)	3	2 (25.0)	15	14 (42.4)
Toxicity Grading 1	2	2 (25.0)	6	6 (66.7)	4	4 (50.0)	3	2 (25.0)	15	14 (42.4)
注射部位内出血	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	4	4 (12.1)
Toxicity Grading 1	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	4	4 (12.1)
注射部位疼痛	-	-	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	3	3 (9.1)
Toxicity Grading 1	-	-	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	3	3 (9.1)
疲労	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (6.1)
注射部位変色	-	-	1	1 (11.1)	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (6.1)
Toxicity Grading 1	-	-	1	1 (11.1)	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (6.1)
インフルエンザ様疾患	1	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.0)
注射部位血腫	-	-	-	-	-	-	1	1 (12.5)	1	1 (3.0)
注射部位そう痒感	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
Toxicity Grading 1	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
注射部位腫脹	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
Toxicity Grading 1	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
血管穿刺部位反応	1	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.0)
胃腸障害	-	-	3	2 (22.2)	4	3 (37.5)	-	-	7	5 (15.2)
下痢	-	-	1	1 (11.1)	2	2 (25.0)	-	-	3	3 (9.1)
消化不良	-	-	-	-	2	1 (12.5)	-	-	2	1 (3.0)
悪心	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
舌水疱形成	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	1	1 (12.5)	2	2 (22.2)	-	-	2	2 (25.0)	5	5 (15.2)
上咽頭炎	-	-	2	2 (22.2)	-	-	2	2 (25.0)	4	4 (12.1)
鼻炎	1	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.0)
神経系障害	1	1 (12.5)	3	2 (22.2)	1	1 (12.5)	4	1 (12.5)	9	5 (15.2)
頭痛	-	-	2	1 (11.1)	-	-	2	1 (12.5)	4	2 (6.1)
浮動性めまい	-	-	-	-	-	-	2	1 (12.5)	2	1 (3.0)
体位性めまい	1	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.0)
味覚異常	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
Toxicity Grading 1	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
錯感覚	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	2	2 (22.2)	-	-	2	2 (25.0)	4	4 (12.1)
背部痛	-	-	1	1 (11.1)	-	-	2	2 (25.0)	3	3 (9.1)
関節痛	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	1	1 (11.1)	2	2 (25.0)	-	-	3	3 (9.1)
挫傷	-	-	1	1 (11.1)	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (6.1)
創傷	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
耳および迷路障害	-	-	-	-	-	-	1	1 (12.5)	1	1 (3.0)
耳痛	-	-	-	-	-	-	1	1 (12.5)	1	1 (3.0)
腎および尿路障害	1	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.0)
頻尿	1	1 (12.5)	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
鼻出血	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)

Source: 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.5.1.3

Adverse events are coded using MedDRA version 22.0.
N=number of subjects exposed; n=number of subjects that experienced the AE; E=number of AEs.
%=number of subjects (n) as a percentage of number of subjects (N) per treatment.
Subjects are counted once, per preferred term, of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Treatment A: Single SC injection of 750 mg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.
Treatment B: Single SC injection of 1250 mg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.
Treatment C: Single SC injection of 1750 mg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.
Treatment D: Single SC injection of 10 mg/kg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.

表 2.7.6.1-2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－1901 試験（SAF）

System Organ Class Preferred Term Toxicity Grading	Treatment A (N=8)		Treatment B (N=9)		Treatment C (N=8)		Treatment D (N=8)		Total (N=33)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Any	3	3 (37.5)	8	6 (66.7)	11	7 (87.5)	5	4 (50.0)	27	20 (60.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3 (37.5)	8	6 (66.7)	10	7 (87.5)	5	4 (50.0)	26	20 (60.6)
注射部位紅斑	2	2 (25.0)	6	6 (66.7)	4	4 (50.0)	3	2 (25.0)	15	14 (42.4)
Toxicity Grading 1	2	2 (25.0)	6	6 (66.7)	4	4 (50.0)	3	2 (25.0)	15	14 (42.4)
注射部位内出血	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	4	4 (12.1)
Toxicity Grading 1	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	4	4 (12.1)
注射部位疼痛	-	-	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	3	3 (9.1)
Toxicity Grading 1	-	-	-	-	2	2 (25.0)	1	1 (12.5)	3	3 (9.1)
注射部位変色	-	-	1	1 (11.1)	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (6.1)
Toxicity Grading 1	-	-	1	1 (11.1)	1	1 (12.5)	-	-	2	2 (6.1)
注射部位そう痒感	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
Toxicity Grading 1	-	-	1	1 (11.1)	-	-	-	-	1	1 (3.0)
注射部位腫脹	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
Toxicity Grading 1	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
神経系障害	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
味覚異常	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)
Toxicity Grading 1	-	-	-	-	1	1 (12.5)	-	-	1	1 (3.0)

Source: 5.3.3.1-1, ARGX-113-1901 CSR, Table 14.5.1.6
AE causality: Related - possibly, likely, definitely, or missing, Not related - none or unlikely.
Adverse events are coded using MedDRA version 22.0.
N=number of subjects exposed; n=number of subjects that experienced the AE; E=number of AEs.
%=number of subjects (n) as a percentage of number of subjects (N) per treatment.
Subjects are counted once, per preferred term, of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Treatment A: Single SC injection of 750 mg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.
Treatment B: Single SC injection of 1250 mg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.
Treatment C: Single SC injection of 1750 mg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.
Treatment D: Single SC injection of 10 mg/kg of efgartigimod + 2000 U/mL rHuPH20.

2.7.6.2　第 1 相試験　ARGX-113-1907 試験

Module 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR

2.7.6.2.1　試験の概要

2.7.6.2.1.1　試験タイトル

健康被験者でのエフガルチギモドの反復静脈内投与とエフガルチギモド PH20 SC の反復皮下投与の薬力学的作用、薬物動態、安全性及び忍容性を比較する第 1 相ランダム化非盲検並行群間比較試験

2.7.6.2.1.2　開発相

第 1 相

2.7.6.2.1.3　治験実施施設

単一施設（オランダ）

2.7.6.2.1.4　試験期間

2020 年 8 月 18 日（最初の被験者の登録）～2021 年 2 月 11 日（最終被験者の試験完了）

2.7.6.2.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.2.1.6　目的

<u>主要目的：</u>

- 健康被験者に、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皮下投与用注射製剤（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薬力学的作用が、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 IV）10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときに対して非劣性であることを示す。

<u>副次目的：</u>

- エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC との経時的な薬力学的作用を比較する。
- エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態を評価する。

---

* 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。

- エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC の安全性、忍容性及び ADA を評価する。

2.7.6.2.1.7 試験方法

エフガルチギモド IV と比較してエフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用、薬物動態、安全性及び忍容性を評価するランダム化、非盲検、並行群間比較、単一施設、第 1 相試験を実施した。最大 54 名の被験者をランダム化する計画であった。健康な男性被験者及び妊娠の可能性のない女性被験者をエフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与するいずれかの群に 1：1 でランダム化した。全体の試験期間は 15 週間で、最大 4 週間のスクリーニング期、エフガルチギモドを週 1 回計 4 回投与する 3 週間の治験薬投与期及び 8 週間のフォローアップ期で構成された。

2.7.6.2.1.8 被験者数

計画：最大 54 名

解析対象：54 名

2.7.6.2.1.9 主な選択・除外基準

- 年齢が 18～65 歳までの男性及び妊娠の可能性のない女性被験者
- 過去の治療歴、身体所見、心電図（ECG）、バイタルサイン及び臨床検査値に基づいて、治験担当医師により身体的、精神的に健康と判断された被験者
- BMI が 18～30 kg/m^2、体重が 50～100 kg

2.7.6.2.1.10 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

- エフガルチギモド IV 10 mg/kg を 1 時間点滴にて週 1 回計 4 回投与

バッチ番号：[redacted]

- エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を被験者の腹部に週 1 回計 4 回皮下投与

バッチ番号：[redacted]

2.7.6.2.1.11 試験期間及び投与期間

各被験者の試験期間は約 15 週間で、最大 4 週間のスクリーニング期、3 週間の治験薬投与期及び 8 週間のフォローアップ期を含む。

2.7.6.2.1.12 評価項目

<u>薬力学的作用：</u>

評価時点での総 IgG 濃度、IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）濃度

<u>薬物動態：</u>

評価時点でのエフガルチギモドの血清中濃度

<u>免疫原性：</u>

エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC 群でのエフガルチギモドに対する ADA 並びにエフガルチギモド PH20 SC 群での rHuPH20 に対する抗体

安全性及び忍容性：

有害事象（AE）、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

2.7.6.2.1.13 統計手法

2.7.6.2.1.13.1 主要解析

主要評価項目は、Day 29（Week 4、エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の 4 回目投与 7 日後）でのベースラインからの総 IgG の減少率であった。非劣性マージン 10%でエフガルチギモド IV に対するエフガルチギモド PH20 SC の非劣性を評価するための仮説は、帰無仮説（H_0）：$\mu_{IV}-\mu_{SC}\geq 10$ 及び対立仮説（H_1）：$\mu_{IV}-\mu_{SC}<10$ で、μ_{IV} 及び μ_{SC} は、それぞれエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者群での Day 29（Week 4）での総 IgG の減少率の推定平均値である。共分散分析（ANCOVA）モデルを用い、各投与群での Week 4 での平均減少率及びその投与群間の差の両側 95%信頼区間を推定した。モデルでは、投与群及びベースライン値を共変量とした。95%信頼区間（エフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群の平均減少率の差）の上限値が非劣性マージン 10%より低い場合に、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ると判断した。

2.7.6.2.1.13.2 副次解析

- Day 29 以外の評価時点での総 IgG の減少率
- 全ての評価時点での IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）の減少率
- 全ての評価時点での総 IgG 及び IgG サブタイプの濃度（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）及びベースラインからの変化量
- 各投与後 1 週間間隔（Week 1、Week 2、Week 3 及び Week 4）、Week 1～Week 4 まで、及び全試験期間（Week 1～Week 11）での総 IgG 及び各サブタイプの減少率の AUEC

主要解析と同じ ANCOVA モデルを用いた。全ての評価項目は評価時点又は評価間隔及び投与群で要約した。

2.7.6.2.1.13.3 薬物動態

エフガルチギモドの血清中濃度及び算出した薬物動態パラメータは、算術平均値、標準偏差、幾何平均値、中央値、最小値、最大値、変動係数（%CV）及び幾何平均値の両側 95%信頼区間により、投与群ごとに要約した。薬物動態パラメータとして C_{max}（エフガルチギモド PH20 SC 群は最終回投与後のみ、エフガルチギモド IV 群は全ての投与の後）、T_{max}、C_{trough}、$AUC_{0\text{-}t}$、投与間隔での AUC（$AUC_{0\text{-}\tau}$）、$AUC_{0\text{-}inf}$、λ_z、$t_{1/2}$、CL（エフガルチギモド IV）、CL/F（エフガルチギモド PH20 SC）を算出した。

2.7.6.2.1.13.4 免疫原性

エフガルチギモド IV 群及びエフガルチギモド PH20 SC 群でのエフガルチギモドに対する ADA の血清中力価及びエフガルチギモド PH20 SC 群での rHuPH20 に対する抗体の血漿中力価を要約した。

2.7.6.2.1.13.5 安全性及び忍容性

安全性解析対象集団を全ての安全性解析に用いた。有害事象、SAE、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、身体所見、体重及び BMI の経時変化を要約した。

TEAE は、報告された被験者の数及び割合を投与群ごとに要約した。有害事象は、重篤性、重症度及び治験薬との関連性別に表に示した。有害事象により試験を中止した被験者、又は SAE が報告された被験者に特別な注意を払った。有害事象（又は他の理由）のために試験を完了しなかった被験者の数（及び割合）は、忍容性の指標として評価した。

バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の 3 回測定データについて、ベースラインからの変化を含め記述統計量と頻度の表を作成した。ECG パラメータ、バイタルサイン測定値及び臨床検査値について、測定時点ごとに平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、観測された数及びベースラインからの変化量で要約した。個々の被験者の ECG パラメータ、バイタルサイン測定値及び臨床検査値の一覧表を作成した。身体所見の異常（ベースラインからの変化として観察された場合）は、投与群ごとに表を作成した。臨床検査値については、異常について時点ごとに記述統計量と異常値の表を作成した。

全ての検査について、投与前から投与後への変化（基準範囲より低値、基準範囲内、基準範囲より高値）のシフトテーブルを作成した。

2.7.6.2.2 試験の結果の概要及び結論

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

計 117 名の被験者がスクリーニングされ、同意説明文書（ICF）に署名し、54 名が試験に登録され、4 名（7.4%）が試験を中止した。

2.7.6.2.2.2 薬力学的作用の結果

<u>主要評価項目：</u>

Day 29 の総 IgG のベースラインからの変化率に基づくと、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与の薬力学的作用は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与と比較して非劣性であった。

<u>副次評価項目：</u>

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与後の総 IgG 減少の推移は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与後と同様であった。平均 E_{max}（ベースラインからの最大減少率）は約 70%で、TE_{max}（E_{max} に到達する時間）の中央値はエフガルチギモド IV では投与開始から 23 日、エフガルチギモド PH20 SC では投与開始から 24 日であり、個々の値はほぼ同じ範囲内であった。また、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg での AUEC は

エフガルチギモド IV 10 mg/kg と比較して低く、差は 10%未満であった。IgG サブタイプについても同様の結果が得られた。

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を反復投与したとき、投与後 24 時間から 120 時間の間に、1 つ以上のピークからなる血清中エフガルチギモド濃度のプラトー期が観察され、皮下投与による吸収の延長が示唆された。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。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 投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値は、それぞれ約 80%及び 15%低く、反復投与後の C_{trough} は、最大 50%高かった。$t_{1/2}$ は同程度であった。エフガルチギモド IV とエフガルチギモド PH20 SC のいずれも、C_{trough} と C_{max}（C_{max} はエフガルチギモド IV のみ）に基づいて評価したところ、エフガルチギモドの反復投与による蓄積はごくわずかであった。

2.7.6.2.2.4　免疫原性の結果

エフガルチギモドに対する ADA の発現割合（治験薬投与による ADA 陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う ADA 陽性の被験者の割合）は、エフガルチギモド IV 群で 18.5%、エフガルチギモド PH20 SC 群で 40.7%であった。エフガルチギモドに対する ADA の保有割合（ベースラインを含む評価時点のいずれかで ADA 陽性の被験者の割合）はエフガルチギモド IV 群で 33.3%、エフガルチギモド PH20 SC 群で 74.1%であった。エフガルチギモド PH20 SC 群での rHuPH20 に対する抗体の発現割合（治験薬投与による抗体陽性、又は治験薬投与後の抗体価の上昇を伴う抗体陽性の被験者の割合）は 7.4%、保有割合（ベースラインを含む評価時点のいずれかで抗体陽性の被験者の割合）は 14.8%であった。エフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用及び安全性に影響を与えなかった。

2.7.6.2.2.5　安全性の結果

エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の忍容性は良好であった。少なくとも 1 つの TEAE を発現した被験者数は両投与群で同数であった。[各 18 名（66.7%）]。試験中に死亡又は生命を脅かす事象は報告されなかった。

両投与群を通じて、最もよく見られた TEAE（5 名以上）は注射部位紅斑（6 名）及び頭痛（5 名）であった。治験薬の投与中止に至る TEAE は 3 名（5.6%）の被験者で発現した。2 件の SAE がエフガルチギモド IV 群で報告された。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE をそれぞれ表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。重篤な TEAE 一覧を表 2.7.6.2-3 に示す。

特に注目すべき有害事象（AESI）（器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される基本語）は、エフガルチギモド IV 群で 3 名（11.1%）及びエフガルチギモド PH20 SC 群で 4 名（14.8%）の計 7 名（13.0%）で報告された。重症度は全て軽度又は中等度と判定された。

エフガルチギモド PH20 SC 群での TEAE の発現割合が高かった理由は、局所的な注射部位反応の発現割合が高かったためであった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 33.3%の被験者に認められたのに対し、エフガルチギモド

IV 群では 3.7%であった。最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感を含む局所的な注射部位反応であり、これらは全て一過性で重症度は軽度であった。

血液生化学及び血液学的検査値異常の発現割合は低く、臨床的に意味のある変動は観察されなかった。ベースライン後の血液生化学及び血液学的検査値異常の大部分は、CTCAE Grade 2 以下であった。ヘモグロビン減少（CTCAE Grade 3）及び肝機能検査値上昇（CTCAE Grade 2）が TEAE として報告された（各 1 名）。バイタルサイン（拡張期血圧を除く）、酸素飽和度及び身体所見で観察された結果は、投与群間で一貫していた。

心電図に臨床的に重大な異常は認められなかった。エフガルチギモド IV 群及びエフガルチギモド PH20 SC 群のいずれでも、QTcF が 480 ms を超える被験者及び投与後にベースラインから 60 ms を超える延長を示した被験者はいなかった。

2.7.6.2.2.6 結論

評価した全ての薬力学パラメータは、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 で同程度であった。これらの結果から、エフガルチギモド PH20 SC がエフガルチギモド IV に非劣性であり、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 皮下投与により、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 静脈内投与と同程度に血清 IgG レベルを低下させるために十分なエフガルチギモドの曝露が得られることが示された。

いずれの投与方法でも、エフガルチギモドの経時的な蓄積はごくわずかであった。$t_{1/2}$ は両投与群間で同程度であった。エフガルチギモド PH20 SC 群のエフガルチギモドの T_{max} の中央値は 48 時間であり、個々の値は 8～96 時間の範囲であった。

エフガルチギモド PH20 SC 群では、エフガルチギモド IV 群と比較して、エフガルチギモドに対する ADA の発現割合が高かった。エフガルチギモドに対する ADA 及び rHuPH20 に対する抗体による、薬物動態、薬力学的作用及び安全性に対する影響は認められなかった。

エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは良好であった。

両投与群で同数の被験者に TEAE が認められ、両投与群を通じて最もよく見られた TEAE は、局所的な注射部位反応であった。エフガルチギモド IV 群と比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で投与部位の状態に関連する事象の発現割合が高かった理由は、局所的な注射部位反応によるものであり、これはエフガルチギモド PH20 SC が皮下投与であることと一致する。重篤な有害事象［合計 2 名（3.7%）の被験者で 2 件報告］、又は治験薬の投与中止に至る TEAE［合計 3 名（5.6%）の被験者で 3 件報告］は少数であった。AESI（器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される基本語）の発現割合は、両投与群で同程度であった。

ベースライン以降に発現した血液生化学及び血液学的検査値異常の大半は、CTCAE Grade 2 以下の重症度であった。エフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群との間に大きな差は認められなかった。心電図に臨床的に重大な異常は認められなかった。エフガルチギモド投与による血清アルブミン濃度の低下は認められなかった。このことは、胎児性 Fc 受容体（FcRn）がアルブミンの再利用を担っているため重要と考えられる。エフガルチギモド投与による脂質への影響はなかった。

結論として、Day 29 の総 IgG のベースラインからの変化率に基づくと、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回計 4 回投与の薬力学的作用は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回計 4 回投与と比較して非劣性であった。さらに、健康被験者でのエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の安全性及び忍容性が良好であることが確認された。

2.7.6.2.2.7　治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.3　付録

表 2.7.6.2-1　全ての TEAE－1907 試験（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod IV (N=27)		Efgartigimod SC (N=27)		Total (N=54)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Any TEAE	57	18 (66.7)	57	18 (66.7)	114	36 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	7 (25.9)	27	13 (48.1)	38	20 (37.0)
注射部位紅斑	-	-	9	6 (22.2)	9	6 (11.1)
カテーテル留置部位血腫	4	3 (11.1)	-	-	4	3 (5.6)
注射部位血腫	-	-	4	3 (11.1)	4	3 (5.6)
血管穿刺部位内出血	1	1 (3.7)	2	2 (7.4)	3	3 (5.6)
カテーテル留置部位疼痛	2	2 (7.4)	-	-	2	2 (3.7)
注射部位そう痒感	-	-	2	2 (7.4)	2	2 (3.7)
血管穿刺部位血腫	2	1 (3.7)	1	1 (3.7)	3	2 (3.7)
カテーテル留置部位刺激感	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
カテーテル留置部位異常感覚	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
疲労	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
熱感	-	-	2	1 (3.7)	2	1 (1.9)
インフルエンザ様疾患	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位不快感	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位刺激感	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位疼痛	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位反応	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
血管穿刺部位疼痛	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
神経系障害	18	11 (40.7)	3	2 (7.4)	21	13 (24.1)
頭痛	8	4 (14.8)	2	1 (3.7)	10	5 (9.3)
錯感覚	4	3 (11.1)	-	-	4	3 (5.6)
味覚不全	1	1 (3.7)	1	1 (3.7)	2	2 (3.7)
注意力障害	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
浮動性めまい	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
体位性めまい	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
知覚過敏	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
ミラー・フィッシャー症候群	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
胃腸障害	4	3 (11.1)	6	4 (14.8)	10	7 (13.0)
下痢	3	3 (11.1)	-	-	3	3 (5.6)
腹部膨満	-	-	2	1 (3.7)	2	1 (1.9)
腹痛	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod IV (N=27)		Efgartigimod SC (N=27)		Total (N=54)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
便秘	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
鼓腸	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
悪心	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
歯痛	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	3	3 (11.1)	4	4 (14.8)	7	7 (13.0)
上咽頭炎	1	1 (3.7)	2	2 (7.4)	3	3 (5.6)
ダニ皮膚炎	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
皮膚真菌感染	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
ライム病	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
口腔ヘルペス	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	5 (18.5)	2	2 (7.4)	8	7 (13.0)
咳嗽	2	2 (7.4)	-	-	2	2 (3.7)
口腔咽頭痛	2	2 (7.4)	-	-	2	2 (3.7)
労作性呼吸困難	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
鼻部不快感	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
鼻閉塞	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
咽喉刺激感	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (3.7)	10	5 (18.5)	11	6 (11.1)
皮膚乾燥	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
多汗症	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
斑	-	-	4	1 (3.7)	4	1 (1.9)
丘疹	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
そう痒症	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
皮膚刺激	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
皮膚局面	-	-	2	1 (3.7)	2	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	4	4 (14.8)	1	1 (3.7)	5	5 (9.3)
背部痛	2	2 (7.4)	-	-	2	2 (3.7)
関節痛	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
筋痙縮	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
筋肉痛	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	5	4 (14.8)	-	-	5	4 (7.4)
処置による疼痛	2	2 (7.4)	-	-	2	2 (3.7)
転倒	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
関節損傷	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
処置によるめまい	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
臨床検査	3	2 (7.4)	-	-	3	2 (3.7)
肝機能検査値上昇	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
筋力異常	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
SARS-CoV-2 検査陽性	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
精神障害	-	-	2	2 (7.4)	2	2 (3.7)
攻撃性	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
不眠症	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
貧血	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
耳および迷路障害	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod IV (N=27)		Efgartigimod SC (N=27)		Total (N=54)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
回転性めまい	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
代謝および栄養障害	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
食欲減退	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
血管障害	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
血腫	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)

Source: 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.5.1.3
N=number of subjects exposed; n=number of subjects that experienced the AE; E=number of AEs.
%=number of subjects (n) as a percentage of number of subjects (N) per treatment.
Efgartigimod IV: efgartigimod iv (10 mg/kg) administered as a 1-hour infusion once every 7 days (q7d) for 4 infusions.
Efgartigimod SC: efgartigimod PH20 SC (1000 mg) administered as an SC injection q7d for 4 injections.
Note: Subjects are counted once, per preferred term, of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Adverse events are coded using MedDRA version 23.1.

表 2.7.6.2-2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE－1907 試験（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod IV (N=27)		Efgartigimod SC (N=27)		Total (N=54)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Any Related TEAE	1	1 (3.7)	20	9 (33.3)	21	10 (18.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	15	8 (29.6)	15	8 (14.8)
注射部位紅斑	-	-	9	6 (22.2)	9	6 (11.1)
注射部位そう痒感	-	-	2	2 (7.4)	2	2 (3.7)
注射部位不快感	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位刺激感	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位疼痛	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
注射部位反応	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
ライム病	1	1 (3.7)	-	-	1	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	-	-	4	1 (3.7)	4	1 (1.9)
斑	-	-	4	1 (3.7)	4	1 (1.9)
血管障害	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)
血腫	-	-	1	1 (3.7)	1	1 (1.9)

Source: 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Table 14.5.1.5
N=number of subjects exposed; n=number of subjects that experienced the AE; E=number of AEs.
%=number of subjects (n) as a percentage of number of subjects (N) per treatment.
Efgartigimod IV: efgartigimod iv (10 mg/kg) administered as a 1-hour infusion once every 7 days (q7d) for 4 infusions.
Efgartigimod SC: efgartigimod PH20 SC (1000 mg) administered as an SC injection q7d for 4 injections.
Note: AE causality: Related - possible, probable, related, or missing, Unrelated - unrelated or unlikely
Subjects are counted once, per preferred term, of multiple occurrences of a specific MedDRA term.
Adverse events are coded using MedDRA version 23.1.

表 2.7.6.2-3　重篤な TEAE 一覧（1907 試験）（SAF）

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
EFG IV	23	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	ミラー・フィッシャー症候群	27	102	UNL	Grade 2	Yes	NA	REC
	36	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	貧血	21	73	UNL	Grade 3	Yes	NA	REC

Source: 5.3.3.1-2, ARGX-113-1907 CSR, Listings 16.2.9.1 and 16.2.4.1
EFG IV: efgartigimod IV (10 mg/kg) administered as a 1-hour infusion once every 7 days (q7d) for 4 infusions.
Causality: UNL=Unlikely related.
Action taken: NA=Not applicable.
Outcome: REC=Recovered.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 23.1.

2.7.6.3　第 3 相試験　ARGX-113-2001 試験

Module 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR

2.7.6.3.1　試験の概要

2.7.6.3.1.1　試験タイトル

全身型重症筋無力症患者を対象として、エフガルチギモド PH20 SC を複数回皮下投与した場合とエフガルチギモドを複数回静脈内投与した場合の薬力学的作用、薬物動態、有効性、安全性、忍容性及び免疫原性を比較検討する、第 3 相、ランダム化、非盲検、並行群間試験

2.7.6.3.1.2　開発相

第 3 相

2.7.6.3.1.3　治験実施施設

本試験は、ベルギー、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国の計 43 施設で被験者をランダム化して実施した。

2.7.6.3.1.4　試験期間

2021 年 2 月 5 日（最初の被験者の最初の来院日）～2021 年 12 月 13 日（最後の被験者の最後の来院日）

2.7.6.3.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.3.1.6　目的

主要目的：

- エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*の週 1 回計 4 回皮下投与による薬力学的作用は、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 IV）10 mg/kg の週 1 回計 4 回静脈内投与に対して非劣性であることを示す

副次目的：

- エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV の薬力学的作用の推移を比較する
- エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV の薬物動態を評価する

---

* 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。

- エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する
- エフガルチギモド PH20 SC とエフガルチギモド IV の臨床的有効性を評価する

探索的目的：

- 被験者又は介護者がエフガルチギモド PH20 SC を自己投与又は介護者支援投与する能力を評価する

2.7.6.3.1.7 試験方法

本試験は、全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象としたランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験であった。抗 AChR 抗体陽性又は陰性の被験者を試験対象とした。約 110 名の被験者を組み入れ、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 回投与する群に 1:1 の比でランダム化する計画とした。エフガルチギモドは、被験者が一定の用量で使用している gMG 治療薬との併用で投与した。ランダム化は、日本人／外国人で層別化し、外国人被験者の場合はさらに抗 AChR 抗体陽性／陰性で層別化した。

エフガルチギモド PH20 SC は、治験実施施設でスタッフ又は被験者（又は、適切な場合その介護者）により投与された。

独立したデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）が、定期的に蓄積された試験データを精査し、被験者の安全性、試験の実施、及び試験の進捗状況について評価した。DSMB は、試験の継続、変更、一時中断、又は終了に関して、治験依頼者に勧告を行うことになっていた。

2.7.6.3.1.8 被験者数（計画時及び解析時）

約 110 名の被験者を組み入れ、ランダム化する計画であった。

計 111 名の被験者を組み入れ、エフガルチギモド PH20 SC 群に 55 名、エフガルチギモド IV 群に 56 名がランダム化された。安全性解析対象集団（SAF）、intent-to-treat（ITT）集団、及び modified intent-to-treat（mITT）集団はいずれも 110 名（各群 55 名）であった。

2.7.6.3.1.9 診断及び主な選択基準

- gMG と診断された記録があり、以下のうち少なくとも 1 項目に該当することが確認された者
  - 単繊維筋電図検査又は反復神経刺激試験により、神経筋伝達異常が過去に確認された
  - 塩化エドロホニウム試験陽性が過去に確認された
  - 経口抗コリンエステラーゼ薬投与後の MG 徴候の改善が、主治医の評価で認められた
- スクリーニング及びベースラインでの MG-ADL 総スコアが 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている者
- gMG 治療薬を一定の用量で使用している者

2.7.6.3.1.10 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

エフガルチギモド PH20 SC は、1000 mg を週 1 回計 4 回投与した。

エフガルチギモド IV は、10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与した。

バッチ番号

- エフガルチギモド PH20 SC：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- エフガルチギモド IV：[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.7.6.3.1.11 試験期間及び投与期間

試験は、以下の 3 つの期で構成され、全体で約 12 週間であった。

- スクリーニング期：約 2 週間
- 治験薬投与期：3 週間（ベースラインの Day 1 に投与を開始し、週 1 回投与）
- フォローアップ期：7 週間

2.7.6.3.1.12 評価基準・評価項目

主要評価項目：

- Day 29（4 回目の静脈内又は皮下投与の 7 日後）での総 IgG のベースラインからの減少率

副次評価項目（薬力学的作用）：

- 総 IgG 濃度の絶対値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの減少率の推移
- 抗 AChR 抗体陽性被験者での抗 AChR 抗体濃度の絶対値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの減少率の推移
- IgG サブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）濃度の絶対値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの減少率の推移
- 各投与間隔（Day 1-8、Day 8-15、Day 15-22 及び Day 22-29）、Day 1-29 及び試験期間全体（Day 1-71）での総 IgG のベースラインからの減少率の効果－時間曲線下面積（AUEC）、並びに上記期間での各 IgG サブタイプのベースラインからの減少率の AUEC

副次評価項目（薬物動態）：

- 薬物動態パラメータ：最高血清中濃度（C_{max}）（エフガルチギモド IV 群での各投与後）及び血清中トラフ濃度（C_{trough}）（エフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群での各投与後）

副次評価項目（安全性、忍容性及び免疫原性）：

- エフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合及び保有割合
- エフガルチギモド PH20 SC 群での rHuPH20 に対する抗体の発現割合及び保有割合
- 有害事象の発現割合と重症度、重篤な有害事象の発現割合、並びに臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化

副次評価項目（臨床的有効性）：

- Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）レスポンダーの人数及び割合
- Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）レスポンダーの人数及び割合
- MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移
- QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移

探索的評価項目：

- エフガルチギモド PH20 SC 群で自己投与／介護者支援投与のトレーニングを完了した被験者／介護者数及び割合
- エフガルチギモド PH20 SC 群で自己投与／介護者支援投与を行うのに十分な能力があると実施医療機関のスタッフに判断された被験者／介護者数及び割合
- エフガルチギモド PH20 SC 群で実施医療機関のスタッフの監督下で自己投与／介護者支援投与した被験者／介護者数及び割合

2.7.6.3.1.13 統計手法

主要評価項目は、投与群を因子、ベースラインの総 IgG を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。非劣性は、Day 29（Week 4）での総 IgG のベースラインからの減少率に基づき、10%の非劣性マージンを用いて評価した。

副次評価項目及び探索的評価項目は、投与群別及び全被験者について記述統計量により要約した。

臨床的有効性の解析は ITT 集団を対象に行った。薬力学的作用の解析は、mITT 集団を対象に行った。全般的な被験者特性、安全性及び免疫原性の解析は、SAF を対象に行った。薬物動態の解析は、薬物動態解析集団を対象に行った。

有害事象及び臨床検査値異常は、治験薬による治療下で発現したもののみを集計した。

2.7.6.3.2 試験の結果

2.7.6.3.2.1 被験者集団

被験者の内訳

計 111 名の被験者を組み入れ、エフガルチギモド PH20 SC 群に 55 名、エフガルチギモド IV 群に 56 名がランダム化された。1 名の被験者はエフガルチギモド IV 群にランダム化されたが、有害事象のため治験薬の投与を受けなかった。大多数の被験者が治験薬の投与を完了し、試験を完了した。治験薬の投与を完了した被験者は 107 名（97.3%）、試験を完了した被験者は 108 名（98.2%）であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

年齢の中央値は 53.5 歳（範囲：19～84 歳）であり、両群とも被験者の多くが 18～65 歳未満であった［80 名（72.7%）］。性別は、男性より女性の被験者が多かった［65 名（59.1%）が女性被験者］。治験実施計画書で規定した日本人の定義に合致した被験者は 8 名（7.3%）であった。

スクリーニング時の MGFA 分類は、Class IIb から Class IIIa が最も多く、疾患の重症度が軽度から中等度の患者集団であることが示された。被験者の大多数は抗 AChR 抗体陽性であり［91 名（82.7%）］、その内訳はエフガルチギモド PH20 SC 群 45 名、エフガルチギモド IV 群 46 名であった。

治験薬への曝露

4 回の治験薬投与を全て受けた被験者は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 49 名（89.1%）であったのに対し、エフガルチギモド IV 群では 55 名（100%）であった。

2.7.6.3.2.2　有効性の結果

主要評価項目

主要評価項目は、Day 29 での総 IgG のベースラインからの減少率であった。主要評価項目は満たされた。gMG を有する被験者を対象として、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 での総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった（2.7.6.3.2.5）。

有効性の副次評価項目

臨床的有効性の評価には、バリデートされた評価尺度（患者報告による MG-ADL 及び医師評価による QMG）を用いた。エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の臨床的有効性は、エフガルチギモド IV と同様であった。

全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）の MG-ADL レスポンダー（MG-ADL 総スコアがベースラインから 2 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者と定義）の割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同じ［69.1%（38 名）］であった。全体集団の MG-ADL レスポンダーの割合は、抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL レスポンダーの割合（エフガルチギモド PH20 SC 群で 71.1%、エフガルチギモド IV 群で 71.7%）と同様であった。

MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。MG-ADL 総スコアが最も減少した時点は Week 4（治験薬最終投与の 1 週間後）であり、Week 4 でのベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−5.1 点及び−4.7 点であった。抗 AChR 抗体陽性集団の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様であった。同様の結果は、抗 AChR 抗体陰性集団でも見られた。

全体集団の QMG レスポンダー（QMG 総スコアがベースラインから 3 点以上減少し、その減少が 4 週間以上持続した被験者と定義）の割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ 65.5%及び 51.9%（報告値を用いた解析）であった［補完値を用いた解析（QMG 総スコアの肺活量の項目の測定の quality score が grade F だった場合、最悪値 3 点で補完、以下同様）ではそれぞれ 58.2%及び 55.6%］。抗 AChR 抗体陽性集団での QMG レスポンダーの割合は、全体集団と同様であった。同様の結果は、抗 AChR 抗体陰性集団でも見られた。なお、QMG 総スコアの解析は、報告値を用いた解析のほか、補完値を用いた解析を実施した。SAP（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Appendix 16.1.9）では補完値

を用いた解析が規定されているが、報告値を用いた解析が結果の評価には適切であると考えるため、2 つの解析結果を併記した。

QMG 総スコアが最も減少した時点は Week 4 であり、Week 4 でのベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群でそれぞれ−6.1 点及び−5.2 点（報告値を用いた解析）であった（補完値を用いた解析ではそれぞれ−5.9 点及び−5.7 点）。抗 AChR 抗体陽性集団での QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移は、全体集団と同様であった。

2.7.6.3.2.3　安全性の結果

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV はいずれも、gMG を有する被験者で高い忍容性と、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。有害事象、重篤な有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合はエフガルチギモド PH20 SC 群のほうが高かったが、これは注射部位反応関連事象（MedDRA 高位語「注射部位反応」に分類される全ての基本語と定義）及び重症筋無力症の有害事象によるものであった。大多数の有害事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 4 の有害事象は報告されなかった。試験中の死亡はなかった。治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は低かった。

よく見られた有害事象（全被験者の 5%以上に発現）は、頭痛（12.7%、14 名）、注射部位発疹（7.3%、8 名）、重症筋無力症及び注射部位紅斑（6.4%、各 7 名）であった。全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語別にそれぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示す。

両群ともに、ほとんどの重篤な有害事象は、1 名（1.8%）ずつの発現であった。最も多く報告された重篤な有害事象（全被験者の 5%以上に発現）は重症筋無力症であり、エフガルチギモド PH20 SC 群の 5 名（9.1%）及びエフガルチギモド IV 群の 1 名（1.8%）に発現した。両群で発現した重症筋無力症の重篤な有害事象のほとんどは、エフガルチギモドが投与されない 7 週間のフォローアップ期の終了に近い時期に報告されていた。全ての重篤な有害事象は治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定された。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-3 に示す。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, 14.3, Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events に記載した。

エフガルチギモド PH20 SC 群の 1 名（1.8%）は、治験薬との因果関係が否定できない非重篤な Grade 2 の注射部位発疹により治験薬を休薬した。また、エフガルチギモド PH20 SC 群の 2 名（3.6%）は、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現したが、これらの事象はエフガルチギモドとの因果関係が否定された。1 名（1.8%）は、Day 3 に非重篤な Grade 1 の COVID-19 を発現し（治験実施計画書の規定により治験薬の投与中止）、1 名（1.8%）は、Day 1 に重篤な Grade 3 の重症筋無力症を発現した。エフガルチギモド IV 群では、治験薬の休薬又は投与中止に至った事象は認められなかった。

エフガルチギモド PH20 SC 群では、局所の注射部位反応関連事象が 21 名（38.2%）に発現したが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、また、重篤ではなかった。これらの事象は治療を制限するものではなく、治験薬の投与中止には至らなかった。

特に注目すべき有害事象（SOC「感染症および寄生虫症」に分類される全ての基本語と定義）の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。Grade 4 の事象は報告されなかった。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査パラメータのベースラインからの変化は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群で全般に同様であった。バイタルサイン、心電図及び身体所見について、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.4 薬物動態の結果

エフガルチギモド PH20 SC の各投与後の C_{trough} は、エフガルチギモド IV と比較して 50～60%高かった。エフガルチギモド PH20 SC の平均（標準偏差）C_{trough} は 18.3 µg/mL（8.05）～22.5 µg/mL（8.12）の範囲であった。

エフガルチギモド IV 投与後の最高血清中濃度は、各静脈内投与終了時に観察された。平均（標準偏差）C_{max} は 199 µg/mL（62.8）～215 µg/mL（63.0）の範囲であり、各投与後に安定した値を示した。平均（標準偏差）C_{trough} も安定しており、14.0 µg/mL（6.92）～16.4 µg/mL（33.0）の範囲であった。

2.7.6.3.2.5 薬力学的作用の結果

薬力学的作用の主要評価項目

主要評価項目は満たされた。gMG を有する被験者に対してエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 での総 IgG 減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。

Day 29 での総 IgG のベースラインからの変化率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群で−66.4%（−68.91, −63.86）、エフガルチギモド IV 群で−62.2%（−64.67, −59.72）であった。投与群間での最小二乗平均差（95%信頼区間）は−4.2%（−7.73, −0.66）であり、エフガルチギモド PH20 SC 群で反応が大きかった。信頼区間の上限値（−0.66%）は、予め設定した非劣性マージン 10%より低かった。

また、Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率に関する post-hoc 解析でも、同様の結果が認められた。gMG を有する被験者に対してエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後の Day 29 での抗 AChR 抗体減少は、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に対して非劣性であった。Day 29 での抗 AChR 抗体のベースラインからの変化率の投与群間での最小二乗平均差（95%信頼区間）は、−2.5%（−7.45, 2.41）であった。信頼区間の上限値（2.41%）は、治験実施計画書で規定した非劣性マージン 10%より低かった。

薬力学的作用の副次評価項目

総 IgG 減少の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。初回投与後 1 週間の時点で、総 IgG はエフガルチギモド PH20 SC 群及びエフガルチギモド IV 群で同程度に減少し、ベースラインからの平均変化率はそれぞれ−40.1%及び

−39.6%であった。総 IgG は、その後の投与ごとにさらに減少した。総 IgG の減少が最大となったのは Week 4 の時点であった。その後、両群とも総 IgG は徐々に増加し、フォローアップ期が終了する Week 10（試験終了時）にはベースラインまで戻った（すなわち、減少率は 10%未満となった）。

全体集団において、エフガルチギモド PH20 SC 投与後の総 IgG 減少率の AUEC は、各投与間隔及び試験期間全体でエフガルチギモド IV 投与後と同程度であった。

IgG サブタイプについては、総 IgG で見られたのと同様のベースラインからの変化が全体集団で見られた。総 IgG 及び IgG サブタイプの減少の推移は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群とで同様であった。

2.7.6.3.2.6 免疫原性の結果

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、臨床的有効性及び安全性パラメータに明らかな影響を与えなかった。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の発現割合は、両群とも 3.6%であった。エフガルチギモド PH20 SC 群では、rHuPH20 に対する抗体の発現割合は 5.5%であり、rHuPH20 に対する中和抗体は検出されなかった。

2.7.6.3.2.7 結論

本試験の主要目的は、gMG を有する被験者を対象として、Day 29 での総 IgG 減少率と非劣性マージン 10%に基づき、エフガルチギモド PH20 SC がエフガルチギモド IV に対して非劣性であることを示すことであった。主要評価項目は満たされた。さらに、Day 29 での抗 AChR 抗体減少率に基づいても、エフガルチギモド PH20 SC はエフガルチギモド IV に対して非劣性であることが示された。

週 1 回計 4 回投与する治療サイクルを 1 回実施後のエフガルチギモド PH20 SC の臨床的有効性は、バリデートされた評価尺度（患者報告による MG-ADL 及び医師評価による QMG）でエフガルチギモド IV と同様であった。

エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群のいずれでも、gMG を有する被験者で、総 IgG の減少は MG-ADL レスポンダーの割合で評価した臨床効果と関連していた。

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

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

エフガルチギモド PH20 SC の gMG を有する被験者に対するベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg は、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、エフガルチギモド IV 10 mg/kg に代わる治療法を提供する。

2.7.6.3.2.8　治験総括報告書の報告日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.3 付録

表 2.7.6.3-1 全ての有害事象（2001 試験）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		Total (N=110)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE	37 (67.3)	133	28 (50.9)	80	65 (59.1)	213
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
正球性貧血	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
心臓障害	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
うっ血性心不全	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
耳および迷路障害	1 (1.8)	4	2 (3.6)	3	3 (2.7)	7
回転性めまい	1 (1.8)	4	0	-	1 (0.9)	4
迷路性回転性めまい	0	-	1 (1.8)	2	1 (0.9)	2
前庭障害	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
眼障害	0	-	2 (3.6)	2	2 (1.8)	2
結膜充血	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
複視	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
胃腸障害	8 (14.5)	17	6 (10.9)	10	14 (12.7)	27
腹部不快感	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
腹痛	1 (1.8)	2	1 (1.8)	2	2 (1.8)	4
上腹部痛	2 (3.6)	3	0	-	2 (1.8)	3
齲歯	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
下痢	1 (1.8)	5	3 (5.5)	3	4 (3.6)	8
口内乾燥	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
消化不良	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
軟便	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
胃炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
悪心	0	-	2 (3.6)	2	2 (1.8)	2
膵炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
歯痛	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
嘔吐	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (45.5)	50	6 (10.9)	8	31 (28.2)	58
無力症	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
胸痛	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
悪寒	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
疲労	2 (3.6)	2	3 (5.5)	3	5 (4.5)	5
全身性浮腫	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
注入部位発疹	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
注射部位内出血	4 (7.3)	4	0	-	4 (3.6)	4
注射部位紅斑	7 (12.7)	7	0	-	7 (6.4)	7
注射部位血腫	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
注射部位出血	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
注射部位炎症	1 (1.8)	3	0	-	1 (0.9)	3
注射部位疼痛	3 (5.5)	3	0	-	3 (2.7)	3
注射部位そう痒感	5 (9.1)	5	0	-	5 (4.5)	5
注射部位発疹	8 (14.5)	14	0	-	8 (7.3)	14

System Organ Class Preferred Term	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		Total (N=110)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
注射部位蕁麻疹	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
末梢性浮腫	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
末梢腫脹	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
発熱	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
ワクチン接種部位疼痛	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
ワクチン接種部位発疹	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
感染症および寄生虫症	10 (18.2)	10	9 (16.4)	10	19 (17.3)	20
急性副鼻腔炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
蜂巣炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
COVID-19	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
丹毒	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
遊走性紅斑	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
ウイルス性胃炎	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
陰部ヘルペス	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
インフルエンザ	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
急性中耳炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
咽頭炎	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
肺炎	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
鼻炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
尿路感染	1 (1.8)	1	3 (5.5)	3	4 (3.6)	4
膣感染	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
外陰部膣カンジダ症	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.5)	6	7 (12.7)	11	10 (9.1)	17
第 3 度熱傷	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
挫傷	0	-	3 (5.5)	3	3 (2.7)	3
眼瞼損傷	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
顔面損傷	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
転倒	1 (1.8)	1	3 (5.5)	3	4 (3.6)	4
上腕骨骨折	1 (1.8)	2	0	-	1 (0.9)	2
処置による頭痛	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
皮下血腫	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
ワクチン接種合併症	0	-	1 (1.8)	2	1 (0.9)	2
創傷	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
臨床検査	2 (3.6)	4	3 (5.5)	3	5 (4.5)	7
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
血中ビリルビン増加	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
C－反応性蛋白増加	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
結腸内視鏡検査異常	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
心拍数増加	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
尿中蛋白陽性	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
代謝および栄養障害	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
低カリウム血症	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
筋骨格系および結合組織障害	5 (9.1)	5	2 (3.6)	2	7 (6.4)	7
関節痛	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
胸壁血腫	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1

System Organ Class Preferred Term	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		Total (N=110)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
筋痙縮	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
筋攣縮	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
筋肉痛	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
四肢痛	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
神経系障害	15 (27.3)	23	9 (16.4)	16	24 (21.8)	39
浮動性めまい	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
頭痛	7 (12.7)	10	7 (12.7)	11	14 (12.7)	21
片頭痛	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
重症筋無力症	6 (10.9)	8	1 (1.8)	2	7 (6.4)	10
視神経炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
錯感覚	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
失神	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
緊張性頭痛	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
腎および尿路障害	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
血尿	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
腎結石症	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	1	3 (5.5)	5	4 (3.6)	6
乳房腫瘤	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
頻発月経	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
陰部そう痒症	0	-	1 (1.8)	2	1 (0.9)	2
精巣嚢胞	0	-	1 (1.8)	2	1 (0.9)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.3)	5	4 (7.3)	5	8 (7.3)	10
咳嗽	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
呼吸困難	1 (1.8)	1	1 (1.8)	2	2 (1.8)	3
口腔咽頭痛	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
肺腫瘤	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
肺水腫	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
頻呼吸	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	1	2 (3.6)	2	3 (2.7)	3
接触皮膚炎	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
環状肉芽腫	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
発疹	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
血管障害	2 (3.6)	2	2 (3.6)	2	4 (3.6)	4
深部静脈血栓症	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
高血圧	2 (3.6)	2	1 (1.8)	1	3 (2.7)	3

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.2
EFG=efgartigimod; IV=intravenous; m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm in the analysis set, which was the denominator for the percentages; SAF=Safety Analysis Set; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (SEP2021). Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term were only counted once under those categories.

表 2.7.6.3-2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2001 試験）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	EFG SC (N=55)		EFG IV (N=55)		Total (N=110)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any Treatment-related TEAE	24 (43.6)	52	12 (21.8)	23	36 (32.7)	75
耳および迷路障害	0	-	2 (3.6)	3	2 (1.8)	3
迷路性回転性めまい	0	-	1 (1.8)	2	1 (0.9)	2
前庭障害	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
眼障害	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
複視	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
胃腸障害	2 (3.6)	2	2 (3.6)	4	4 (3.6)	6
腹痛	1 (1.8)	1	1 (1.8)	2	2 (1.8)	3
下痢	0	-	2 (3.6)	2	2 (1.8)	2
口内乾燥	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (36.4)	38	2 (3.6)	2	22 (20.0)	40
疲労	2 (3.6)	2	1 (1.8)	1	3 (2.7)	3
注射部位内出血	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
注射部位紅斑	7 (12.7)	7	0	-	7 (6.4)	7
注射部位出血	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
注射部位炎症	1 (1.8)	2	0	-	1 (0.9)	2
注射部位疼痛	3 (5.5)	3	0	-	3 (2.7)	3
注射部位そう痒感	5 (9.1)	5	0	-	5 (4.5)	5
注射部位発疹	8 (14.5)	14	0	-	8 (7.3)	14
注射部位蕁麻疹	2 (3.6)	2	0	-	2 (1.8)	2
末梢性浮腫	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	2 (1.8)	2
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1	1 (1.8)	2	2 (1.8)	3
陰部ヘルペス	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
尿路感染	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
外陰部腟カンジダ症	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
処置による頭痛	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
臨床検査	1 (1.8)	2	0	-	1 (0.9)	2
C－反応性蛋白増加	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
尿中蛋白陽性	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.5)	3	0	-	3 (2.7)	3
関節痛	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
筋肉痛	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
四肢痛	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
神経系障害	3 (5.5)	6	6 (10.9)	9	9 (8.2)	15
浮動性めまい	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
頭痛	2 (3.6)	5	4 (7.3)	7	6 (5.5)	12
重症筋無力症	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
失神	1 (1.8)	1	0	-	1 (0.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1
口腔咽頭痛	0	-	1 (1.8)	1	1 (0.9)	1

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.8

CRF=case report form; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm in the analysis set, which was the denominator for the percentages; SAF=Safety Analysis Set; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (SEP2021). Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term were only counted once under those categories. Treatment-related: “related” in the CRF or missing, Not treatment-related: “not related” in the CRF

表 2.7.6.3-3　重篤な有害事象一覧（2001 試験）（SAF）

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non -Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Onset date (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
EFG SC	0010032150	White	Non -Japanese	F	4[redacted]	呼吸困難	51	2	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0010077152	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	蜂巣炎	26	18	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0320007008	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	失神	57	1	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0340021122	Multiple	Non -Japanese	F	3[redacted]	重症筋無力症	43	7	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0360013048	White	Non -Japanese	F	3[redacted]	視神経炎	47	>22	NOT	Grade 2	Yes	NA	RECI
						重症筋無力症	57	>12	NOT	Grade 3	Yes	NA	RECI
	0390003075	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	重症筋無力症	1	15	NOT	Grade 3	Yes	WIT	REC
	0480005063	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	上腕骨骨折	30	6	NOT	Grade 3	Yes	NA	RECS
						重症筋無力症	70	12	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0810009103	Asian	Japanese	F	2[redacted]	重症筋無力症	50	6	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
EFG IV	0010009157	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	重症筋無力症	57	15	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0010108114	White	Non -Japanese	F	8[redacted]	うっ血性心不全	28	8	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0310001035	White	Non -Japanese	M	7[redacted]	胸痛	35	4	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
						呼吸困難	35	15	NOT	Grade 2	Yes	NA	REC
	0480001070	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	精巣嚢胞	64	1	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC

Source: 5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2
EFG=Efgartigimod; IV=intravenous; SAF=Safety Analysis Set; SC=subcutaneous.
Causality: NOT=Not related.
Action taken: NO=Dose not changed; WIT=Drug withdrawn; NA=Not applicable.
Outcome: REC=Recovered; RECI=Recovering; RECS=Recovered with sequelae.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

2.7.6.4　第 3 相継続投与試験　ARGX-113-2002 試験（中間解析 1 及び 2）

Module 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR

Module 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results

2.7.6.4.1　試験の概要

2.7.6.4.1.1　試験タイトル

全身型重症筋無力症患者を対象として、エフガルチギモド PH20 SC を複数回皮下投与した場合の安全性及び忍容性を評価する、第 3 相、長期、単群、非盲検、多施設共同試験

2.7.6.4.1.2　開発相

第 3 相

2.7.6.4.1.3　治験実施施設

ベルギー、チェコ共和国、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国で被験者が組み入れられた 47 施設で実施した。

2.7.6.4.1.4　試験期間

2021 年 4 月 26 日（最初の被験者の最初の来院日）～試験実施中

中間解析 1

薬力学、薬物動態及び免疫原性のデータカットオフ日：2022 年 1 月 12 日

安全性及び有効性のデータカットオフ日：2022 年 3 月 2 日

中間解析 2

安全性及び有効性のデータカットオフ日：2022 年 12 月 1 日

2.7.6.4.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.4.1.6　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
● gMG を有する被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び忍容性を評価する。	● 有害事象の発現割合と重症度、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合、並びに臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図の変化
副次	

目的	評価項目
● エフガルチギモド PH20 SC が疾患の重症度に及ぼす影響を評価する。	● MG-ADL 総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移
● エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用を評価する。	● 総 IgG 濃度のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率のサイクルごとの推移 ● 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした、抗 AChR 抗体濃度のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率のサイクルごとの推移
● エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態を評価する。	● 血清中のエフガルチギモド濃度
● エフガルチギモド PH20 SC の免疫原性を評価する。	● エフガルチギモドに対する ADA の発現割合及び保有割合の推移 ● エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合及び保有割合の推移 ● rHuPH20 に対する抗体の発現割合及び保有割合の推移 ● rHuPH20 に対する中和抗体の発現割合及び保有割合の推移
● エフガルチギモド PH20 SC が被験者の QOL に及ぼす影響を評価する。	● MG-QoL15r 総スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移 ● EQ-5D-5L VAS スコアのベースライン及びサイクルベースラインからの変化量のサイクルごとの推移 ● EQ-5D-5L 質問票（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）に対する回答内容のサイクルごとの推移
● エフガルチギモド PH20 SC の自己投与の実施可能性を評価する。	● エフガルチギモド PH20 SC を在宅で自己投与した被験者の数及び割合のサイクルごとの推移 ● エフガルチギモド PH20 SC を在宅で被験者に投与した介護者の数及び割合のサイクルごとの推移 ● 被験者又は介護者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を開始するために必要としたトレーニング来院の回数 ● 全ての治験薬投与来院のうち、在宅でのエフガルチギモド PH20 SC の自己投与又は介護者支援投与の回数及び割合
探索的	
● エフガルチギモド PH20 SC 治療に対する被験者の選好性及び満足度を評価する。	● エフガルチギモド IV の投与を受けたことのある被験者のうち、Mode of Administration Preference Question（MAPQ）で SC 投与を好んだ被験者の数及び割合 ● TSQM-9 ドメインスコア

2.7.6.4.2 統計手法

主要評価項目及び副次評価項目は、ARGX-113-2001 試験（以降、試験名の ARGX-113-は省略）及び 1705 試験の投与群別に記述統計量で要約した：2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群から移行した被験者（SC 2001 群）、2001 試験のエフガルチギモド IV 群から移行した被験者（IV 2001 群）、1705 試験から移行した被験者（IV 1705 群）及びこれらの先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者全体（Total IV 群）。また、試験結果は 2001

試験及び 1705 試験から移行した被験者の全体及び抗 AChR 抗体陽性／陰性別に要約した。特に指定のない限り、全ての有害事象及び臨床検査値異常は治験薬による治療下で発現したものを表示した。

2.7.6.4.2.1 試験方法

本試験は、抗 AChR 抗体陽性及び陰性の gMG を有する被験者を対象とした非盲検、多施設共同、長期安全性試験で、実施中である。被験者は 2001 試験又は 1705 試験から本試験に移行した。

被験者が受けている gMG 療法と併用で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*を週 1 回、3 週間、計 4 回投与を行う治験薬投与期（TP）は、治験担当医師の判断に基づき開始した。TP の 4 回目の投与終了後、投与間観察期（IP）を開始し、安全性及び有効性のモニタリングを行った。その後のサイクルは、被験者が次のサイクルを開始するのに適格であるとの治験担当医師の判断に基づき開始した。解析に際しては、TP とそれに対応する IP を合わせて「サイクル」とした。

トレーニングを受けた被験者及び介護者は、各サイクルの初回投与を除き、全ての皮下投与を在宅で実施可能とした。

データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、被験者の安全性、試験の実施、試験の進捗状況に関する蓄積された試験データを定期的にレビュー及び評価し、試験の継続、変更、一時中断、又は中止に関して試験依頼者に勧告を行う。

2.7.6.4.2.2 被験者数（計画時及び解析時）

2001 試験及び 1705 試験から最大 201 名の被験者が移行する予定であった。

<u>中間解析 1</u>

2022 年 3 月 2 日のデータカットオフ日時点で、本試験に組み入れられた被験者は 178 名であった。

- rollover set（先行試験から移行し、本試験に組み入れた全被験者）：178 名
- 安全解析対象集団：164 名

<u>中間解析 2</u>

2022 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、本試験に組み入れられた被験者は 184 名であった。

- rollover set（先行試験から移行し、本試験に組み入れた全被験者）：184 名
- 安全解析対象集団：179 名

---

* 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。

2.7.6.4.2.3 診断及び主な選択・除外基準

選択基準：

以前に 2001 試験又は 1705 試験に参加した成人 gMG 患者で、以下の基準を満たす者を本試験への移行に適格とした。

- 2001 試験の参加者：
  - 試験を完了し、試験終了（EoS）来院を実施した。
    又は
  - 妊娠又は生命を脅かす重篤な有害事象以外の理由で治験薬投与を中止した。
- 1705 試験の参加者：
  - パート A の最終時点の規定の評価を実施した。
    又は
  - パート B を開始し、1705 試験の参加期間が 1 年以上で、かつ、最後のエフガルチギモド IV の投与が本試験への組み入れの 30 日以上前であり、1705 試験の早期中止来院の評価を完了した。
  - パート A で、3 回の連続する規定来院で「効果不十分」が認められていなかった。なお、レスキュー療法の有無は問わない（ただし、生命を脅かす状況に対応してレスキュー療法が実施された場合を除く）。また、「効果不十分」とは、対応する TP のベースラインと比べて MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少が、評価時点の 50%以上の時点で認められないことと定義した。
  - 併用 MG 療法を継続中である（併用 MG 療法を受けていない場合は不適格）。

除外基準：

以下の基準に抵触する者は本試験への移行に不適格とした。

- 妊娠又は生命を脅かす重篤な有害事象により 2001 試験を早期中止した。
- 2002 試験への移行以外の理由により 1705 試験を早期中止しした。
- 治験担当医師より 1705 試験のパート B でエフガルチギモド IV による治療のベネフィットが得られなかったと判断された。

2.7.6.4.2.4 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

- 3 週間の治験薬投与期に、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回、計 4 回投与
- バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.7.6.4.2.5 対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

該当せず。

2.7.6.4.2.6 試験期間及び投与期間

全試験期間は被験者の初回来院から 2 年間であり、以下が含まれる。

- TP：エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回、3 週間、計 4 回投与する。臨床評価に基づき、必要に応じてこれを繰り返す。最大 14 回とする。

- IP：28 日以上とし、治験担当医師の判断により、臨床効果の持続期間に基づいて継続する。期限は設けない。

2.7.6.4.3 試験の結果

2.7.6.4.3.1 被験者集団

中間解析 1

被験者の内訳：

2022 年 3 月 2 日のデータカットオフ日時点で、本試験に移行した被験者は 178 名であり、その内訳は SC 2001 群が 53 名、IV 2001 群が 52 名及び IV 1705 群が 73 名であった。このうち、本試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者は 164 名であり、これらを全体群とした。2022 年 3 月 2 日のデータカットオフ日時点で、全体群の被験者のうち 160 名（97.6%）が本試験を継続中であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性：

全体群では、年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：19～84 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満は 128 名（78.0%）であった。女性は 106 名（64.6%）であった。ほとんどの被験者は白人（89.6%）であり、先行試験の治験実施計画書で規定された日本人被験者の定義を満たしていた被験者は 14 名（8.5%）であった。

ほとんどの被験者は抗 AChR 抗体陽性であった［134 名（81.7%）］。

試験開始時の MG-ADL 総スコアは、2001 試験から移行した被験者の 2 つの群間で均衡がとれていた。ベースライン時の MG-ADL 総スコアの平均値（標準偏差）は、IV 1705 群［8.9 点（3.57）］が SC 2001 群［7.2 点（3.45）］又は IV 2001 群［7.2 点（3.11）］よりも高かった。

ほぼ全ての被験者［162 名（98.8%）］が、最初の 1 年間に 1 種類以上の併用 MG 療法を受けており、119 名（72.6%）は 2 種類以上の MG 療法を受けていた。1 剤併用で最も多く使用されたのは抗コリンエステラーゼ薬［30 名（18.3%）］であった。ステロイドと抗コリンエステラーゼ薬の 2 剤を併用した被験者は 37 名（22.6%）、ステロイド、NSID 及び抗コリンエステラーゼ薬などの 3 剤を併用した被験者は 54 名（32.9%）であった。

曝露状況：

1 被験者あたりのエフガルチギモド PH20 SC 投与回数の中央値（範囲）は 12.0 回（1～24）であった。全体群の試験期間の平均値（標準偏差）は 169.7 日（58.82）であった。また、投与間観察期 0（IP_0：本試験組み入れから投与を開始するまでの期間）を除く全サイクルの合計期間の平均（標準偏差）は 160.6 日（60.17）であり、総追跡期間は 72.1 患者・年に相当した。

中間解析 2

被験者の内訳：

2022 年 12 月 1 日のデータカットオフ日時点で、被験者の組み入れは完了していた。本試験に移行した被験者は 184 名であり、その内訳は 2001 試験から 105 名、1705 試験から 79 名であった。このうち、本試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者は 179

名であり、これらを安全性解析対象集団の全体群とした。本試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けなかった 5 名のうち 3 名はエフガルチギモド PH20 SC の投与を受ける前に試験を中止した。2 名は試験を継続していたが、治療を必要としなかった。データカットオフ日時点で、全体群の被験者のうち 160 名（89.4%）が本試験を継続中であり、139 名（77.7%）は参加期間が 1 年以上であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性：

全体群では、年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：19～84 歳）であり、18 歳以上 65 歳未満は 139 名（77.7%）であった。女性は 119 名（66.5%）であった。ほとんどの被験者は白人［160 名（89.4%）］であり、先行試験の治験実施計画書で規定された日本人被験者の定義を満たしていた被験者は 16 名（8.9%）であった。ほとんどの被験者は抗 AChR 抗体陽性であった［141 名（78.8%）］。

最初の 1 年間に被験者が受けていた併用 MG 療法は、177 名（98.9%）が 1 種類以上、130 名（72.6%）が 2 種類以上、73 名（40.8%）が 3 種類以上であった。最初の 1 年間で、29 名（16.2%）は抗コリンエステラーゼ薬のみ使用していた。

曝露状況：

1 被験者あたりのエフガルチギモド PH20 SC 投与回数の中央値（範囲）は 28.0 回（2～44）であった。全体群の試験期間の中央値（範囲）は 451.0 日（67～585）であった。被験者の総追跡期間は 193.4 患者・年に相当した。1 サイクルの期間の中央値はおよそ 7～8 週間であった。

2.7.6.4.3.2 有効性の結果

中間解析 1

エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコアの一貫した改善パターンが認められ、gMG を有する被験者に対して一貫した有効性が示された。全体群では、Week 4 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、Cycle 1（C1）で−4.0 点（0.25）、C2 で−3.8 点（0.29）、C3 で−4.1 点（0.31）、C4 で−4.5 点（0.37）であった。また、全体群では、MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大減少量は、C1 で−4.6 点（0.23）、C2 で−4.6 点（0.25）、C3 で−4.7 点（0.29）、C4 で−4.8 点（0.33）であった。エフガルチギモド PH20 SC の有効性は、Total IV 群（IV 2001 群＋IV 1705 群）と SC 2001 群で同様であった。MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインからの最大減少量はサイクルを繰り返すにつれて小さくなったが、これは MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインがサイクルを繰り返すにつれて減少したためであった。次のサイクルを開始する前に MG-ADL 総スコアが試験開始前のレベルに戻らなかったのは、MG-ADL 総スコアに特に閾値を設定せず、治験担当医師の判断で再治療が行われたためであった。抗 AChR 抗体陽性被験者及び陰性被験者はいずれも、MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移及び各サイクルの平均変化量は、全体集団と同様であった。

先行試験でのエフガルチギモドの投与期間や投与経路にかかわらず、MG-QoL15r スコアはベースライン及びサイクルベースラインから減少し、サイクル間で一貫した QOL の改善が示された。また、MG-QoL15r スコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少し、エフガルチギモド PH20 SC の治療期間が長くなるにつれて QOL の改善が認

められた。EQ-5D-5L VAS スコアは、先行試験でのエフガルチギモド投与期間や投与経路にかかわらず、ベースライン及びサイクルベースラインから増加し、サイクル間で一貫したQOL の改善が示された。EQ-5D-5L VAS スコアは、MG-QoL15r の評価尺度と比べてより広範な QOL を評価するにもかかわらず、EQ-5D-5L VAS スコアによる被験者の QOL の改善は、MG-QoL15r スコアで見られた改善と同様であった。

エフガルチギモド PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングを受けた後、被験者本人又は介護者が投与することができる。全体で 145 名（88.4%）の被験者又はその介護者が、エフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを十分に受けた。Total IV 群のほとんどの被験者又はその介護者（すなわち、以前にエフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを受けていない）は、3 回以下のトレーニング来院で十分にトレーニングを受けたと判断された。必要なトレーニング来院回数が 1 回であった被験者は 41 名（41.0%）、2 回であった被験者と 3 回であった被験者は各 18 名（18.0%）であった。総投与回数の30.5%は在宅自己投与であり、24.8%は実施医療機関での自己投与であった。Cycle 4 の 2 回目の来院までに、被験者の 70%超がエフガルチギモドを在宅で自己投与した。

MAPQ で評価したところ、先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者のうち、最初の 3 サイクルでは 70%超の被験者が静脈内投与よりも皮下投与を好んだ。エフガルチギモド IV よりもエフガルチギモド PH20 SC を好むオッズ比は 21.2（95%信頼区間：9.57, 47.14）であった（p<0.0001）。全般的に、TSQM-9 の 3 つのドメインに基づき、被験者は試験組み入れ時にエフガルチギモド投与に満足していた。

中間解析 2

エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返すことにより、MG-ADL 総スコアの一貫した改善パターンが認められ、gMG を有する被験者に対して一貫した有効性が示された。

MG-ADL 総スコアのサイクルベースラインは、Cycle 1 の 7.9 点から Cycle 9 の 5.9 点まで経時的に一貫して減少した。

MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均（標準誤差）変化量は、Cycle 2 のサイクルベースラインでの−0.6 点（0.21）から、Cycle 9 のサイクルベースラインでの−2.1 点（0.34）まで改善した。MG-ADL 総スコアのベースラインからの最大変化量は、試験期間中一貫して、頑健であった。

抗 AChR 抗体陽性集団での MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量のサイクルごと及び全体の推移は、全体集団と同様であった。

MG-QoL15r スコアの平均値はベースラインから減少した。また、MG-QoL15r スコアのサイクルベースラインは、サイクルを繰り返すにつれて減少し、エフガルチギモド PH20 SC の治療期間が長くなるにつれて被験者報告による QOL が改善することが示唆された。

全体で 160 名（89.4%）の被験者又はその介護者が、エフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを十分に受けた。Total IV 群（すなわち、先行試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与するトレーニングを受けていない被験者）では、ほとんどの被験者又はその介護者が 4 回以下のトレーニング来院で十分にトレーニングを受けたと判断された。Cycle 2 の Week 4 では総投与回数の 60%超が被験者又はその介護者により投与された（自宅での

投与が 45%以上）が、Cycle 9 の Week 4 では総投与回数の 80%超が自宅で投与されるまで増加した。

MAPQ で評価したところ、先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者のうち、Cycle 3 までに 75%超の被験者が静脈内投与よりも皮下投与を好んだ。

エフガルチギモド PH20 SC 治療に対する被験者の満足度を、TSQM-9 スコアで試験開始時及び約 1 年後に評価した。

全般的に、TSQM-9 の 3 つのドメインに基づき、被験者は試験組み入れ時及び 1 年後の両方でエフガルチギモド PH20 SC による治療に満足していた。全体で、72.8%の被験者がエフガルチギモドの静脈内投与より皮下投与を好んだ。エフガルチギモド IV よりもエフガルチギモド PH20 SC を好むオッズ比は 22.8（95%信頼区間：11.074, 46.993）であった。

2.7.6.4.3.3　安全性の結果

中間解析 1

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示す。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.4-3 に示す。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 32 に記載した。

全般的に、gMG を有する被験者に対して、エフガルチギモド PH20 SC の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。有害事象の種類及び発現割合は、先行試験でエフガルチギモド IV を投与した被験者とエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者で同様であった。有害事象の発現割合に最も寄与した事象は局所性の injection site reactions（ISR）であり、69 名（42.1%）に発現した。いずれの ISR も、重篤な有害事象、Grade 3 以上及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者では、2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者と比較して、ISR 及び injection-related reactions（IRR、定義は 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, 11.2.1.9 参照）の発現割合は高くなかった。

よく見られた有害事象（全体群の被験者の 5%以上）は、注射部位紅斑［42 名（25.6%）］、頭痛［25 名（15.2%）］、COVID-19［19 名（11.6%）］、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感［各 15 名（9.1%）］、注射部位内出血［13 名（7.9%）］、下痢［12 名（7.3%）］、注射部位発疹［11 名（6.7%）］、上咽頭炎［10 名（6.1%）］及び注射部位腫脹［9 名（5.5%）］であった。

ほとんどの重篤な有害事象は各 1 名（0.6%）に発現した。最も多く報告された重篤な有害事象（2 名以上）は、重症筋無力症［6 名（3.7%）］、COVID-19［3 名（1.8%）］、呼吸不全［2 名（1.2%）］であった。1 件の重篤な有害事象（Grade 3 の重症筋無力症）が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC に切り替えた被験者で、重症筋無力症の有害事象の発現割合が高くなかったことから、エフガルチギモドの投与経路は重症筋無力症の有害事象の発現割合に影響しないことが示唆される。

13 名（7.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象によりエフガルチギモド PH20 SC を休薬した。エフガルチギモド PH20 SC の休薬に至った有害事象は、COVID-19［5 名（3.0%）］を除き、いずれも 1 名（0.6%）に発現した。死亡した 2 名を含む計 3 名の被験者が有害事象の

ため試験を中止した。このうち死亡に至る事象以外で試験を中止した 1 名が経験した事象は、Grade 4 の重症筋無力症クリーゼであった。

全体で 48 名（29.3%）の被験者が 1 件以上の AESI を発現した。全体群では、最もよく見られた AESI（全体群の 5%以上）は COVID-19［19 名（11.6%）］及び上咽頭炎［10 名（6.1%）］であった。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査では、各パラメータのベースラインからの変動は多くは見られなかった。Grade 3 の臨床検査値異常の多くは、各 1 名（0.6%）に発現した。臨床検査値異常のリンパ球数減少は、Grade 3 が 12 名（7.5%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）に認められた。バイタルサインの測定値及び心電図パラメータについて、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

中間解析 2

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4-4 及び表 2.7.6.4-5 に示す。また、重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.4-6 に示す。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline report に添付した。

全般的に、gMG を有する被験者に対して、エフガルチギモド PH20 SC の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。

全体で 152 名（84.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。治験担当医師により因果関係が否定されなかった有害事象は 96 名（53.6%）に発現した。33 名（18.4%）の被験者が 1 件以上の重篤な有害事象を発現し、このうち 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

よく見られた有害事象（全体群の 10%以上に発現）は、注射部位紅斑［52 名（29.1%）］、COVID-19［40 名（22.3%）］、頭痛［36 名（20.1%）］、上咽頭炎［28 名（15.6%）］、下痢［24 名（13.4%）］、注射部位疼痛［21 名（11.7%）］、注射部位そう痒感［19 名（10.6%）］及び注射部位内出血［18 名（10.1%）］であった。

治験担当医師により因果関係が否定されなかった有害事象は 96 名（53.6%）に発現した。これらの有害事象のほとんどは ISR であった。

計 4 名（2.2%）の被験者が死亡した。1 名は心停止、1 名は遠隔転移を伴う腎癌、1 名は肺腫瘤、1 名は COVID-19 及び呼吸不全の重篤な有害事象によるものであった。いずれの事象も治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。

33 名（18.4%）の被験者が 1 件以上の重篤な有害事象を発現した。最も多く報告された重篤な有害事象は、重症筋無力症［10 名（5.6%）］、COVID-19［4 名（2.2%）］、重症筋無力症クリーゼ［3 名（1.7%）］及び呼吸不全［2 名（1.1%）］であった。

16 名（8.9%）の被験者が 1 件以上の有害事象によりエフガルチギモド PH20 SC を休薬した。最も多く報告された治験薬の休薬に至った有害事象は感染症であった。エフガルチギモド PH20 SC を中止した被験者は試験も中止した。計 4 名（2.2%）の被験者が有害事象のため試験を中止した。

全体で 91 名（50.8%）の被験者が 1 件以上の AESI を発現した。計 10 名（5.6%）は、Grade 3 以上の AESI を発現した。Grade 3 以上の AESI として、COVID-19 が 5 名、敗血症が 2 名、肺炎が 2 名に報告された。その他の Grade 3 以上の AESI は各 1 名に発現した。AESI の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC の曝露期間の増加とともに高くなることはなかった。

IRR は、MedDRA 標準検索式（SMQ）広域の「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出（埋込み部位を除く）」に含まれる、注射の開始時刻から 48 時間以内、又は開始時刻が不明な場合は注射から 2 日以内に発現した有害事象と定義した。IRR は全体で 72 名（40.2%）に発現したが、サイクルを繰り返すにつれて発現割合は減少した［Cycle 1 の 52 名（29.1%）から Cycle 9 の 7 名（10.3%）まで］。重篤なもの、Grade 3 以上及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

ISR は全体で 82 名（45.8%）に発現したが、サイクルを繰り返すにつれて発現割合は減少した［Cycle 1 の 62 名（34.6%）から Cycle 9 の 7 名（10.3%）まで］。重篤なもの、Grade 3 以上及び治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

Grade 3 及び Grade 4 の臨床検査値異常の多くは各 1 名（0.6%）に発現し、一過性であった。Grade 3 の臨床検査値異常として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、及び好中球数減少がそれぞれ 3 名（1.7%）に認められた。また、臨床検査値異常のリンパ球数減少は、いずれかのサイクルの最悪値で Grade 3 が 18 名（10.3%）、Grade 4 が 1 名（0.6%）に認められた。

バイタルサインの測定値及び心電図パラメータについて、エフガルチギモド PH20 SC による臨床的に意味のある影響は認められなかった。高度の心電図異常が見られた被験者は少なかった。心電図で QTcF 間隔が 480 ms 超、又はベースラインから 60 ms 超の延長は認められなかった。

2.7.6.4.3.4 薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の結果

<u>中間解析 1</u>

薬物動態：

Week 4 のエフガルチギモドの血清中濃度はサイクル間で一貫しており、C1、C2 及び C3 の平均値（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。

薬力学的作用：

エフガルチギモド PH20 SC の治療サイクルを繰り返しても、総 IgG 減少のパターンは一貫していた。全体群での Week 4 の総 IgG のベースラインからの平均変化率（標準誤差）は、C1 で−63.5%（0.87）、C2 で−62.2%（1.06）、C3 で−58.1%（2.38）であった。抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者での総 IgG のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率は、全体集団と同様であった。

抗 AChR 抗体のベースライン及びサイクルベースラインからの減少率は、サイクル間で一貫しており、その大きさ及びパターンは総 IgG の減少率と類似していた。

先行試験でのエフガルチギモドの投与経路にかかわらず、被験者の MG-ADL 総スコアのベースラインからの減少は、総 IgG 及び抗 AChR 抗体の減少と一致しており、同様の経時的推移を示した。

免疫原性：

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学、臨床的有効性及び安全性の各パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。エフガルチギモドに対する ADA の発現割合は 4.2%、保有割合は 25.4%であった。ADA の保有割合が高かったのは、先在の抗体又は先行試験でのエフガルチギモド曝露中に産生された抗体によるものであった。エフガルチギモドに対する中和抗体の発現割合は 0%、保有割合は 2.1%であった。保有割合は、先行試験でのエフガルチギモド曝露が寄与していた。rHuPH20 に対する抗体の発現割合は 10.4%、保有割合は 15.2%であった。評価可能な被験者では rHuPH20 に対する中和抗体は検出されなかった。

中間解析 2

薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の解析は実施していない。

2.7.6.4.4　結論

中間解析 1

エフガルチギモド PH20 SC は、gMG を有する被験者に対して、忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者と先行試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者で、有害事象の種類及び頻度は同程度であった。

先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者は、先行試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者と比較して、重症筋無力症又は重症筋無力症クリーゼの発現割合は高くなかった。先行試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者では、先行試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者と比較して、ISR 又は IRR の発現割合は高くなかった。

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

エフガルチギモド PH20 SC の有効性は、Total IV 群と SC 2001 群との間で同程度であった。エフガルチギモド PH20 SC の投与を繰り返しても、MG-ADL 総スコアの改善、総 IgG 減少及び抗 AChR 抗体減少のパターンは一貫しており、gMG を有する被験者で有効性の一貫性が示された。

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

中間解析 2

IA2 のデータカットオフ日の時点で、エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び有効性は、前回の中間解析で示したデータと一貫していることが確認された。

- エフガルチギモド PH20 SC は、gMG を有する被験者に対して忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。新たな安全性の懸念は確認されず、リスク／ベネフィットプロファイルは曝露期間が増加しても変化しなかった。
- MG-ADL 総スコアは、サイクルを繰り返すにつれて改善し、gMG を有する被験者に対する一貫した頑健な有効性が示された。
- 局所性 ISR 及び IRR の発現割合は、試験中経時的に減少した。
- エフガルチギモド PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングを受けた後、被験者又は介護者による自宅投与が可能である。
- 全体として、エフガルチギモド PH20 SC の治療に対する被験者の満足度は良好であった。

2.7.6.4.5　治験総括報告書の報告日

中間解析 1

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

中間解析 2（Topline Results）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.4.6　付録

表 2.7.6.4-1　全ての有害事象（2002 試験 IA1）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	41 (80.4)	304	35 (72.9)	194	49 (75.4)	292	84 (74.3)	486	125 (76.2)	790
血液およびリンパ系障害	3 (5.9)	3	2 (4.2)	2	2 (3.1)	3	4 (3.5)	5	7 (4.3)	8
貧血	3 (5.9)	3	1 (2.1)	1	2 (3.1)	3	3 (2.7)	4	6 (3.7)	7
鉄欠乏性貧血	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
心臓障害	1 (2.0)	2	5 (10.4)	6	1 (1.5)	1	6 (5.3)	7	7 (4.3)	9
大動脈弁閉鎖不全症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
心房拡大	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
心房細動	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
房室ブロック	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
完全房室ブロック	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
第一度房室ブロック	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
頻脈	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
心室性期外収縮	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
耳および迷路障害	1 (2.0)	1	0	-	5 (7.7)	7	5 (4.4)	7	6 (3.7)	8
耳痛	0	-	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
耳管機能障害	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
内耳の炎症	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
耳鳴	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
回転性めまい	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	2 (1.2)	3
内分泌障害	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
甲状腺腫	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
眼障害	5 (9.8)	5	3 (6.3)	5	4 (6.2)	5	7 (6.2)	10	12 (7.3)	15
眼瞼痙攣	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
白内障	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
ドライアイ	2 (3.9)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	2
眼痛	0	-	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
眼瞼ミオキミア	0	-	1 (2.1)	3	0	-	1 (0.9)	3	1 (0.6)	3
眼瞼浮腫	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
眼瞼下垂	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
新生血管加齢黄斑変性	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
斜視	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
視力低下	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
胃腸障害	10 (19.6)	17	8 (16.7)	18	11 (16.9)	16	19 (16.8)	34	29 (17.7)	51
腹痛	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
上腹部痛	0	-	1 (2.1)	1	2 (3.1)	2	3 (2.7)	3	3 (1.8)	3
便秘	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
横隔膜ヘルニア	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
下痢	5 (9.8)	9	4 (8.3)	7	3 (4.6)	4	7 (6.2)	11	12 (7.3)	20
腸憩室	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
十二指腸胃逆流	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
消化不良	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
胃障害	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
口の感覚鈍麻	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
口腔内出血	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
口腔腫脹	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
口腔内潰瘍形成	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
悪心	1 (2.0)	1	3 (6.3)	4	2 (3.1)	4	5 (4.4)	8	6 (3.7)	9
嚥下痛	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
舌乾燥	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
歯痛	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
臍ヘルニア	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
嘔吐	0	-	2 (4.2)	2	1 (1.5)	1	3 (2.7)	3	3 (1.8)	3
一般・全身障害および投与部位の	24 (47.1)	99	23 (47.9)	85	30 (46.2)	149	53 (46.9)	234	77 (47.0)	333

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
状態										
投与部位疼痛	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
医薬品副作用	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
無力症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
胸痛	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
不快感	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
疲労	0	-	4 (8.3)	4	1 (1.5)	1	5 (4.4)	5	5 (3.0)	5
熱感	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
埋込み部位疼痛	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
インフルエンザ様疾患	0	-	4 (8.3)	4	1 (1.5)	1	5 (4.4)	5	5 (3.0)	5
注入部位発疹	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位内出血	5 (9.8)	7	2 (4.2)	2	6 (9.2)	9	8 (7.1)	11	13 (7.9)	18
注射部位変色	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位不快感	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
注射部位乾燥	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
注射部位紅斑	11 (21.6)	41	12 (25.0)	32	19 (29.2)	77	31 (27.4)	109	42 (25.6)	150
注射部位皮膚剥脱	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位血腫	3 (5.9)	4	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	5 (3.0)	6
注射部位硬結	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
注射部位炎症	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位腫瘤	2 (3.9)	2	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	3 (1.8)	4
注射部位浮腫	1 (2.0)	8	1 (2.1)	2	3 (4.6)	8	4 (3.5)	10	5 (3.0)	18
注射部位疼痛	4 (7.8)	7	3 (6.3)	7	8 (12.3)	14	11 (9.7)	21	15 (9.1)	28
注射部位丘疹	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
注射部位そう痒感	5 (9.8)	7	3 (6.3)	8	7 (10.8)	15	10 (8.8)	23	15 (9.1)	30
注射部位発疹	4 (7.8)	7	5 (10.4)	7	2 (3.1)	3	7 (6.2)	10	11 (6.7)	17
注射部位反応	0	-	2 (4.2)	3	0	-	2 (1.8)	3	2 (1.2)	3
注射部位腫脹	2 (3.9)	4	1 (2.1)	5	6 (9.2)	12	7 (6.2)	17	9 (5.5)	21
注射部位蕁麻疹	2 (3.9)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	2

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
浮腫	2 (3.9)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	2
末梢腫脹	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
発熱	1 (2.0)	1	2 (4.2)	2	1 (1.5)	1	3 (2.7)	3	4 (2.4)	4
ワクチン接種部位疼痛	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
肝胆道系障害	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
胆石症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
肝病変	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	19 (37.3)	33	11 (22.9)	21	18 (27.7)	22	29 (25.7)	43	48 (29.3)	76
無症候性 COVID-19	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
気管支炎	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	2 (1.2)	3
COVID-19	7 (13.7)	7	4 (8.3)	5	8 (12.3)	8	12 (10.6)	13	19 (11.6)	20
COVID-19 肺炎	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
膀胱炎	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
感染性下痢	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
胃腸炎	3 (5.9)	3	0	-	0	-	0	-	3 (1.8)	3
ウイルス性胃腸炎	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
消化管内細菌過剰増殖	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
消化管感染	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
感染	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
インフルエンザ	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
注射部位感染	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
限局性感染	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
鼻ヘルペス	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
上咽頭炎	3 (5.9)	3	2 (4.2)	4	5 (7.7)	5	7 (6.2)	9	10 (6.1)	12
口腔ヘルペス	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
腹膜炎	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
咽頭炎	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
肺炎	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
ウイルス性気道感染	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
鼻炎	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
ロタウイルス感染	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
敗血症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
副鼻腔炎	1 (2.0)	1	0	-	2 (3.1)	2	2 (1.8)	2	3 (1.8)	3
癜風	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
上気道感染	4 (7.8)	4	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	6 (3.7)	6
尿路感染	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
傷害、中毒および処置合併症	5 (9.8)	15	6 (12.5)	7	1 (1.5)	2	7 (6.2)	9	12 (7.3)	24
挫傷	3 (5.9)	4	0	-	0	-	0	-	3 (1.8)	4
転倒	1 (2.0)	2	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	3
半月板損傷	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
処置後合併症	0	-	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
肋骨骨折	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
皮膚裂傷	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
脊椎骨折	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
熱傷	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
尺骨神経損傷	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
上肢骨折	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
ワクチン接種合併症	2 (3.9)	4	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	4 (2.4)	6
血管アクセス機能不全	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
臨床検査	5 (9.8)	8	5 (10.4)	6	4 (6.2)	7	9 (8.0)	13	14 (8.5)	21
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
血中コレステロール増加	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
血圧上昇	1 (2.0)	3	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	3
腎コンピュータ断層撮影異常	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
尿中結晶陽性	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
ヘモグロビン減少	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
心拍数増加	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
リンパ球数減少	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	2	2 (1.8)	3	2 (1.2)	3
好中球数増加	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
血小板数減少	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
尿中赤血球	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
腎超音波検査異常	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
尿検査異常	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
体重減少	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
代謝および栄養障害	5 (9.8)	7	2 (4.2)	2	4 (6.2)	4	6 (5.3)	6	11 (6.7)	13
糖尿病	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
耐糖能障害	1 (2.0)	2	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	2 (1.2)	3
高コレステロール血症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
高血糖	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
高トリグリセリド血症	1 (2.0)	1	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
低カリウム血症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
鉄欠乏	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
2 型糖尿病	2 (3.9)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	2
筋骨格系および結合組織障害	10 (19.6)	28	6 (12.5)	6	9 (13.8)	13	15 (13.3)	19	25 (15.2)	47
関節痛	3 (5.9)	3	0	-	2 (3.1)	4	2 (1.8)	4	5 (3.0)	7
背部痛	3 (5.9)	4	3 (6.3)	3	2 (3.1)	2	5 (4.4)	5	8 (4.9)	9
尾骨痛	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
椎間板障害	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
関節拘縮	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
筋痙縮	2 (3.9)	3	1 (2.1)	1	3 (4.6)	3	4 (3.5)	4	6 (3.7)	7
筋攣縮	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
筋力低下	1 (2.0)	5	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	5
筋肉痛	2 (3.9)	4	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	4
頚部痛	2 (3.9)	2	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	4 (2.4)	4
骨炎	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
四肢痛	2 (3.9)	3	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	3 (1.8)	4
肋骨の変形	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
変形性脊椎症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	1	3 (6.3)	3	1 (1.5)	2	4 (3.5)	5	5 (3.0)	6
ケラトアカントーマ	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
脂肪腫	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
骨腫	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
皮膚乳頭腫	0	-	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
神経系障害	20 (39.2)	47	5 (10.4)	6	14 (21.5)	32	19 (16.8)	38	39 (23.8)	85
無嗅覚	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
昏睡	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
浮動性めまい	2 (3.9)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	2
頭痛	12 (23.5)	32	2 (4.2)	3	11 (16.9)	23	13 (11.5)	26	25 (15.2)	58
特発性頭蓋内圧亢進症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
片頭痛	0	-	1 (2.1)	1	2 (3.1)	4	3 (2.7)	5	3 (1.8)	5
単ニューロパチー	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
重症筋無力症	4 (7.8)	5	1 (2.1)	1	2 (3.1)	4	3 (2.7)	5	7 (4.3)	10
重症筋無力症クリーゼ	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
坐骨神経痛	1 (2.0)	3	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	3
失神	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
振戦	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
精神障害	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
抑うつ気分	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
腎および尿路障害	3 (5.9)	4	3 (6.3)	5	5 (7.7)	5	8 (7.1)	10	11 (6.7)	14
高窒素血症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
排尿困難	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
糖尿	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
血尿	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
腎石灰沈着症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腎結石症	0	-	1 (2.1)	1	2 (3.1)	2	3 (2.7)	3	3 (1.8)	3
蛋白尿	0	-	0	-	2 (3.1)	2	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
腎嚢胞	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
尿失禁	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	2 (3.9)	2	2 (4.2)	2	5 (7.7)	5	7 (6.2)	7	9 (5.5)	9
乳房腫瘤	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
子宮頚部上皮異形成	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
女性水瘤	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
閉経期症状	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
骨盤痛	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
前立腺腫大	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
外陰腟そう痒症	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (13.7)	22	6 (12.5)	8	3 (4.6)	5	9 (8.0)	13	16 (9.8)	35
急性呼吸不全	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
無気肺	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
咳嗽	3 (5.9)	3	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	4 (2.4)	4
咽喉乾燥	2 (3.9)	3	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	3 (1.8)	4
呼吸困難	1 (2.0)	2	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	3 (1.8)	4
鼻出血	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
胸水症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
鼻閉	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
口腔咽頭痛	2 (3.9)	7	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	7
咽頭腫脹	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
肺塞栓症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
呼吸不全	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
鼻漏	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	2 (1.2)	2
副鼻腔痛	1 (2.0)	3	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	3
副鼻腔ポリープ	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (5.9)	7	5 (10.4)	7	7 (10.8)	12	12 (10.6)	19	15 (9.1)	26
脱毛症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
口周囲腫脹	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
皮膚炎	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
アトピー性皮膚炎	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
皮膚乾燥	1 (2.0)	1	0	-	2 (3.1)	2	2 (1.8)	2	3 (1.8)	3
紅斑	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
皮下出血	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
多汗症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
皮膚疼痛	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
そう痒症	2 (3.9)	2	1 (2.1)	1	3 (4.6)	3	4 (3.5)	4	6 (3.7)	6
発疹	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
斑状皮疹	0	-	0	-	2 (3.1)	3	2 (1.8)	3	2 (1.2)	3
脂漏性皮膚炎	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
皮膚刺激	0	-	1 (2.1)	2	0	-	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
外科および内科処置	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
子宮頚部円錐切除	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
気管切開	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
血管障害	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	2 (3.1)	2	3 (2.7)	3	4 (2.4)	4
深部静脈血栓症	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
高血圧	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	3 (1.8)	3

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.2
AE=adverse event; m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm in the analysis set
Notes: AEs were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (September 2021).
The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in the safety analysis set.

Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.

表 2.7.6.4-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2002 試験 IA1）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 Treatment-related AE	29 (56.9)	129	21 (43.8)	88	31 (47.7)	182	52 (46.0)	270	81 (49.4)	399
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
貧血	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
胃腸障害	5 (9.8)	6	3 (6.3)	9	4 (6.2)	8	7 (6.2)	17	12 (7.3)	23
腹痛	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
下痢	3 (5.9)	4	2 (4.2)	5	2 (3.1)	3	4 (3.5)	8	7 (4.3)	12
悪心	1 (2.0)	1	3 (6.3)	4	2 (3.1)	4	5 (4.4)	8	6 (3.7)	9
舌乾燥	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (43.1)	95	16 (33.3)	68	28 (43.1)	144	44 (38.9)	212	66 (40.2)	307
投与部位疼痛	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
熱感	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注入部位発疹	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位内出血	5 (9.8)	7	2 (4.2)	2	5 (7.7)	8	7 (6.2)	10	12 (7.3)	17
注射部位変色	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位不快感	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
注射部位乾燥	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
注射部位紅斑	11 (21.6)	41	11 (22.9)	31	19 (29.2)	77	30 (26.5)	108	41 (25.0)	149
注射部位皮膚剥脱	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位血腫	3 (5.9)	4	0	-	0	-	0	-	3 (1.8)	4
注射部位硬結	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
注射部位炎症	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
注射部位腫瘤	2 (3.9)	2	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	3 (1.8)	4
注射部位浮腫	1 (2.0)	8	1 (2.1)	2	3 (4.6)	8	4 (3.5)	10	5 (3.0)	18
注射部位疼痛	4 (7.8)	7	3 (6.3)	7	8 (12.3)	14	11 (9.7)	21	15 (9.1)	28
注射部位丘疹	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	1	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
注射部位そう痒感	5 (9.8)	7	3 (6.3)	8	7 (10.8)	15	10 (8.8)	23	15 (9.1)	30
注射部位発疹	4 (7.8)	7	4 (8.3)	6	2 (3.1)	3	6 (5.3)	9	10 (6.1)	16
注射部位反応	0	-	2 (4.2)	3	0	-	2 (1.8)	3	2 (1.2)	3
注射部位腫脹	2 (3.9)	4	1 (2.1)	5	6 (9.2)	12	7 (6.2)	17	9 (5.5)	21
注射部位蕁麻疹	2 (3.9)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	2
浮腫	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
末梢腫脹	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	3 (5.9)	4	2 (4.2)	2	2 (3.1)	3	4 (3.5)	5	7 (4.3)	9
気管支炎	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
注射部位感染	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
上咽頭炎	0	-	0	-	2 (3.1)	2	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
上気道感染	0	-	2 (4.2)	2	0	-	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
尿路感染	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
ウイルス性上気道感染	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.9)	3	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	3 (1.8)	5
挫傷	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
転倒	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
処置後合併症	0	-	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
臨床検査	1 (2.0)	1	1 (2.1)	1	1 (1.5)	4	2 (1.8)	5	3 (1.8)	6
尿中結晶陽性	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
ヘモグロビン減少	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
リンパ球数減少	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.5)	2	2 (1.8)	3	2 (1.2)	3
好中球数増加	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	2	0	-	1 (1.5)	3	1 (0.9)	3	2 (1.2)	5
関節痛	0	-	0	-	1 (1.5)	3	1 (0.9)	3	1 (0.6)	3
筋力低下	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
神経系障害	7 (13.7)	11	1 (2.1)	1	6 (9.2)	8	7 (6.2)	9	14 (8.5)	20
浮動性めまい	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
頭痛	6 (11.8)	9	1 (2.1)	1	5 (7.7)	6	6 (5.3)	7	12 (7.3)	16

System Organ Class	SC 2001 (N=51)		IV 2001 (N=48)		IV 1705 (N=65)		Total IV (N=113)		Total (N=164)	
片頭痛	0	-	0	-	1 (1.5)	2	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2
重症筋無力症	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
精神障害	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
抑うつ気分	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	3	0	-	0	-	0	-	2 (1.2)	3
咽喉乾燥	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
口腔咽頭痛	1 (2.0)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9)	3	4 (8.3)	6	6 (9.2)	10	10 (8.8)	16	12 (7.3)	19
脱毛症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
皮膚炎	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
アトピー性皮膚炎	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
皮膚乾燥	0	-	0	-	2 (3.1)	2	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
紅斑	1 (2.0)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
多汗症	0	-	1 (2.1)	1	0	-	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
皮膚疼痛	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
そう痒症	2 (3.9)	2	1 (2.1)	1	3 (4.6)	3	4 (3.5)	4	6 (3.7)	6
発疹	0	-	0	-	1 (1.5)	1	1 (0.9)	1	1 (0.6)	1
斑状皮疹	0	-	0	-	2 (3.1)	2	2 (1.8)	2	2 (1.2)	2
皮膚刺激	0	-	1 (2.1)	2	0	-	1 (0.9)	2	1 (0.6)	2

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Table 14.3.1.7.
AE=adverse event; m=number of events; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm in the analysis set
Notes: AEs were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (September 2021).
Treatment-related: related or missing in the Case Report Form
The denominator for the percentage calculations was the total number of participants per treatment arm in the safety analysis set.
Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.

表 2.7.6.4-3　重篤な有害事象一覧（2002 試験 IA1）（SAF）

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Onset day (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
SC 2001	0010019146	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	脊椎骨折	13	3	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0010066136	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	呼吸困難	80	-	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0070002109	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	重症筋無力症	85	15	REL	Grade 3	Yes	NO	REC
						重症筋無力症	120	11	NOT	Grade 4	Yes	NO	REC
	0320007008	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	重症筋無力症	5	7	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0320007032	White	Non -Japanese	F	3[redacted]	感染性下痢	195	5	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
						ロタウイルス感染	195	5	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0360013037	White	Non -Japanese	F	3[redacted]	重症筋無力症	175	-	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC
	0480018056	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	肋骨骨折	182	4	NOT	Grade 2	Yes	NO	RECS
	0810009103	Asian	Japanese	F	2[redacted]	重症筋無力症	134	-	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
IV 2001	0010009157	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	遠隔転移を伴う腎癌	27	>33	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	0010110078	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	COVID-19 肺炎	60	6	NOT	Grade 2	Yes	INT	REC
	0340038113	White	Non -Japanese	F	2[redacted]	重症筋無力症	120	6	NOT	Grade 3	Yes	INT	REC
	9950001131	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	肺炎	78	>24	NOT	Grade 4	Yes	NA	NREC
						COVID-19	79	-	NOT	Grade 3	Yes	NA	RECS
						呼吸不全	79	>23	NOT	Grade 4	Yes	NA	NREC
	9950002045	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	COVID-19	186	>14	NOT	Grade 3	Yes	INT	-
IV 1705	GEO0002153	White	Non -Japanese	F	8[redacted]	COVID-19	-	-	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
						呼吸不全	244	-	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	POL0001050	White	Non -Japanese	M	2[redacted]	重症筋無力症	23	5	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Onset day (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
	POL0007158	White	Non -Japanese	M	7[redacted]	重症筋無力症クリーゼ	-	-	NOT	Grade 4	Yes	WIT	NREC
	USA0006035	Black or African American	Non -Japanese	F	5[redacted]	背部痛	133	>2	NOT	Grade 3	Yes	NO	-

Source: 5.3.5.2-1, ARGX-113-2002-IA1 CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2
Sex: F=female; M=male.
Causality: NOT=Not related; REL=Related; NA=Not applicable.
Action taken: NO=Dose not changed; INT=Drug interrupted; WIT=Drug withdrawn.
Outcome: REC=Recovered; NREC=Not recovered; RECS=Recovered with sequelae; FAT=Fatal.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

表 2.7.6.4-4　全ての有害事象（2002 試験 IA2）（SAF）

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
≥1 TEAE	47 (90.4)	661	40 (80.0)	386	65 (84.4)	684	105 (82.7)	1070	152 (84.9)	1731
血液およびリンパ系障害	9 (17.3)	13	4 (8.0)	4	10 (13.0)	17	14 (11.0)	21	23 (12.8)	34
貧血	7 (13.5)	9	1 (2.0)	1	7 (9.1)	12	8 (6.3)	13	15 (8.4)	22
鉄欠乏性貧血	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	1 (1.3)	2	2 (1.6)	3	3 (1.7)	4
白血球増加症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
リンパ節症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
リンパ球減少症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
小球性貧血	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
好中球増加症	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
正球性貧血	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
血小板増加症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
心臓障害	3 (5.8)	4	9 (18.0)	13	2 (2.6)	2	11 (8.7)	15	14 (7.8)	19
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
冠動脈硬化症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
心房拡大	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
心房細動	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
房室ブロック	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
完全房室ブロック	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
第一度房室ブロック	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
徐脈	1 (1.9)	1	1 (2.0)	3	0	-	1 (0.8)	3	2 (1.1)	4
心停止	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
慢性心不全	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
うっ血性心不全	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
頻脈	0	-	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
発作性頻脈	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
心室性不整脈	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
心室性期外収縮	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
耳および迷路障害	3 (5.8)	8	2 (4.0)	3	7 (9.1)	10	9 (7.1)	13	12 (6.7)	21
耳不快感	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
耳痛	0	-	0	-	1 (1.3)	3	1 (0.8)	3	1 (0.6)	3
耳管機能障害	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
内耳の炎症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
耳鳴	1 (1.9)	6	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	3 (1.7)	8
回転性めまい	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	1 (1.3)	2	2 (1.6)	3	4 (2.2)	5
頭位性回転性めまい	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
内分泌障害	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
甲状腺腫	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
甲状腺機能低下症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
眼障害	6 (11.5)	10	6 (12.0)	9	10 (13.0)	14	16 (12.6)	23	22 (12.3)	33
加齢黄斑変性	0	-	1 (2.0)	1	0		1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
眼瞼痙攣	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
境界域緑内障	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
白内障	1 (1.9)	2	1 (2.0)	1	3 (3.9)	3	4 (3.1)	4	5 (2.8)	6
結膜出血	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
複視	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
ドライアイ	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	2
眼出血	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
眼運動障害	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
眼痛	0	-	0	-	2 (2.6)	4	2 (1.6)	4	2 (1.1)	4
眼瞼ミオキミア	0	-	1 (2.0)	3	0	-	1 (0.8)	3	1 (0.6)	3
眼瞼浮腫	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
眼瞼下垂	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
眼窩周囲腫脹	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
斜視	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
視力低下	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
硝子体浮遊物	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
硝子体出血	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
胃腸障害	18 (34.6)	31	15 (30.0)	29	25 (32.5)	41	40 (31.5)	70	58 (32.4)	101
腹部癒着	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腹部不快感	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腹部膨満	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腹痛	1 (1.9)	1	0	-	3 (3.9)	4	3 (2.4)	4	4 (2.2)	5
下腹部痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
上腹部痛	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	4 (5.2)	4	5 (3.9)	5	7 (3.9)	7
大腸炎	0	-	1 (2.0)	1	0		1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
便秘	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
横隔膜ヘルニア	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
下痢	9 (17.3)	14	6 (12.0)	9	9 (11.7)	11	15 (11.8)	20	24 (13.4)	34
腸憩室	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
十二指腸胃逆流	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
消化不良	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
胃障害	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
胃ポリープ	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
胃炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
血便排泄	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
痔核	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
口の感覚鈍麻	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
鼠径ヘルニア	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腸管穿孔	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
大腸ポリープ	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口腔内出血	0	-	1 (2.0)	2	1 (1.3)	1	2 (1.6)	3	2 (1.1)	3
口腔腫脹	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口腔内潰瘍形成	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
悪心	3 (5.8)	3	4 (8.0)	5	5 (6.5)	8	9 (7.1)	13	12 (6.7)	16
嚥下痛	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
膵嚢胞	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口の錯感覚	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口内炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
末端回腸炎	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
舌不快感	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
舌乾燥	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
歯痛	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
臍ヘルニア	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
嘔吐	0	-	2 (4.0)	2	1 (1.3)	1	3 (2.4)	3	3 (1.7)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (55.8)	203	27 (54.0)	146	38 (49.4)	334	65 (51.2)	480	94 (52.5)	683
投与部位疼痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
医薬品副作用	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
無力症	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	3 (1.7)	3
胸部不快感	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
胸痛	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
悪寒	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
嚢胞	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
不快感	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
疲労	2 (3.8)	11	5 (10.0)	5	1 (1.3)	1	6 (4.7)	6	8 (4.5)	17
熱感	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
埋込み部位疼痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
インフルエンザ様疾患	0	-	5 (10.0)	6	1 (1.3)	1	6 (4.7)	7	6 (3.4)	7
注射部位内出血	5 (9.6)	16	2 (4.0)	2	11 (14.3)	29	13 (10.2)	31	18 (10.1)	47
注射部位変色	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	2 (2.6)	2	3 (2.4)	3	4 (2.2)	4
注射部位不快感	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
注射部位乾燥	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
注射部位紅斑	13 (25.0)	87	15 (30.0)	66	24 (31.2)	181	39 (30.7)	247	52 (29.1)	334
注射部位皮膚剥脱	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位血腫	3 (5.8)	4	2 (4.0)	2	2 (2.6)	3	4 (3.1)	5	7 (3.9)	9
注射部位出血	2 (3.8)	3	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	3
注射部位過敏反応	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位硬結	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
注射部位炎症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位刺激感	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位腫瘤	2 (3.8)	2	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	3 (1.7)	4
注射部位浮腫	1 (1.9)	23	2 (4.0)	10	3 (3.9)	12	5 (3.9)	22	6 (3.4)	45
注射部位疼痛	6 (11.5)	12	3 (6.0)	7	12 (15.6)	22	15 (11.8)	29	21 (11.7)	41

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
注射部位丘疹	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
注射部位そう痒感	6 (11.5)	13	3 (6.0)	10	10 (13.0)	23	13 (10.2)	33	19 (10.6)	46
注射部位発疹	4 (7.7)	7	6 (12.0)	9	5 (6.5)	9	11 (8.7)	18	15 (8.4)	25
注射部位反応	0	-	3 (6.0)	8	2 (2.6)	5	5 (3.9)	13	5 (2.8)	13
注射部位腫脹	2 (3.8)	4	1 (2.0)	8	7 (9.1)	30	8 (6.3)	38	10 (5.6)	42
注射部位蕁麻疹	3 (5.8)	3	0	-	0	-	0	-	3 (1.7)	3
結石症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
倦怠感	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
浮腫	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0		2 (1.1)	2
末梢性浮腫	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	3 (1.7)	3
疼痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
末梢腫脹	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
発熱	3 (5.8)	3	2 (4.0)	2	1 (1.3)	1	3 (2.4)	3	6 (3.4)	6
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
肝胆道系障害	3 (5.8)	3	2 (4.0)	2	1 (1.3)	2	3 (2.4)	4	6 (3.4)	7
胆石症	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
肝嚢胞	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
肝病変	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
脂肪肝	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
免疫系障害	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
過敏症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	30 (57.7)	80	27 (54.0)	65	34 (44.2)	57	61 (48.0)	122	91 (50.8)	202
急性副鼻腔炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
肛門膿瘍	1 (1.9)	4	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	4
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
気管支炎	1 (1.9)	1	0	-	2 (2.6)	4	2 (1.6)	4	3 (1.7)	5
蜂巣炎	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
コロナウイルス感染	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (19.2)	11	12 (24.0)	16	18 (23.4)	19	30 (23.6)	35	40 (22.3)	46
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	-	1 (2.0)	1	0		1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
膀胱炎	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
感染性下痢	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
憩室炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
真菌感染	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚真菌感染	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
胃腸炎	3 (5.8)	3	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	5 (2.8)	5
ウイルス性胃腸炎	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
消化管内細菌過剰増殖	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
真菌性消化管感染	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
消化管感染	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
単純ヘルペス	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
帯状疱疹	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
インフルエンザ	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
注射部位感染	1 (1.9)	1	0		0	-	0	-	1 (0.6)	1
関節膿瘍	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
喉頭炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
咽喉頭炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
限局性感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
下気道感染	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
鼻ヘルペス	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
上咽頭炎	8 (15.4)	11	7 (14.0)	11	13 (16.9)	15	20 (15.7)	26	28 (15.6)	37
爪真菌症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口腔カンジダ症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口腔ヘルペス	0	-	5 (10.0)	5	0	-	5 (3.9)	5	5 (2.8)	5
急性中耳炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腹膜炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
咽頭炎	4 (7.7)	6	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	5 (2.8)	7
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
肺炎	0	-	3 (6.0)	3	0	-	3 (2.4)	3	3 (1.7)	3
ウイルス性気道感染	0	-	1 (2.0)	1	2 (2.6)	2	3 (2.4)	3	3 (1.7)	3
鼻炎	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
ロタウイルス感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
敗血症	0	-	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
副鼻腔炎	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	2 (2.6)	2	3 (2.4)	3	4 (2.2)	4
癜風	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
扁桃炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
歯膿瘍	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
上気道感染	10 (19.2)	11	4 (8.0)	6	2 (2.6)	2	6 (4.7)	8	16 (8.9)	19
尿路感染	4 (7.7)	6	5 (10.0)	5	0	-	5 (3.9)	5	9 (5.0)	11
腟感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
ウイルス性上気道感染	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
外陰腟真菌感染	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
傷害、中毒および処置合併症	13 (25.0)	28	10 (20.0)	14	12 (15.6)	13	22 (17.3)	27	35 (19.6)	55
挫傷	4 (7.7)	6	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	6 (3.4)	8

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
転倒	1 (1.9)	2	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	3 (1.7)	4
足骨折	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
熱射病	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
上腕骨骨折	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
靭帯捻挫	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	3 (1.7)	3
四肢損傷	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
半月板損傷	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
肉離れ	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
処置後合併症	0	-	0	-	2 (2.6)	3	2 (1.6)	3	2 (1.1)	3
処置後下痢	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
処置後血腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
処置後腫脹	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
術後創合併症	0	-	0		1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
処置による悪心	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
処置による疼痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
肋骨骨折	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
シャント閉塞	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
皮膚裂傷	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
脊椎圧迫骨折	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
脊椎骨折	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
サンバーン	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腱損傷	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
熱傷	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
尺骨神経損傷	1 (1.9)	4	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	4
上肢骨折	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
ワクチン接種合併症	2 (3.8)	4	2 (4.0)	2	1 (1.3)	1	3 (2.4)	3	5 (2.8)	7
臨床検査	13 (25.0)	19	9 (18.0)	12	13 (16.9)	31	22 (17.3)	43	35 (19.6)	62
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	4 (5.2)	6	6 (4.7)	8	7 (3.9)	9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
血中コレステロール増加	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
血中ケトン体	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
血圧上昇	2 (3.8)	5	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	5
尿中血陽性	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
Ｃ－反応性蛋白増加	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
コルポスコピー異常	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腎コンピュータ断層撮影異常	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
尿中結晶陽性	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
グリコヘモグロビン増加	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
ヘモグロビン減少	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
心拍数増加	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
肝酵素上昇	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
リンパ球数減少	0	-	1 (2.0)	1	2 (2.6)	4	3 (2.4)	5	3 (1.7)	5
好中球数減少	0	-	0		1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
好中球数増加	0	-	0		1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
血小板数減少	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
血小板数増加	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
プロトロンビン時間延長	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
プロトロンビン時間比増加	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
尿中赤血球	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腎超音波検査異常	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
尿検査異常	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
尿中白血球エステラーゼ	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
ビタミンＢ１２減少	0	-	1 (2.0)	1	0		1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
ビタミンＢ６増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
体重減少	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
体重増加	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
白血球数減少	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
白血球数増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
代謝および栄養障害	12 (23.1)	16	5 (10.0)	6	5 (6.5)	6	10 (7.9)	12	22 (12.3)	28
糖尿病	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
脂質異常症	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0		2 (1.1)	2
耐糖能障害	2 (3.8)	3	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	4 (2.2)	5
痛風	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0		1 (0.6)	1
高コレステロール血症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
高血糖	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	1 (1.3)	2	2 (1.6)	3	3 (1.7)	4
高トリグリセリド血症	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
低カリウム血症	3 (5.8)	4	0	-	0	-	0	-	3 (1.7)	4
鉄欠乏	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
２型糖尿病	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	2
ビタミンＢ１欠乏	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	16 (30.8)	64	13 (26.0)	14	16 (20.8)	28	29 (22.8)	42	45 (25.1)	106
関節痛	6 (11.5)	7	1 (2.0)	1	3 (3.9)	5	4 (3.1)	6	10 (5.6)	13
関節炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
背部痛	5 (9.6)	8	4 (8.0)	4	3 (3.9)	3	7 (5.5)	7	12 (6.7)	15
滑液包炎	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
尾骨痛	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腱付着部症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
椎間板障害	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
椎間板突出	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
関節拘縮	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
筋痙縮	4 (7.7)	7	2 (4.0)	2	4 (5.2)	4	6 (4.7)	6	10 (5.6)	13
筋攣縮	1 (1.9)	2	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	3
筋力低下	1 (1.9)	9	0	-	3 (3.9)	4	3 (2.4)	4	4 (2.2)	13
筋骨格痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
筋骨格硬直	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
筋肉痛	5 (9.6)	7	0	-	0	-	0	-	5 (2.8)	7
頚部痛	2 (3.8)	2	2 (4.0)	2	1 (1.3)	1	3 (2.4)	3	5 (2.8)	5
骨炎	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
骨端症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
骨減少症	1 (1.9)	1	0	-	0		0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
骨粗鬆症性骨折	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
四肢痛	3 (5.8)	5	0	-	4 (5.2)	4	4 (3.1)	4	7 (3.9)	9
顎痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
肋骨の変形	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
側弯症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
脊柱変形	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
変形性脊椎症	3 (5.8)	4	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	4 (2.2)	5
脊椎痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
滑液嚢腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腱炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.8)	3	4 (8.0)	4	2 (2.6)	5	6 (4.7)	9	9 (5.0)	12
乳腺線維腺腫	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
ケラトアカントーマ	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
脂肪腫	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
悪性黒色腫	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
骨腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
卵巣腺腫	1 (1.9)	1	0		0	-	0	-	1 (0.6)	1
下垂体の良性腫瘍	0	-	0		1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
遠隔転移を伴う腎癌	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚乳頭腫	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
胸腺腫	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
神経系障害	26 (50.0)	111	8 (16.0)	13	24 (31.2)	61	32 (25.2)	74	58 (32.4)	185
無嗅覚	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
頚髄神経根障害	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
昏睡	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
浮動性めまい	4 (7.7)	6	1 (2.0)	1	3 (3.9)	3	4 (3.1)	4	8 (4.5)	10
体位性めまい	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
構語障害	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
頭痛	14 (26.9)	73	4 (8.0)	5	18 (23.4)	44	22 (17.3)	49	36 (20.1)	122
特発性頭蓋内圧亢進症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
片頭痛	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	2 (2.6)	4	4 (3.1)	6	5 (2.8)	7
単ニューロパチー	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
重症筋無力症	9 (17.3)	14	1 (2.0)	1	4 (5.2)	6	5 (3.9)	7	14 (7.8)	21
重症筋無力症クリーゼ	0	-	2 (4.0)	3	1 (1.3)	1	3 (2.4)	4	3 (1.7)	4
坐骨神経痛	1 (1.9)	3	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	3
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.9)	5	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	5
傾眠	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
失神	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	2
緊張性頭痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
振戦	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	2
精神障害	2 (3.8)	2	2 (4.0)	2	3 (3.9)	3	5 (3.9)	5	7 (3.9)	7
アルコール症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
不安	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
注意欠如・多動性障害	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
抑うつ気分	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
不眠症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
自殺念慮	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腎および尿路障害	8 (15.4)	10	4 (8.0)	6	4 (5.2)	4	8 (6.3)	10	16 (8.9)	20
高窒素血症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
慢性腎臓病	2 (3.8)	2	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	2
排尿困難	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	3 (1.7)	3
糖尿	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
血尿	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	0	-	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
腎石灰沈着症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
腎結石症	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
蛋白尿	1 (1.9)	1	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
腎嚢胞	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
尿失禁	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
尿閉	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	2 (3.8)	2	4 (8.0)	5	8 (10.4)	9	12 (9.4)	14	14 (7.8)	16
子宮頚部上皮異形成	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
子宮頚部障害	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
子宮頚部肥大	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
子宮頚管内膜症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
重度月経出血	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
女性水瘤	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
閉経期症状	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
骨盤痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
閉経後出血	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
前立腺腫大	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
外陰腟そう痒症	0	-	1 (2.0)	2	1 (1.3)	1	2 (1.6)	3	2 (1.1)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (26.9)	34	8 (16.0)	14	7 (9.1)	9	15 (11.8)	23	29 (16.2)	57
急性呼吸不全	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
無気肺	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
気管支痙攣	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
咳嗽	6 (11.5)	6	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	7 (3.9)	8
咽喉乾燥	2 (3.8)	3	0		1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	3 (1.7)	4
呼吸困難	5 (9.6)	6	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	7 (3.9)	8
労作性呼吸困難	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
鼻出血	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
胸水症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
鼻閉	1 (1.9)	1	3 (6.0)	3	0	-	3 (2.4)	3	4 (2.2)	4
口腔咽頭不快感	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
口腔咽頭痛	2 (3.8)	8	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	3 (1.7)	9
咽頭腫脹	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
肺動脈性肺高血圧症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
肺塞栓症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
肺腫瘤	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
呼吸不全	0	-	3 (6.0)	3	1 (1.3)	1	4 (3.1)	4	4 (2.2)	4
アレルギー性鼻炎	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
鼻漏	1 (1.9)	2	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	3
副鼻腔痛	1 (1.9)	4	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	4
副鼻腔ポリープ	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (5.8)	11	7 (14.0)	20	13 (16.9)	27	20 (15.7)	47	23 (12.8)	58
ざ瘡	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
脱毛症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
口周囲腫脹	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
皮膚嚢腫	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚炎	0	-	1 (2.0)	1	2 (2.6)	2	3 (2.4)	3	3 (1.7)	3

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
アトピー性皮膚炎	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
接触皮膚炎	1 (1.9)	1	0	-	0		0	-	1 (0.6)	1
皮膚乾燥	1 (1.9)	1	0	-	2 (2.6)	3	2 (1.6)	3	3 (1.7)	4
紅斑	2 (3.8)	2	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	3 (1.7)	3
皮下出血	1 (1.9)	1	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	2 (1.1)	3
多汗症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
寝汗	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚疼痛	0	-	1 (2.0)	2	1 (1.3)	3	2 (1.6)	5	2 (1.1)	5
そう痒症	2 (3.8)	2	1 (2.0)	4	3 (3.9)	4	4 (3.1)	8	6 (3.4)	10
発疹	1 (1.9)	1	0	-	3 (3.9)	3	3 (2.4)	3	4 (2.2)	4
斑状皮疹	0	-	0	-	2 (2.6)	3	2 (1.6)	3	2 (1.1)	3
脂漏性皮膚炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
皮膚灼熱感	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
皮膚変色	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚剥脱	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚刺激	0	-	1 (2.0)	6	1 (1.3)	1	2 (1.6)	7	2 (1.1)	7
蕁麻疹	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
外科および内科処置	2 (3.8)	3	3 (6.0)	3	1 (1.3)	1	4 (3.1)	4	6 (3.4)	7
白内障手術	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
子宮頚部円錐切除	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
ヘルニア修復	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
関節手術	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
抜歯	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
気管切開	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
血管障害	3 (5.8)	5	2 (4.0)	2	6 (7.8)	8	8 (6.3)	10	11 (6.1)	15

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
深部静脈血栓症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
ほてり	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
高血圧	1 (1.9)	1	2 (4.0)	2	4 (5.2)	6	6 (4.7)	8	7 (3.9)	9
低血圧	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
内出血	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
静脈血栓症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1

Source: 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results Table 14.3.1.2
1705=study ARGX–113–1705; 2001=study ARGX–113–2001; 2002=study ARGX–113–2002; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm in the analysis set; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (September 2021).
The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm in the safety analysis set.

表 2.7.6.4-5　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（2002 試験 IA2）（SAF）

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
≥1 Treatment-related TEAE	32 (61.5)	249	25 (50.0)	165	39 (50.6)	378	64 (50.4)	543	96 (53.6)	792
血液およびリンパ系障害	2 (3.8)	3	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	4 (2.2)	5
貧血	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
リンパ節症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
リンパ球減少症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
好中球増加症	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
耳および迷路障害	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
耳痛	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
胃腸障害	7 (13.5)	11	4 (8.0)	9	6 (7.8)	12	10 (7.9)	21	17 (9.5)	32
腹痛	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
上腹部痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
下痢	4 (7.7)	6	3 (6.0)	5	2 (2.6)	4	5 (3.9)	9	9 (5.0)	15
悪心	3 (5.8)	3	3 (6.0)	4	3 (3.9)	6	6 (4.7)	10	9 (5.0)	13
舌乾燥	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (48.1)	188	19 (38.0)	123	34 (44.2)	311	53 (41.7)	434	78 (43.6)	622
投与部位疼痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
悪寒	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
疲労	1 (1.9)	10	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	10
熱感	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位内出血	5 (9.6)	14	2 (4.0)	2	9 (11.7)	16	11 (8.7)	18	16 (8.9)	32
注射部位変色	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	2 (2.6)	2	3 (2.4)	3	4 (2.2)	4
注射部位不快感	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
注射部位乾燥	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
注射部位紅斑	13 (25.0)	85	14 (28.0)	65	23 (29.9)	180	37 (29.1)	245	50 (27.9)	330
注射部位皮膚剥脱	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位血腫	3 (5.8)	4	0	-	2 (2.6)	3	2 (1.6)	3	5 (2.8)	7
注射部位出血	2 (3.8)	3	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	3
注射部位過敏反応	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位硬結	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
注射部位炎症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位刺激感	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位腫瘤	2 (3.8)	2	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	3 (1.7)	4
注射部位浮腫	1 (1.9)	23	2 (4.0)	10	3 (3.9)	12	5 (3.9)	22	6 (3.4)	45
注射部位疼痛	6 (11.5)	12	3 (6.0)	7	12 (15.6)	22	15 (11.8)	29	21 (11.7)	41
注射部位丘疹	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
注射部位そう痒感	6 (11.5)	12	3 (6.0)	10	10 (13.0)	23	13 (10.2)	33	19 (10.6)	45
注射部位発疹	4 (7.7)	7	5 (10.0)	8	5 (6.5)	9	10 (7.9)	17	14 (7.8)	24
注射部位反応	0	-	3 (6.0)	8	2 (2.6)	5	5 (3.9)	13	5 (2.8)	13
注射部位腫脹	2 (3.8)	4	1 (2.0)	8	7 (9.1)	30	8 (6.3)	38	10 (5.6)	42
注射部位蕁麻疹	3 (5.8)	3	0		0	-	0	-	3 (1.7)	3
倦怠感	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
浮腫	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
末梢腫脹	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
発熱	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
免疫系障害	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
過敏症	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
感染症および寄生虫症	8 (15.4)	12	4 (8.0)	8	2 (2.6)	3	6 (4.7)	11	14 (7.8)	23

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
気管支炎	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
真菌性消化管感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
帯状疱疹	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
注射部位感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
上咽頭炎	1 (1.9)	1	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	3 (1.7)	3
口腔ヘルペス	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
上気道感染	3 (5.8)	3	3 (6.0)	5	0	-	3 (2.4)	5	6 (3.4)	8
尿路感染	2 (3.8)	4	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	3 (1.7)	5
膣感染	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0		1 (0.6)	1
ウイルス性上気道感染	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	3	1 (2.0)	2	1 (1.3)	2	2 (1.6)	4	4 (2.2)	7
挫傷	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
転倒	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
処置後合併症	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
処置後下痢	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
処置による悪心	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
臨床検査	3 (5.8)	4	2 (4.0)	2	3 (3.9)	8	5 (3.9)	10	8 (4.5)	14
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
尿中結晶陽性	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
ヘモグロビン減少	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
リンパ球数減少	0	-	1 (2.0)	1	2 (2.6)	4	3 (2.4)	5	3 (1.7)	5

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
好中球数増加	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
血小板数増加	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
尿中白血球エステラーゼ	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	3	0	-	3 (3.9)	5	3 (2.4)	5	5 (2.8)	8
関節痛	0	-	0	-	2 (2.6)	4	2 (1.6)	4	2 (1.1)	4
筋力低下	1 (1.9)	2	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	3
筋肉痛	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
神経系障害	9 (17.3)	18	1 (2.0)	1	9 (11.7)	12	10 (7.9)	13	19 (10.6)	31
浮動性めまい	1 (1.9)	1	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2
頭痛	8 (15.4)	16	1 (2.0)	1	7 (9.1)	9	8 (6.3)	10	16 (8.9)	26
片頭痛	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
重症筋無力症	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
精神障害	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
抑うつ気分	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
腎および尿路障害	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
蛋白尿	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.8)	3	0	-	0	-	0	-	2 (1.1)	3
咽喉乾燥	1 (1.9)	1	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	1
口腔咽頭痛	1 (1.9)	2	0	-	0	-	0	-	1 (0.6)	2
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	3	6 (12.0)	19	8 (10.4)	21	14 (11.0)	40	16 (8.9)	43
脱毛症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚炎	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
アトピー性皮膚炎	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚乾燥	0	-	0	-	2 (2.6)	3	2 (1.6)	3	2 (1.1)	3
紅斑	1 (1.9)	1	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	2 (1.1)	2

	EFG SC (2001) - EFG SC (2002) (N=52)		EFG IV (2001) - EFG SC (2002) (N=50)		EFG IV (1705) - EFG SC (2002) (N=77)		Total EFG IV - EFG SC (2002) (N=127)		Total (N=179)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
皮下出血	0	-	1 (2.0)	2	0	-	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2
多汗症	0	-	1 (2.0)	1	0	-	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
寝汗	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚疼痛	0	-	1 (2.0)	2	1 (1.3)	3	2 (1.6)	5	2 (1.1)	5
そう痒症	2 (3.8)	2	1 (2.0)	4	3 (3.9)	4	4 (3.1)	8	6 (3.4)	10
発疹	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
斑状皮疹	0	-	0	-	2 (2.6)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
皮膚灼熱感	0	-	1 (2.0)	1	1 (1.3)	1	2 (1.6)	2	2 (1.1)	2
皮膚変色	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚剥脱	0	-	0	-	1 (1.3)	1	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
皮膚刺激	0	-	1 (2.0)	6	1 (1.3)	1	2 (1.6)	7	2 (1.1)	7
蕁麻疹	0	-	0	-	1 (1.3)	2	1 (0.8)	2	1 (0.6)	2

Source: 5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results Table 14.3.1.7.
1705=study ARGX–113–1705; 2001=study ARGX–113–2001; 2002=study ARGX–113–2002; EFG=efgartigimod; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod coformulated with rHuPH20 for SC administration; IV=intravenous; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants with at least 1 event; N=number of participants per treatment arm in the analysis set; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs were coded by system organ class and preferred term according to MedDRA Version 24.1 (September 2021).
Treatment-related is defined as at least possibly related to efgartigimod PH20 SC according to the investigator, or a missing efgartigimod PH20 SC relatedness.
The denominator for the percentage calculations is the total number of participants per treatment arm in the safety analysis set.
Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.
[redacted] 20[redacted]

表 2.7.6.4-6　重篤な有害事象一覧（2002 試験 IA2）（SAF）

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Dose	Sex	Age	Adverse event (PT)	Onset day (Day x of first administration of the study)	Dur-ation (days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out-come
EFG SC (2001) - EFG SC (2002)	0010019146	White	Non -Japanese	12	M	6[redacted]	脊椎骨折	13	3	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0010066136	White	Non -Japanese	28	M	6[redacted]	呼吸困難	80	3	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0010077152	White	Non -Japanese	8	M	5[redacted]	蜂巣炎	107	29	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0070002109	White	Non -Japanese	12	F	6[redacted]	重症筋無力症	85	15	REL	Grade 3	Yes	NO	REC
							重症筋無力症	120	11	NOT	Grade 4	Yes	NO	REC
							重症筋無力症	165	21	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0320007008	White	Non -Japanese	43	F	6[redacted]	重症筋無力症	5	7	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
							重症筋無力症	353	9	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0320007032	White	Non -Japanese	39	F	3[redacted]	感染性下痢	195	4	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
							ロタウイルス感染	195	4	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0360013037	White	Non -Japanese	28	F	3[redacted]	重症筋無力症	175	6	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC
							重症筋無力症	-	-	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC
	0390003075	White	Non -Japanese	20	M	6[redacted]	重症筋無力症	344	18	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0390003080	White	Non -Japanese	16	F	5[redacted]	重症筋無力症	210	>34	NOT	Grade 3	Yes	NA	NREC
	0390008110	White	Non -Japanese	36	M	3[redacted]	腱損傷	179	14	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC
	0480005043	White	Non -Japanese	40	F	4[redacted]	尺骨神経損傷	213	2	NOT	Grade 1	Yes	NO	RECS
	0480005063	White	Non -Japanese	32	M	6[redacted]	重症筋無力症	-42	24	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0480018056	White	Non -Japanese	36	M	6[redacted]	肋骨骨折	182	4	NOT	Grade 2	Yes	NO	RECS
							筋力低下	394	2	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	0480024062	White	Non -Japanese	13	M	5[redacted]	肛門膿瘍	71	3	NOT	Grade 3	Yes	INT	REC
	0810009103	Asian	Japanese	31	F	2[redacted]	重症筋無力症	134	38	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Dose	Sex	Age	Adverse event (PT)	Onset day (Day x of first administration of the study)	Dur-ation (days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out-come
	0810009141	Asian	Japanese	23	F	6[redacted]	卵巣腺腫	121	87	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
							重症筋無力症	176	15	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
EFG IV (2001) - EFG SC (2002)	0010009157	White	Non -Japanese	4	F	6[redacted]	遠隔転移を伴う腎癌	27	39	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	0010108114	White	Non -Japanese	11	F	8[redacted]	うっ血性心不全	163	6	NOT	Grade 4	Yes	INT	REC
	0010110064	White	Non -Japanese	35	F	6[redacted]	重症筋無力症クリーゼ	330	32	NOT	Grade 4	Yes	NO	REC
							重症筋無力症クリーゼ	395	13	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0010110078	White	Non -Japanese	30	M	6[redacted]	急性呼吸不全	60	6	NOT	Grade 3	Yes	INT	REC
							ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	60	6	NOT	Grade 2	Yes	INT	REC
	0340038113	White	Non -Japanese	32	F	2[redacted]	重症筋無力症	120	6	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0340039018	White	Non -Japanese	28	F	5[redacted]	重症筋無力症クリーゼ	366	8	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0480001070	White	Non -Japanese	38	M	6[redacted]	ヘルニア修復	213	3	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	0490006095	White	Non -Japanese	36	F	4[redacted]	シャント閉塞	229	4	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
							硝子体出血	271	5	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC
	9950001079	White	Non -Japanese	14	F	7[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	348	6	NOT	Grade 3	Yes	INT	REC
	9950001131	White	Non -Japanese	8	M	5[redacted]	肺炎	78	39	NOT	Grade 4	Yes	NA	REC
							ＣＯＶＩＤ－１９	79	31	NOT	Grade 3	Yes	NA	RECS
							呼吸不全	79	38	NOT	Grade 4	Yes	NA	NREC
							昏睡	-	-	NOT	Grade 4	Yes	NA	NREC
							腸管穿孔	109	1	NOT	Grade 4	Yes	NA	REC
							敗血症	109	8	NOT	Grade 4	Yes	NA	NREC
							心停止	116	1	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	9950001144	White	Non -Japanese	4	F	6[redacted]	変形性関節症	-63	4	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Dose	Sex	Age	Adverse event (PT)	Onset day (Day x of first administration of the study)	Dur-ation (days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out-come
	9950002045	White	Non -Japanese	10	M	6[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	190	8	NOT	Grade 3	Yes	INT	REC
	9950004137	White	Non -Japanese	12	M	7[redacted]	肺腫瘤	178	8	NOT	Grade 5	Yes	NA	FAT
EFG IV (1705) - EFG SC (2002)	DEU0006138	White	Non -Japanese	20	M	5[redacted]	末端回腸炎	135	8	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	GEO0002153	White	Non -Japanese	12	F	8[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	-	-	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
							呼吸不全	244	-	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	GEO0003220	White	Non -Japanese	16	F	6[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	-108	15	NOT	Grade 2	Yes	NA	REC
	JPN0008112	Asian	Japanese	33	F	5[redacted]	重症筋無力症	225	121	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	POL0001050	White	Non -Japanese	38	M	2[redacted]	重症筋無力症	23	5	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	POL0007158	White	Non -Japanese	4	M	7[redacted]	重症筋無力症クリーゼ	-	-	NOT	Grade 4	Yes	WIT	NREC
	USA0006035	Black or African American	Non -Japanese	30	F	5[redacted]	処置後合併症	164	1	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC

5.3.5.2-3, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2
1705=study ARGX–113–1705; 2001=study ARGX–113–2001; 2002=study ARGX–113–2002; EFG=efgartigimod; IV=intravenous; SC=subcutaneous
Causality: NOT=Not related; REL=Related; NA=Not applicable.
Action taken: NO=Dose not changed; INT=Drug interrupted; WIT=Drug withdrawn; NA=Not applicable.
Outcome: REC=Recovered; RECI=Recovering; NREC=Not recovered; RECS=Recovered with sequelae; FAT=Fatal; UNK=Unknown.
[[redacted]] [redacted]20[redacted], [redacted]

2.7.6.5　その他の試験　ARGX-113-1705 試験（中間解析 4）

Module 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR

2.7.6.5.1　試験の概要

2.7.6.5.1.1　試験タイトル

全身性筋力低下を有する重症筋無力症患者を対象に、エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 3 相、長期、単群、非盲検、多施設共同、ARGX-113-1704 試験からの継続投与試験

2.7.6.5.1.2　開発相

第 3 相

2.7.6.5.1.3　治験実施施設

51 施設（国際共同試験）

14 ヵ国 44 施設で、1 名以上の被験者が先行試験である ARGX-113-1704 試験（以降、試験名の「ARGX-113-」は省略）から本継続投与試験に移行し、中間解析 4 の安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.5.1.4　試験期間

2019 年 3 月 1 日（最初の被験者の組み入れ日）～試験実施中

中間解析 4 のデータカットオフ日：2022 年 1 月 31 日（生物学的分析データのカットオフ日：2021 年 12 月 9 日）

2.7.6.5.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.5.1.6　目的

主要目的：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、エフガルチギモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する

副次目的：

- 全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に、エフガルチギモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する

探索的目的：

- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、MG-ADL 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A 及びパート B）

- 全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に、MG-ADL 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A 及びパート B）
- 抗 AChR 抗体陽性被験者を対象に、QMG 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A のみ）
- 全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象に、QMG 総スコアの変化量を指標として疾患の重症度を評価する（パート A のみ）
- エフガルチギモドの薬力学的作用［総 IgG、IgG サブタイプ、自己抗体（抗 AChR 抗体及び抗 MuSK 抗体)］に対する効果を評価する（パート A のみ）
- エフガルチギモドの免疫原性を評価する（パート A 及びパート B）

2.7.6.5.1.7 試験方法

本試験は、非盲検、単群、多施設共同、完了した第 3 相 1704 試験の 3 年間の継続投与試験であり、実施中である。本試験は、パート A（1 年）及びパート B（最長 2 年）の連続した 2 つのパートで実施される。

中間解析 1 の CSR（作成日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）は 2020 年 4 月 6 日をデータカットオフ日として作成した。中間解析 2 の CSR（作成日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）は 2020 年 10 月 8 日をデータカットオフ日として作成した。中間解析 3 の CSR（作成日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフ日として作成した。中間解析 4 の CSR に要約した試験デザイン及び手順は、1705 試験の治験実施計画書 version 4.0 に基づく。また、データの解析方法は 2021 年 2 月 26 日付の統計解析計画書（SAP）version 3.0 に基づく。中間解析 4 の CSR では、治験実施計画書 version 4.0 に従って実施した試験結果及び 2022 年 1 月 31 日（生物学的分析データについては 2021 年 12 月 9 日）をデータカットオフ日としたパート A 及びパート B の安全性及び有効性データの解析結果を記載した。

被験者集団には、先行試験である 1704 試験を完了した被験者、又は 1704 試験で再治療サイクル開始要件に合致したが同試験の期間中に治療サイクルを完了できない被験者が含まれた。

1704 試験の用法・用量に従い、治験薬投与期にエフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、計 4 回、1 時間かけて静脈内投与した。4 回目の投与終了時に、“治験薬投与期”間観察期が開始され、安全性及び有効性のモニタリングを行った。次のサイクルの治験薬投与は臨床効果に基づいて決定した。解析に際しては、治験薬投与期及びそれに伴う“治験薬投与期”間観察期を合わせて「サイクル」とした（すなわち、サイクル= 治験薬投与期+“治験薬投与期”間観察期)。

各被験者で、1704 試験の最終来院が本試験の初回来院となるようにした。

1705 試験で 1 サイクル以上かつ 1 年以上の治療を完了し、パート B を開始した被験者は、エフガルチギモド PH20 SC を皮下投与する非盲検試験 2002 試験への組み入れが可能であった。

パート B から 2002 試験に被験者を組み入れる場合、組み入れ前にまず早期中止時来院評価を完了し、エフガルチギモド IV の最終投与から 30 日以上経過していることが必要であった。

被験者の組み入れは 2002 試験の被験者募集が終了するまで可能であった。2002 試験に組み入れられた被験者は 1705 試験に戻ることはできず、これらの被験者に関するデータは 2002 試験の中間解析 1 の CSR に含まれる。

2.7.6.5.1.8 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：先行試験の 1704 試験に登録された 167 名

解析時：データカットオフ日の 2022 年 1 月 31 日時点で、151 名が本試験に登録され、145 名が非盲検下でエフガルチギモドの投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.5.1.9 診断及び主な選択基準

試験の要件を理解し、文書による同意説明文書を提出し、治験実施計画書の手順を遵守できること。

1704 試験に参加した被験者で本試験に移行するための適格性基準に合致していること：

- 1704 試験の試験終了時である Day 182 まで試験を継続した被験者
- 1704 試験で再治療サイクル開始要件に合致したが、同試験の期間中に治療サイクルを完了できない被験者
- 1704 試験期間中に、妊娠、レスキュー療法又は重篤な有害事象以外の理由で割り付けられた治療を早期中止した被験者
- 1704 試験で割り付けられた治療を一時的に中断した被験者

試験参加前に併用 MG 治療薬を一定の用量で継続している被験者。併用 MG 治療薬は、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド、NSID（アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びシクロホスファミド）に限定した。

2.7.6.5.1.10 被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

治験薬投与期に、エフガルチギモド 10 mg/kg を 7 日に 1 回、3 週間、計 4 回、1 時間かけて静脈内投与する。臨床効果に基づいて治験薬投与期を繰り返す。

- バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]

2.7.6.5.1.11 対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

該当せず。

2.7.6.5.1.12 試験期間及び投与期間

試験期間は、パート A は 1 年、パート B は最長 2 年とし、合計で最長 3 年とした。

2.7.6.5.1.13 評価基準・評価項目

有効性：

探索的有効性評価項目は、以下の 2 種類の評価尺度を用いて、その変化量により疾患の重症度を評価した：MG-ADL（パート A 及び B）及び QMG（パート A のみ）。MG-ADL は、MG 症状の重症度をモニタリングし、治療効果を評価するために使用するバリデートされたツールであり、患者が報告し医師が記録する。MG-ADL 総スコアの 2 点以上の減少は、臨床的に意味のある改善（CMI）とみなされる。また、QMG も、MG の疾患の重症度を評価するバリデートされたツールである。患者が報告した症状に基づく MG-ADL とは対照的に、QMG 総スコアは、医師の評価に基づき、疾患の症状／徴候を定量的に評価するものである。QMG 総スコアの 3 点以上の減少は、CMI とみなされる。

薬力学的作用及び免疫原性：

総 IgG 及びサブタイプの濃度、抗 AChR 抗体濃度、抗 MuSK 抗体濃度（パート A のみ）を測定した。

抗薬物抗体（ADA）を測定し、陽性が確認されたサンプルを中和抗体アッセイで分析した。

安全性：

安全性の評価項目は、TEAE の発現割合及び重症度、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査値を評価した。

2.7.6.5.1.14 統計手法

統計解析には、統計解析システム（[redacted] ; [redacted], [redacted], [redacted], USA）version [redacted] 以降、及び該当する場合はソフトウェア[redacted] version [redacted] を使用した。

主要評価項目及び副次評価項目は安全性解析対象集団を対象として記述統計量により要約した。二値変数に対しては、サイクル別及び全サイクルの頻度表を作成した。連続変数に対しては、絶対値及びベースラインからの変化の要約統計量を表示した。

探索的評価項目も記述的に要約した。連続変数に対して、絶対値、ベースラインからの変化及びサイクルベースラインからの変化の要約統計量を表示した。

2.7.6.5.2 試験の結果

2.7.6.5.2.1 被験者集団

先行する二重盲検第 3 相試験の 1704 試験に組み入れられた被験者 167 名のうち、データカットオフ日時点で、151 名が本試験に移行し、145 名が非盲検でエフガルチギモドの投与（規定投与量に満たない場合を含む）を 1 回以上受けた。

先行の 1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者（エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート）は 77 名、1704 試験でプラセボの投与を受けた被験者（プラセボーエフガルチギモドコホート）は 68 名であった。両コホートを合わせて、全体群とした。2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ日時点で、エフガルチギモドの投与を受けた被験者のうち 39 名（26.9%）が本試験を継続しており、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 25 名（32.5%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 14 名（20.6%）であった。

全体で91名（62.8%）の被験者が投与を中止したが、このうち56名（38.6%）は、非盲検2002試験に移行し、エフガルチギモドPH20 SCの投与を受けた。したがって、エフガルチギモドの投与を中止した被験者は35名（24.1%）であった。計15名（10.3%）の被験者が本試験を完了した。全体集団（抗AChR抗体陽性及び陰性被験者）145名のうち、111名が抗AChR抗体陽性、34名が抗AChR抗体陰性であった。

本試験に組み入れられた被験者集団は、年齢、性別、実施中のMG療法に関してgMG患者の一般集団に相当する。

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

- 抗AChR抗体陽性被験者では、Week 3のMG-ADL総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、Cycle 1（C1）で−5.0点（0.33）、C2で−5.3点（0.36）、C3で−5.3点（0.37）、C4で−5.9点（0.42）、C5で−5.8点（0.40）、C6で−5.6点（0.43）、C7で−6.4点（0.48）、C8で−6.4点（0.50）、C9で−7.2点（0.49）、C10で−7.5点（0.65）、C11で−5.7点（0.88）、C12で−6.7点（0.72）、C13で−6.1点（0.94）及びC14で−5.2点（1.08）であった。
- 抗AChR抗体陽性被験者では、最初の10サイクルを含む大多数のサイクル（14サイクル中11サイクル）で、90%を超える被験者に、サイクルベースラインから2点以上のMG-ADL総スコアの改善が認められた。
  - 抗AChR抗体陰性被験者及び全体集団でも同様の結果であった。
- 抗AChR抗体陽性被験者では、最初の10サイクルでの、MG-ADL総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。
  - 抗AChR抗体陰性被験者及び全体集団でも同様の結果であった。
- 抗AChR抗体陽性被験者では、Week 3のQMG総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量（標準誤差）は、C1で−4.7点（0.41）、C2で−5.2点（0.42）、C3で−4.5点（0.52）、C4で−4.4点（0.60）、C5で−4.4点（0.56）、C6で−4.4点（0.77）及びC7で−5.4点（0.70）であった。
- 抗AChR抗体陽性被験者では、最初の5サイクルでの、QMG総スコアのサイクルベースラインからの平均変化量は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが、プラセボーエフガルチギモドコホートよりも数値的に大きかった。
  - 抗AChR抗体陰性被験者及び全体集団でも同様の結果であった。

2.7.6.5.2.3 薬力学及び免疫原性の結果

全体群では、Cycle 1期間中の総IgGの平均減少率はWeek 3に最大となり、抗AChR抗体陽性被験者（55.9%）と抗AChR抗体陰性被験者（60.3%）で同程度であった。また、総IgGの減少と一致して、各IgGサブタイプでも同様の減少が観察された。Cycle 1のWeek 3に認められた抗AChR抗体の最大平均減少率は、抗AChR抗体陽性被験者で56.1%であった。総IgG、IgGサブタイプ及び抗AChR抗体（パートAのみ）の減少率は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホート及びプラセボーエフガルチギモドコホートともにサイクル間で一貫していた。

全体群では、ADA 発現割合は 15.9%であり、ADA 保有割合は 25.4%であった。また、中和抗体の発現割合は 1.4%、中和抗体の保有割合は 2.2%であった。treatment-induced 又は treatment-boosted ADA が認められた被験者の大多数で、ADA は 1 サイクルのみで検出された。ADA 抗体価の明らかな経時的増加は認められなかった。

2.7.6.5.2.4　安全性の結果

重篤な TEAE の一覧を表 2.7.6.5-1 に示す。重篤な TEAE の叙述は 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 14.3.6 に記載した。

エフガルチギモド IV は安全で忍容性は良好であり、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。全体的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であった：

- 2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ時点で完了していたサイクル数は最大で 17 サイクルであった。各サイクルの投与を受けた被験者数は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であった。抗 AChR 抗体陽性被験者では、C1～C16 のサイクル期間の中央値は 50.0～70.0 日であった。サイクル期間は抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者で同様であった。
- エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回、3 週間、計 4 回の静脈内投与は、忍容性が良好で安全であり、ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。
- フォローアップ期を含めた治療期間の平均値（標準偏差）は 548.0 日（231.79）であり、観察期間は 217.55 患者・年であった。試験期間の中央値（最小値, 最大値）は 588.0 日（40, 924）であった。
- フォローアップ期間を含めた治療期間は、6 ヵ月未満が 14 名（9.7%）、6 ヵ月以上 12 ヵ月未満が 18 名（12.4%）、12 ヵ月以上 18 ヵ月未満が 23 名（15.9%）、18 ヵ月以上 24 ヵ月未満が 49 名（33.8%）、24 ヵ月以上 30 ヵ月未満が 38 名（26.2%）及び 30 ヵ月以上 36 ヵ月未満が 3 名（2.1%）であった。
- 全体群では、123 名（84.8%）の被験者に TEAE が認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 69 名（89.6%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 54 名（79.4%）であった。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった TEAE は全体群の 43 名（29.7%）で報告され、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 26 名（33.8%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 17 名（25.0%）であった。
- よく見られた因果関係が否定できない TEAE は、全体群で、頭痛 14 名（9.7%）、悪心、帯状疱疹及び注入に伴う反応各 4 名（2.8%）であった。
- Grade 3 以上の TEAE は 38 名（26.2%）に認められ、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 21 名（27.3%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 17 名（25.0%）であった。いずれかのコホートで 2 名以上に発現した Grade 3 以上の事象は、COVID-19 肺炎、肺炎、尿路感染、頭痛及び重症筋無力症であった。
- データカットオフ日の時点で、試験期間中に 5 名の被験者が重篤な有害事象により死亡した。これらの死亡に至った重篤な有害事象は全て、治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が否定された。
- 重篤な TEAE は、全体群の 34 名（23.4%）に発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 19 名（24.7%）、プラセボーエフガルチギモドコホート

が 15 名（22.1%）であった。1 名の被験者で認められた注入に伴う反応の重篤な有害事象（Grade 1）で、治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が probably related と判断された。本事象を除き、重篤な有害事象はいずれも治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が否定された。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE は、全体群の 12 名（8.3%）に発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 10 名（13.0%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 2 名（2.9%）であった。
- AESI と定義した SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、全体群の 80 名（55.2%）に発現し、内訳はエフガルチギモドーエフガルチギモドコホートが 41 名（53.2%）、プラセボーエフガルチギモドコホートが 39 名（57.4%）であった。
  - 全体群で 3 名以上に発現した AESI は、上咽頭炎、COVID-19、尿路感染、帯状疱疹、上気道感染、気管支炎、COVID-19 肺炎、膀胱炎、口腔ヘルペス、咽頭炎、肺炎及び気道感染であった。
  - 大多数の AESI は重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の AESI は、COVID-19 肺炎、尿路感染、敗血症性ショック、COVID-19、赤痢、大腸菌性肺炎、レンサ球菌性咽頭炎、インフルエンザ、肺炎、シュードモナス性敗血症及び細菌感染であった。
  - AESI の発現割合は、エフガルチギモドーエフガルチギモドコホートとプラセボーエフガルチギモドコホートで同様であった。AESI の発現割合にサイクル間で明らかな差異は認められず、サイクル数の増加に伴う AESI の増加は見られなかった。
  - 日和見感染は発現しなかった（日和見感染については、MedDRA SMQ narrow search を適用）。
- 全体群の 15 名（10.3%）に 21 件の IRR が発現した。Grade 2 の発疹を除き、全ての IRR は Grade 1 であった。なお、この Grade 2 の発疹は治験担当医師によりエフガルチギモド投与との因果関係が否定されなかった。また、1 名の被験者で 1 件の IRR が Grade 1 の重篤な有害事象（PT：注入に伴う反応）として報告され、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は probably related と判断された。その他の IRR は全て非重篤であった。IRR による治験薬の休薬が 3 名に認められたが、他にエフガルチギモド投与の変更に至った IRR は認められなかった。
- 血液生化学検査及び血液学的検査の Grade 3 以上の異常値の発現割合は低く、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- バイタルサインパラメータ（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）の顕著なベースラインからの変化はなく、コホート間で差は認められなかった。
- 心電図異常の発現割合は低く、コホート間で大きな差異は認められなかった。これらの散発的な異常は臨床的に意味のあるものではないと考えられ、エフガルチギモドの作用機序から心電図異常の発現は予想されない。

2.7.6.5.2.5 結論

抗 AChR 抗体陽性被験者、抗 AChR 抗体陰性被験者及び全体集団のいずれも、複数サイクルを繰り返しても MG-ADL 及び QMG のスコアに一貫した改善が見られた。

エフガルチギモド IV は安全で忍容性は良好であり、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。全体的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.5.2.6　治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.5.3　付録

表 2.7.6.5-1　重篤な TEAE 一覧（1705 試験）（SAF）

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
EFG	CZE0005060	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	COVID-19 肺炎	344	35	UNL	Grade 5	Yes	WIT	NREC
						急性呼吸不全	345	34	UNL	Grade 4	Yes	NA	NREC
						敗血症性ショック	378	1	UNL	Grade 5	Yes	NA	FAT
						尿路感染	378	1	UNL	Grade 3	Yes	NA	NREC
	CZE0005079	White	Non -Japanese	F	5[redacted]	脊椎圧迫骨折	31	61	UNL	Grade 3	Yes	WIT	RECS
	CZE0005116	White	Non -Japanese	F	4[redacted]	1 型糖尿病	527	6	UNL	Grade 2	Yes	NO	REC
						子宮平滑筋腫	531	98	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	DEU0006152	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	脊椎手術	323	37	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
						脊髄除圧	643	8	NOT	Grade 2	Yes	NO	REC
	GEO0002100	White	Non -Japanese	M	7[redacted]	誤嚥性肺臓炎	78	25	NOT	Grade 4	Yes	NO	NREC
						大腸菌性肺炎	78	25	NOT	Grade 3	Yes	NO	NREC
						重症筋無力症クリーゼ	78	25	NOT	Grade 5	Yes	NO	FAT
						ショック	80	23	NOT	Grade 4	Yes	NO	NREC
						昏迷	80	23	NOT	Grade 4	Yes	NO	NREC
	GEO0003220	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	心房細動	323	1	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	ITA0003033	White	Non -Japanese	F	4[redacted]	外陰部扁平上皮癌	-	-	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
	POL0001028	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	重症筋無力症	813	>21	NOT	Grade 3	Yes	WIT	NREC
	POL0006115	White	Non -Japanese	F	3[redacted]	大脳静脈洞血栓症	512	164	NOT	Grade 3	Yes	WIT	REC
	RUS0002175	White	Non -Japanese	F	3[redacted]	赤痢	15	12	UNL	Grade 3	Yes	INT	REC
						過敏性腸症候群	55	5	UNL	Grade 3	Yes	WIT	REC
	SRB0001129	White	Non -Japanese	M	4[redacted]	COVID-19	99	16	NOT	Grade 3	Yes	INT	REC

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
	SRB0001197	White	Non -Japanese	M	4[redacted]	重症筋無力症	463	>15	NOT	Grade 3	Yes	WIT	RECI
	SRB0001200	White	Non -Japanese	M	4[redacted]	重症筋無力症	120	16	NOT	Grade 3	Yes	WIT	REC
	USA0006085	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	肺の悪性新生物	203	40	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	USA0009013	White	Non -Japanese	M	7[redacted]	不整脈	-	-	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
						心室内伝導障害	479	3	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
	USA0009037	White	Non -Japanese	F	4[redacted]	貧血	12	81	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
	USA0009111	White	Non -Japanese	F	2[redacted]	COVID-19 肺炎	190	19	UNL	Grade 4	Yes	WIT	REC
						重症筋無力症	194	14	NOT	Grade 3	Yes	WIT	REC
	USA0012029	White	Non -Japanese	F	7[redacted]	下痢	36	2	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
						死亡	132	1	NOT	Grade 5	Yes	NA	FAT
	USA0014098	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	肺塞栓症	395	7	UNL	Grade 2	Yes	NO	REC
PBO-EFG	BEL0001027	White	Non -Japanese	F	4[redacted]	肩関節形成	678	1	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	CZE0003077	White	Non -Japanese	M	5[redacted]	急性心筋梗塞	243	1	NOT	Grade 5	Yes	WIT	FAT
	CZE0005215	White	Non -Japanese	F	4[redacted]	注入に伴う反応	498	1	PRO	Grade 1	Yes	NO	REC
	DNK0001062	White	Non -Japanese	F	7[redacted]	網膜剥離	155	2	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	GEO0001120	White	Non -Japanese	F	5[redacted]	肺炎	60	19	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
						重症筋無力症クリーゼ	60	19	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
	GEO0003088	White	Non -Japanese	F	3[redacted]	COVID-19	474	13	NOT	Grade 2	Yes	NA	REC
	ITA0003058	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	肺炎	716	9	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	ITA0003081	White	Non -Japanese	F	7[redacted]	シュードモナス性敗血症	416	15	UNL	Grade 3	Yes	INT	REC
	JPN0008112	Asian	Japanese	F	5[redacted]	重症筋無力症	486	16	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset (Day x of first administration of the study)	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Out come
	POL0001019	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	前立腺癌	30	>427	NOT	Grade 3	Yes	NO	RECI
						膀胱頚部閉塞	285	4	UNL	Grade 3	Yes	NO	REC
						結腸腺癌	399	>58	UNL	Grade 4	Yes	WIT	RECI
	USA0001049	White	Non -Japanese	F	5[redacted]	重症筋無力症	199	5	NOT	Grade 3	Yes	NA	REC
	USA0006068	White	Non -Japanese	M	4[redacted]	SARS-CoV-2 検査陽性	486	13	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
						急性呼吸不全	495	4	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	USA0006107	White	Non -Japanese	F	5[redacted]	喘息	676	9	NOT	Grade 3	Yes	NO	REC
	USA0008001	White	Non -Japanese	F	6[redacted]	遠隔転移を伴う膵癌	-	-	NOT	Grade 4	Yes	NO	NREC
	USA0023221	White	Non -Japanese	M	6[redacted]	うっ血性心不全	252	>462	NOT	Grade 2	Yes	NO	-
						重症筋無力症	706	>8	NOT	Grade 3	Yes	NA	-

Source: 5.3.5.2-2, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2
EFG=Efgartigimod; PBO-EFG=Placebo-Efgartigimod.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.
Causality: NOT=Not related; UNL=Unlikely related; POS=Possibly related; PRO=Probably related; REL=related; NA=Not applicable.
Action taken: NO=Dose not changed; INT=Drug interrupted; WIT=Drug withdrawn; NA=Not applicable.
Outcome: REC=Recovered; RECI=Recovering; NREC=Not recovered; RECS=Recovered with sequelae; FAT=Fatal; UNK=Unknown.