目次

2.7.4　臨床的安全性 7
2.7.4.1　医薬品への曝露 7
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 7
2.7.4.1.1.1　一次性免疫性血小板減少症患者の安全性評価のための臨床試験 7
2.7.4.1.1.2　安全性評価法 9
2.7.4.1.1.3　ITP 被験者を対象とした試験 10
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1　1603 試験 13
2.7.4.1.2.2　1801 試験及び 1803 試験 14
2.7.4.1.2.3　安全性統合データセット 14
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 15
2.7.4.1.3.1　1603 試験 15
2.7.4.1.3.2　1801 試験及び 1803 試験 15
2.7.4.1.3.3　安全性統合データセット 15
2.7.4.2　有害事象 16
2.7.4.2.1　有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1　よく見られた有害事象 28
2.7.4.2.1.2　死亡 41
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 41
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 47
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 69
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 79
2.7.4.2.3　gMG 被験者におけるエフガルチギモド IV の補足安全性情報 85
2.7.4.3　臨床検査値の評価 86
2.7.4.3.1　1603 試験 86
2.7.4.3.2　1801 試験及び 1803 試験 86
2.7.4.3.3　安全性統合データセット 90
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 91
2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体的診察 92
2.7.4.4.1.1　1603 試験 92
2.7.4.4.1.2　1801 試験及び 1803 試験 92
2.7.4.4.1.3　安全性統合データセット 92
2.7.4.4.2　心電図 92
2.7.4.4.2.1　1603 試験 92
2.7.4.4.2.2　1801 試験及び 1803 試験 93
2.7.4.4.2.3　安全性統合データセット 95
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 96
2.7.4.5.1　内因性要因 96
2.7.4.5.1.1　年齢 96
2.7.4.5.1.2　性別 98
2.7.4.5.1.3　人種 99

2.7.4.5.1.4　民族 99
2.7.4.5.1.5　体重 99
2.7.4.5.1.6　肝機能障害及び腎機能障害 100
2.7.4.5.1.7　免疫原性 102
2.7.4.5.2　外因性要因 102
2.7.4.5.2.1　地理的地域 103
2.7.4.5.3　薬物相互作用 104
2.7.4.5.3.1　併用 ITP 治療 104
2.7.4.5.3.2　ワクチン接種 104
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 105
2.7.4.5.5　過量投与 105
2.7.4.5.6　薬物乱用 105
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 106
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 106
2.7.4.5.9　日本人集団 106
2.7.4.5.9.1　曝露状況 106
2.7.4.5.9.2　人口統計学的特性及びその他の特性 108
2.7.4.5.9.3　有害事象 108
2.7.4.5.9.4　臨床検査値及び心電図検査 112
2.7.4.5.9.5　まとめ 113
2.7.4.6　市販後データ 113
2.7.4.7　参考文献 114
2.7.4.8　付録 115
2.7.4.8.1　付録 1：安全性評価に用いた臨床試験の概要 115
2.7.4.8.2　付録 2：臨床検査評価項目 117
2.7.4.8.3　付録 3：ベースラインの併用 ITP 治療別の感染症（AESI） 118
2.7.4.8.4　付録 4：併用 ITP 治療の種類別の感染症（AESI） 120
2.7.4.8.5　付録 5：内因性要因別部分集団解析の概要 122
2.7.4.8.6　付録 6：日本人／外国人別解析結果 123
2.7.4.8.7　付録 7：全ての試験の重篤な有害事象一覧 138

表目次

表 2.7.4-1　新規発症、持続性又は慢性 ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の安全性データを収集した試験 10
表 2.7.4-2　Pooling Block：治験薬投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間の 12 週間隔ごとの被験者数（SAF） 15
表 2.7.4-3　1603 試験：有害事象の概要（二重盲検比較期）（SAF） 19
表 2.7.4-4　1603 試験：有害事象の概要（非盲検投与期）（非盲検投与期に移行した被験者） 20
表 2.7.4-5　1801 試験及び 1803 試験：有害事象の概要（SAF） 22
表 2.7.4-6　Pooling Block：有害事象の概要（SAF） 25

表 2.7.4-7　Pooling Block：有害事象の概要（12 週間隔）（SAF）.....26
表 2.7.4-8　1603 試験：全ての有害事象（二重盲検比較期）（SAF）.....28
表 2.7.4-9　1603 試験：全ての有害事象（非盲検投与期）（非盲検投与期に移行した被験者）.....30
表 2.7.4-10　1801 試験及び 1803 試験：発現割合の高かった（1801 試験のいずれかの投与群及び／又は 1803 試験の Total 群で 5%以上）有害事象（SAF）.....32
表 2.7.4-11　Pooling Block：発現割合の高かった（全エフガルチギモド群で 5%以上）有害事象（SAF）.....34
表 2.7.4-12　Pooling Block：発現割合の高かった（全エフガルチギモド群のいずれかの期間で 2%以上）有害事象（12 週間隔）（SAF）.....36
表 2.7.4-13　1801 試験及び 1803 試験：重篤な有害事象（SAF）.....43
表 2.7.4-14　Pooling Block：重篤な有害事象（SAF）.....46
表 2.7.4-15　1801 試験及び 1803 試験：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）.....49
表 2.7.4-16　Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）.....52
表 2.7.4-17　Pooling Block：エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象（SAF）.....54
表 2.7.4-18　Pooling Block：感染症（AESI）（SAF）.....57
表 2.7.4-19　Pooling Block：最低 IgG 濃度カテゴリー別の感染症（AESI）（SAF）.....58
表 2.7.4-20　1801 試験：ベースラインの併用 ITP 治療の有無別の感染症（AESI）（SAF）..60
表 2.7.4-21　1801 試験：ベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療の種類別の感染症（AESI）（SAF）.....62
表 2.7.4-22　Pooling Block：COVID-19 関連有害事象（SAF）.....65
表 2.7.4-23　Pooling Block：出血（AESI）（SAF）.....67
表 2.7.4-24　Pooling Block：IRR（SAF）.....69
表 2.7.4-25　1801 試験でいずれかの投与群の被験者で 5%以上発現し、プラセボ群よりエフガルチギモド群で 2%以上多く発現した有害事象（SAF）.....70
表 2.7.4-26　Pooling Block：無力症の有害事象.....73
表 2.7.4-27　Pooling Block：高血圧の有害事象.....78
表 2.7.4-28　死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、及び妊娠の叙述.....80
表 2.7.4-29　1801 試験及び 1803 試験：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（SAF）.....88
表 2.7.4-30　Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（SAF）.....91
表 2.7.4-31　1801 試験及び 1803 試験：心電図パラメータ異常（SAF）.....94
表 2.7.4-32　Pooling Block：心電図パラメータ異常（SAF）.....95
表 2.7.4-33　1801 試験：治験薬投与状況（日本人／外国人別）（SAF）.....106
表 2.7.4-34　1803 試験：治験薬投与状況（日本人／外国人別）（SAF）.....107
表 2.7.4-35　1801 試験：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）.....109
表 2.7.4-36　1803 試験：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）.....110
表 2.7.4-37　一次性免疫性血小板減少症の適応を裏付ける臨床試験の概要.....115
表 2.7.4-38　臨床検査値の評価.....117
表 2.7.4-39　Pooling Block：ベースラインの併用 ITP 治療の有無別の感染症（AESI）（SAF）.....118
表 2.7.4-40　Pooling Block：ベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療の種類別の感染症（AESI）（SAF）.....120

表 2.7.4-41　Pooling Block：内因性要因（人口統計学的特性及びその他の疾患特性）別部分集団解析の参照元資料番号のまとめ（SAF）.....122
表 2.7.4-42　1801 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....123
表 2.7.4-43　1803 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）.....129
表 2.7.4-44　1801 試験：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF）.....136
表 2.7.4-45　1803 試験：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF）.....136
表 2.7.4-46　重篤な有害事象一覧（1907 試験）（SAF）.....138
表 2.7.4-47　重篤な有害事象一覧（1603 試験）（SAF）.....138
表 2.7.4-48　重篤な有害事象一覧（1801 試験）（SAF）.....139
表 2.7.4-49　重篤な有害事象一覧（1803 試験）（SAF）.....140
表 2.7.4-50　重篤な有害事象一覧（1705 試験）（SAF）.....141
表 2.7.4-51　重篤な有害事象一覧（2001 試験）（SAF）.....144

図目次

図 2.7.4-1　エフガルチギモド IV 投与を受けた全ての ITP 被験者を含む Pooling Block.....13

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）
ADA	antidrug antibody(ies)	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	有害事象共通用語基準
ECG	electrocardiogram	心電図
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Fc	crystallizable fragment	結晶性断片
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IA	interim analysis	中間解析
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISI	integrated summary of immunogenicity	—
ISS	integrated summary of safety	—
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IV	intravenous(ly)	静脈内
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PB	pooling block	—
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PI	principal investigator	治験責任医師
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
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
PYFU	patient-years of follow-up	観察被験者・年
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
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	—

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
TPO-RA	thrombopoietin receptor agonist	トロンボポエチン受容体作動薬
vs	versus	対
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義

用語	定義
AESI	ARGX-113-1801 試験及び ARGX-113-1803 試験（以降、本文中は試験名の ARGX-113-を省略）では、以下の 2 種類の AESI を定義した。 ● 出血性事象：出血は基礎疾患（一次性 ITP）と関連する臨床症状である。治験担当医師が出血性事象であると判断した有害事象を AESI と定義した ● 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に分類される PT に該当する有害事象：エフガルチギモドが IgG を減少させる
日本人被験者	以下の基準を全て満たす者： ● 両親及び祖父母（4 人全員）が日本人である ● 日本の国籍を有する ● 日本生まれである ● 海外で居住した期間の合計が 10 年を超えない ● 現在日本に居住している

疾患名について

本薬の有効性及び安全性は一次性免疫性血小板減少症（一次性 ITP）患者において示されたが、本薬の効能又は効果における疾患名は、厚生労働大臣が指定する難病（指定難病 63、特発性血小板減少性紫斑病）に従い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とする。

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、一次性免疫性血小板減少症（ITP）を適応とするエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「エフガルチギモド」）の静脈内投与用製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）である。エフガルチギモド（ARGX-113）は抗体フラグメントであり、病原性免疫グロブリン G（IgG）自己抗体が介在する ITP などの重度の自己免疫疾患の治療を目的に開発中のファーストインクラスの胎児性 Fc 受容体（FcRn）アンタゴニストである。エフガルチギモドは、FcRn を遮断することにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018）。

一次性 ITP は、主に病原性 IgG 自己抗体が介在する後天性の自己免疫疾患である。血小板減少をきたす他の原因がなく、循環血小板数が低い（100×10^9/L 未満）ことを特徴とする。重度の血小板減少をきたす一次性 ITP では、出血及び紫斑を伴うことも少なくない（Rodeghiero, 2009）。

一次性 ITP の主な治療目標は、血小板数を正常化させるというよりも、出血を予防しうる安全な血小板数を達成し、その効果を持続させることである（Rodeghiero, 2009; Neunert, 2019; Provan, 2019）。

一次性 ITP の既存治療の多くは、効果が持続しない、又は重度の副作用を伴うことから（Ghanima, 2021）、依然として安全かつ有効な治療へのアンメットメディカルニーズが存在する。エフガルチギモドは、一次性 ITP 患者に対する新たな治療選択肢となる。

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（gMG）を効能・効果として、日本、米国及び欧州を含む国・地域で承認を取得済みである。本申請で必要な gMG を適応とするエフガルチギモド IV のデータについては、gMG を効能又は効果として承認されたウィフガート点滴静注 400mg の申請資料概要（以降、「gMG IV CTD」）を引用する。各地域の詳細な情報については、モジュール 1 を参照のこと。

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　一次性免疫性血小板減少症患者の安全性評価のための臨床試験

既存の ITP 治療で効果が不十分であった成人一次性 ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床開発プログラムは、ITP 被験者、gMG 被験者、及び健康被験者を対象としてエフガルチギモドを単剤で投与し評価した試験で構成される（2.5.1.5）。一次性 ITP 患者及び gMG 患者に対するエフガルチギモド IV の安全性評価に用いた臨床試験の概要を付録 1 表 2.7.4-37 に示す。

本文書では一次性 ITP 被験者を対象とした以下の試験の安全性評価を中心に記載する：

- 1603 試験（第 2 相試験、完了）
- 1801 試験（第 3 相試験、完了）
- 1803 試験（第 3 相、1801 試験の非盲検継続投与試験、実施中）。1803 試験の中間解析（IA）を実施し本文書に提示する。IA には、エフガルチギモド IV 投与を受けた全ての被験者のデータが含まれる（データカットオフ日：2022 年 9 月 28 日）。

- Pooling block（PB）には 1801 試験及び 1803 試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた全ての一次性 ITP 被験者が含まれる。

これらのデータは、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の連続投与（週 1 回又は 2 週に 1 回投与を最大 699 日間；2.7.4.1.2.3）による長期安全性データを提供する。これらの試験及び PB に関する詳細は 2.7.4.1.1.3 に記載する。本文書は、特に記載のない限り ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV データの概要を示す。

安全性プロファイルは、gMG 被験者を対象にエフガルチギモド IV（10 mg/kg）を 4 週間サイクル（週 1 回 3 週間、計 4 回投与を行い、その後、次の再治療サイクルまでは投与を行わない）で投与した下記の試験の長期曝露に関する補助的データにより裏付けられる：

- 1602 試験（第 2 相試験、完了）
- 1704 試験（第 3 相試験、完了）
- 1705 試験（非盲検継続投与試験、実施中、IA4 のデータカットオフ日：2022 年 1 月 31 日）
- 2001 試験（第 3 相試験、完了、本試験にはエフガルチギモド PH20 SC 群も含まれ、PK/PD モデリングに使用された；2.7.2 を参照）

gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の長期安全性評価は、1602 試験、1704 試験及び 1705 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与を受けた全ての gMG 被験者のデータの pooling（以下、gMG IV PB）に基づいて行った。gMG IV PB によると、被験者はエフガルチギモド IV 投与を最大 19 サイクル受けた。gMG IV PB の全エフガルチギモド群（1602 試験、1704 試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた全ての被験者、及び 1704 試験でプラセボ投与後に 1705 試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた全ての被験者）の治験薬投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間の中央値（最小値, 最大値）は、664.5（42, 1080）日であった（5.3.5.3, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.5）。

本文書では、エフガルチギモド IV 投与を受けた gMG 被験者の重要な安全性データの概要及びリンクを 2.7.4.2.3 に示す。gMG 被験者でのエフガルチギモド IV 試験データの参照情報は、ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の安全性評価に重要と考えられる場合に記載する。

gMG IV PB の安全性データを 5.3.5.3, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 3 に示した。1602 試験及び 1704 試験のデータは、gMG IV CTD 2.7.4 を参照のこと。1705 試験及び 2001 試験のデータは、2.7.6.5 及び 2.7.6.6 にそれぞれ示した。個々の臨床試験の結果は各治験総括報告書を参照のこと。各治験総括報告書へのリンクを付録 1 表 2.7.4-37 に示す。

エフガルチギモド IV に関する臨床上の安全性情報は、健康被験者を対象とした下記の第 1 相試験からも得られている（gMG IV CTD に概要を記載）：

- 完了した 2 試験：gMG IV CTD 2.7.4 に概要を記載
  - 1501 試験
  - 1702 試験
- 1907 試験（完了、本試験にはエフガルチギモド PH20 SC 群も含まれる；2.7.6.1）

各試験結果の詳細は、それぞれの CSR に記載している。各 CSR へのリンクを付録 1 表 2.7.4-37 に示す。

健康被験者を対象としたこれらの試験では、エフガルチギモド IV の複数の投与方法を評価し、ITP 被験者を対象とした 1801 試験及び 1803 試験でのエフガルチギモド IV の投与方法を選択する際に参考とした（2.7.2.3.8 参照）。いずれの試験でも死亡は報告されておらず、安全性に関する懸念も認められなかった。健康被験者を対象としたこれらの完了した試験の安全性データは gMG IV CTD として提出済みであり、gMG IV CTD のデータカットオフ日以降にエフガルチギモド IV の第 1 相試験の追加データは得られていないため、本文書では健康被験者のエフガルチギモド IV の安全性については記載しない。

2.7.4.1.1.2　安全性評価法

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、治験薬の投与中止の有無、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。エフガルチギモドの最終投与から IgG 濃度がベースラインに戻る（ベースラインからの低下率 10%未満となる）まで約 7 週間かかることを考慮すると、治験薬の初回投与以降から最終投与後 60 日以内に発現した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

特に記載のない限り、本文書に示された有害事象はいずれも治験薬投与下に発現したものであり、有害事象は PT で示した。

本文書の ITP 被験者を対象とした試験の有害事象の集計表は、被験者数、フォローアップ期間及び報告された事象数を考慮し、必要に応じて 5%又は 2%のカットオフ値を用いて、若しくはカットオフ値を用いずに有害事象を記述する。カットオフ値を用いた場合でも、四捨五入した値ではなく実際の値に基づいて有害事象（PT）を選択した。

1801 試験及び 1803 試験の有害事象の Grade（重症度）は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準（CTCAE）Version 5.0 に従い治験担当医師が評価した。1603 試験では、CTCAE Version 4.03 を用いた。有害事象の転帰及び CTCAE の Grade は全て「worst reported」として表示した。死亡はそれ自体を有害事象とはみなさず、重篤な有害事象の「致死的」転帰とみなした。

臨床検査値、心電図、バイタルサインの異常は「worst case」又は「most severe」として表示した。worst case、worst reported 及び most severe は、各被験者で認められた最も異常な値である。治験担当医師の医学的及び科学的判断により臨床的に意味があると考えられた（すなわち、基礎疾患の進行と関連性がない）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査；付録 2 表 2.7.4-38）及びその他の安全性評価（心電図、バイタルサインサイン等）の異常は、有害事象として報告することとした。これにはベースラインからの悪化も含まれる。

安全性データの統合解析の詳細は ISS SAP version 2.0 に記載した（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS SAP v2.0）。統合解析の解析結果は 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した。

免疫原性（エフガルチギモドに対する抗体）に関する統合解析の解析結果は ISI（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI）に記載した。

2.7.4.1.1.3　ITP 被験者を対象とした試験

2.7.4.1.1.3.1　1603 試験、1801 試験、及び 1803 試験

ITP 被験者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

詳細は各 CSR に記載している。

- 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR
- 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR
  さらに、1801 試験でエフガルチギモド IV 又はプラセボの投与を受けた全ての ITP 被験者のデータの部分集団解析を実施した（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 2）。
- 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR

表 2.7.4-1　新規発症、持続性又は慢性 ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の安全性データを収集した試験

	ARGX-113-1603 試験	ARGX-113-1801 試験	ARGX-113-1803 試験
試験相	第 2 相	第 3 相	第 3 相
状況	完了	完了	実施中
デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照とそれに続く非盲検投与期	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	1801 試験の非盲検継続投与
試験期間	main study（二重盲検比較期）及び延長フォローアップ期間：2 週間のスクリーニング期間、3 週間の治験薬投与期間、最長 21 週間までのフォローアップ期間 非盲検投与期：被験者が同意説明文書に署名した時点から最長 1 年間	2 週間のスクリーニング期間、24 週間の治験薬投与期間、1 週間の投与終了期間、4 週間のフォローアップ期間を含めた 31 週間	最長 4 年間（52 週間の治験薬投与期間、52 週間ごとに 3 回まで延長可能）及び 8 週間のフォローアップ期間
治験薬の用法・用量	main study（二重盲検比較期）：エフガルチギモド IV（5 mg/kg 又は 10 mg/kg）又はプラセボを週 1 回計 4 回投与＋標準治療 非盲検投与期：エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与＋標準治療	Visit 1～4 はエフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回投与、Visit 5～16 は週 1 回又は 2 週に 1 回投与、Visit 17～24 は Visit 16 での投与頻度（週 1 回か 2 週に 1 回）で投与	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回投与 治験実施計画書で規定した血小板数に基づく基準に従い、週 1 回から 2 週に 1 回へのエフガルチギモドの投与頻度の変更は Visit 1（ベースライン）から行ってもよい
安全性解析対象集団の定義	治験薬を 1 回以上又は 1 回分の投与の一部を受けた全ての被験者	治験薬を 1 回以上又は 1 回分の投与の一部を受けた全てのランダム化された被験者	エフガルチギモドを 1 回以上又は 1 回分の投与の一部を受けた全ての被験者
解析対象被験者	被験者数： ・Total：38 ・エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 ・エフガルチギモド 10 mg/kg 群：13 ・プラセボ群：12	被験者数： ・Total：131 ・エフガルチギモド群：86（日本人 5） ・プラセボ群：45（日本人 3）	被験者数：101（日本人 5）

	ARGX-113-1603 試験	ARGX-113-1801 試験	ARGX-113-1803 試験
対象集団	ASH2011 基準に基づき ITP の診断を受け、スクリーニング前 4 週間以内に大出血がない成人被験者	ランダム化の 3 ヵ月以上前に、持続性又は慢性 ITP の診断を受けたことが以下のいずれかにより確認された成人被験者： ・確定診断書 ・一次性 ITP 治療に反応した（TPO-RA 以外）	1801 試験で 24 週間のランダム化試験期間を完了した被験者
スクリーニング／ベースラインの平均血小板数	30×10^9/L 未満（スクリーニング期間中に 1 日以上間隔をおいた 2 回の測定で 35×10^9/L を超えたことがない）	以下の 2 回の平均血小板数が 30×10^9/L 未満： ・スクリーニング期間中の血小板数 ・ランダム化した日の投与前の血小板数	該当せず
ITP 治療歴	ASH 及び IWG のガイドラインに基づく ITP の標準治療をスクリーニング前 4 週間以上、一定の用量と投与頻度で受けている	過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがあり、かつ以下のいずれかに該当する ・治験実施計画書で規定された併用 ITP 治療を 1 種類以上、ランダム化の 4 週間以上前から一定の用量及び投与頻度で受けている ・併用 ITP 治療を実施中でない場合、過去に ITP 治療を 2 種類以上受けたことがある	該当せず
MedDRA バージョン	19.1	24.1	24.1
CTCAE バージョン	4.03	5.0	5.0
有害事象の CTCAE Grade	Grade 1～5	Grade 1～5	Grade 1～5
有害事象の因果関係	・関連あり：related 又は missing ・関連なし：Not treatment-related	・関連あり：related 又は missing ・関連なし：Not treatment-related	・関連あり：related 又は missing ・関連なし：Not treatment-related
TEAE の定義	main study（二重盲検比較期）：二重盲検比較期の治験薬初回投与以降、非盲検投与期の治験薬投与開始までに発現した、又は重症度の悪化が見られた有害事象 非盲検投与期：非盲検投与期の治験薬初回投与以降に発現した、又は重症度の悪化が見られた有害事象	治験薬の初回投与以降に発現した有害事象	非盲検継続投与試験の治験薬初回投与以降、治験薬の最終投与後 60 日までに発現した有害事象
特に注目すべき有害事象（AESI）	治験実施計画書や統計解析計画書で AESI を規定していない	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」分類される有害事象 症例報告書で「出血性事象」と報告された有害事象	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」分類される有害事象 症例報告書で「出血性事象」と報告された有害事象
臨床検査測定単位	SI	SI	SI

	ARGX-113-1603 試験	ARGX-113-1801 試験	ARGX-113-1803 試験
バイタルサインパラメータ	・脈拍数（bpm） ・仰臥位収縮期／拡張期血圧（mmHg） ・体温（°C）	・脈拍数（bpm） ・仰臥位収縮期／拡張期血圧（mmHg） ・体温（°C）	・脈拍数（bpm） ・仰臥位収縮期／拡張期血圧（mmHg） ・体温（°C）
心電図パラメータ	・心拍数（bpm） ・QT 間隔（ms） ・QTcF（ms） ・RR 間隔（ms）	・心拍数（bpm） ・QRS 間隔（ms） ・PR 間隔（ms） ・QT 間隔（ms） ・QTcF（ms） ・QTcB（ms） ・RR 間隔（ms）	・心拍数（bpm） ・QRS 間隔（ms） ・PR 間隔（ms） ・QT 間隔（ms） ・QTcF（ms） ・QTcB（ms） ・RR 間隔（ms）
QTcF 間隔及び QTcB 間隔延長カテゴリー	・450 ms 未満（正常） ・450 ms 以上～480 ms 未満 ・480 ms 以上～500 ms 未満 ・500 ms 以上	・450 ms 未満（正常） ・450 ms 以上～480 ms 未満 ・480 ms 以上～500 ms 未満 ・500 ms 以上	・450 ms 未満（正常） ・450 ms 以上～480 ms 未満 ・480 ms 以上～500 ms 未満 ・500 ms 以上
ベースラインからの QTcF 間隔及び QTcB 間隔の変化量カテゴリー	・30 ms 以下（正常） ・30 ms 超～60 ms 以下 ・60 ms 超	・30 ms 以下（正常） ・30 ms 超～60 ms 以下 ・60 ms 超	・30 ms 以下（正常） ・30 ms 超～60 ms 以下 ・60 ms 超
infusion-related reaction（IRR）の解析	なし	あり	あり
エフガルチギモドに対する免疫原性評価 [a]	ADA	ADA	ADA

Sources: 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR; 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR
ADA=抗薬物抗体；ASH=米国血液学会；CTCAE=有害事象共通用語基準；ITP=免疫性血小板減少症；IV=静脈内；IWG=国際ワーキンググループ；MedDRA=国際医薬用語集； SOC=器官別大分類；SI=国際単位系；TPO-RA=トロンボポエチン受容体作動薬
[a] 1801 試験及び 1803 試験では、エフガルチギモドに対する ADA 用検体を 3 段階アプローチ（すなわち、スクリーニング、確認及び滴定）により分析した。ADA 陽性と確認された検体は中和抗体分析を行った。

2.7.4.1.1.3.2　ITP 被験者を対象とした試験データの統合解析

ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV 治療を支持するデータを提示するため ITP PB に基づき評価した（2.7.4.1.1.1 参照）。PB には、1801 試験及び 1803 試験でエフガルチギモド IV の投与を受けた全被験者の安全性データが含まれる。

統合解析を実施することで ITP 被験者のエフガルチギモド IV 投与の安全性データ量を最大化し、エフガルチギモド投与開始以降の長期の経時的安全性データの評価及び 3 ヵ月（12 週間）ごと（例、Week 1～12、13～24）の評価が可能となった。

以下の投与群別のデータを示す（図 2.7.4-1）：

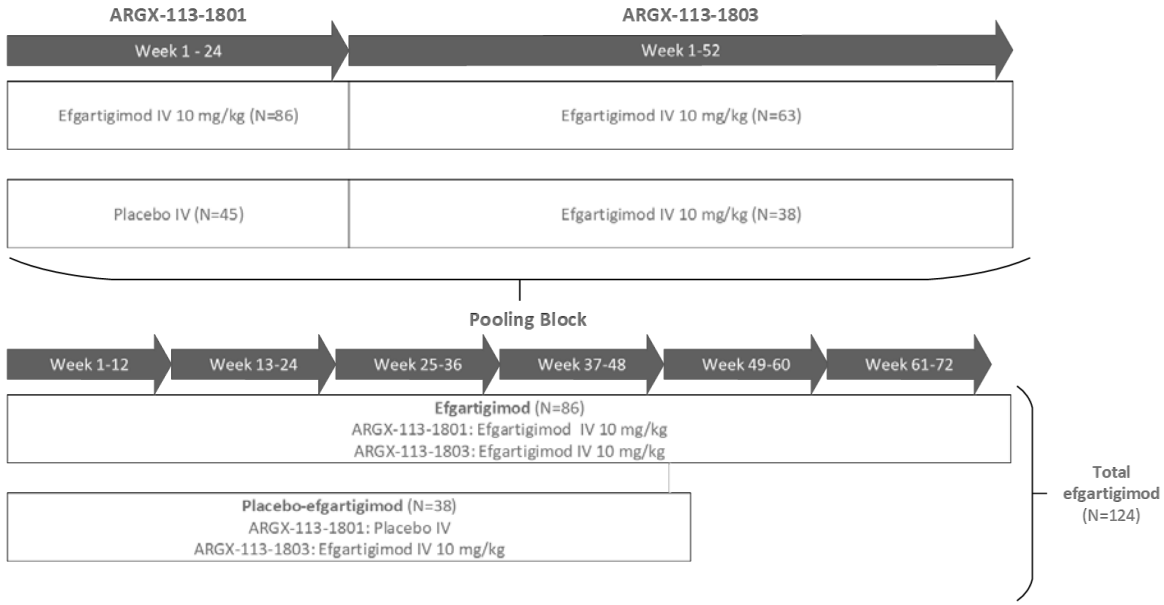
- エフガルチギモド群：1801 試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた被験者、及び 1801 試験の 24 週間のランダム化試験期間完了後に 1803 試験へ移行した場合は 1803 試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた被験者［エフガルチギモドーエフガルチギモド群（EFG-EFG 群）］
- プラセボーエフガルチギモド群：1801 試験でプラセボ投与を受けた後に 1803 試験でエフガルチギモド IV 投与を受けた被験者［プラセボーエフガルチギモド群（PBO-EFG 群）］

- 全エフガルチギモド群：エフガルチギモド IV 投与を受けた全ての被験者

PB には、エフガルチギモド IV 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ほうまでの全ての安全性データが含まれる。

特に記載のない限り、本文書では全エフガルチギモド群の安全性データを提示する。

図 2.7.4-1　エフガルチギモド IV 投与を受けた全ての ITP 被験者を含む Pooling Block



ITP=immune thrombocytopenia; IV=intravenous(ly); N=number of participants in the treatment group

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　1603 試験

1603 試験のプラセボ対照の main study（二重盲検比較期）では、38 名の被験者がランダム化され（1:1:1 の比率）、治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち、13 名がエフガルチギモド 5 mg/kg 群、13 名がエフガルチギモド 10 mg/kg 群、12 名がプラセボ群であった。全体で 35 名（92.1%）が 3 週間の治験薬投与期（エフガルチギモドを週 1 回 3 週間、計 4 回投与）と 2 週間以上のフォローアップ期間を完了し、32 名（84.2%）は Visit 16 までの二重盲検比較期を完了した。

計 12 名の被験者［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 2 名（15.4%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 6 名（46.2%）、及びプラセボ群 4 名（33.3%）］が非盲検投与期の Cycle 1 に移行し、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた（週 1 回 3 週間、計 4 回投与、表 2.7.4-1）。3 名（7.9%）の被験者（各群 1 名）が非盲検投与期の Cycle 2 に移行し、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 1 名（2.6%）が Cycle 3 に移行した。

1603 試験の被験者の内訳及び全般的な曝露状況に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 10.1 及び 12.1 をそれぞれ参照のこと。

2.7.4.1.2.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験では、131 名の被験者が組み入れられ、エフガルチギモド（10 mg/kg）群に 86 名、プラセボ群に 45 名と、2:1 の比率でランダム化された。

96 名（73.3%）の被験者［エフガルチギモド群 64 名（74.4%）及びプラセボ群 32 名（71.1%）］が二重盲検プラセボ対照の 24 週間の治験薬投与期を完了し、106 名（80.9%）［エフガルチギモド群 67 名（77.9%）及びプラセボ群 39 名（86.7%）］が試験を完了した。治験薬投与を早期中止した理由で最も多かったのは、効果不十分［エフガルチギモド群 8 名（9.3%）及びプラセボ群 5 名（11.1%）（以下同順）］及び同意撤回［10 名（11.6%）及び 3 名（6.7%）］であった。計 4 名（3.1%）の被験者が有害事象を主たる中止理由として治験薬の投与を中止した。1 名の被験者が妊娠により中止した。この被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。

1801 試験を完了した被験者のうち、（1801 試験の）エフガルチギモド群の 63 名（94.0%）及び（1801 試験の）プラセボ群の 38 名（97.4%）の被験者が 1803 試験に移行し、1803 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を週 1 回又は 2 週に 1 回受けた。

1803 試験では、IA1 の臨床データカットオフ日（2022 年 9 月 28 日）時点で、4 名（4.0%）が試験を完了し、46 名（45.5%）が試験実施中で、51 名（50.5%）が試験を中止した。エフガルチギモドの投与中止の理由で多かったのは、効果不十分が 26 名（25.7%）及び同意撤回が 18 名（17.8%）であった。

1801 試験と 1803 試験を統合した全般的な曝露状況を、2.7.4.1.2.3 の PB の全エフガルチギモド群について示す。

1801 試験の被験者の内訳及び曝露に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 10.1 及び 10.6.1 を参照。1803 試験の被験者の内訳及び曝露に関する詳細は、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 10.1 及び 10.6.1 を参照。

2.7.4.1.2.3　安全性統合データセット

計 124 名の被験者がエフガルチギモド IV の投与を 1 回以上受けた（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.3）。全エフガルチギモド群で、エフガルチギモド投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 34.0（2, 95）回であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.4.2.1）。2 週に 1 回投与を行った部分集団別の累積投与期間の要約については、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.4.2.2 を参照。

全エフガルチギモド群のエフガルチギモド IV の投与期間の中央値（最小値, 最大値）は、253.0（22, 699）日（約 36 週間）、エフガルチギモド IV の投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間の中央値（最小値, 最大値）は 309.0（22, 699）日（約 44 週間）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.3）。エフガルチギモド IV の投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間が 12 週間以上であった被験者は 110 名（88.7%）、24 週間以上は 92 名（74.2%）、48 週間以上は 57 名（46.0%）、72 週間以上は 22 名（17.7%）、96 週間以上は 2 名（1.6%）で（表 2.7.4-2）、総観察期間は 105.2 PYFU（patient-years of follow-up）であった。安全性解析対象被験者数は経時的に減少していることから、本文書に示した 12 週間隔の解析は慎重に解釈すべきである。

被験者の内訳を以下の部分集団ごとに 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した：Visit 別（Table 14.1.1.2.2）及び部分集団ごとの治験薬投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間別（日数）（Table 14.1.1.2.4）。

エフガルチギモド投与に対する被験者のコンプライアンスは高く、1803 試験で 24 週までのコンプライアンスの平均値（標準偏差）は 92.14%（11.049）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.4.2.1）。

表 2.7.4-2　Pooling Block：治験薬投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間の 12 週間隔ごとの被験者数（SAF）

Treatment and follow-up duration	Total efgartigimod (N=124)	
	n (%)	Cn (%)
Week 1-12	14 (11.3)	124 (100)
Week 13-24	18 (14.5)	110 (88.7)
Week 25-36	19 (15.3)	92 (74.2)
Week 37-48	16 (12.9)	73 (58.9)
Week 49-60	13 (10.5)	57 (46.0)
Week 61-72	22 (17.7)	44 (35.5)
Week 73-84	11 (8.9)	22 (17.7)
Week 85-96	9 (7.3)	11 (8.9)
Week 97-108	2 (1.6)	2 (1.6)

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.5
Cn=cumulative number of participants with treatment and follow-up duration reaching the start of the 12-week period; ISS=integrated summary of safety; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with treatment and follow-up duration reaching the start of the 12-week period

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　1603 試験

1603 試験では、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。1603 試験の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び ITP 治療歴については 2.7.3.2.3.1 に示した。

2.7.4.1.3.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 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。1801 試験及び 1803 試験の人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び ITP 治療歴については 2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.2.2.1 に示した。

2.7.4.1.3.3　安全性統合データセット

人口統計学的特性

PB には 1801 試験及び／又は 1803 試験でエフガルチギモドを 1 回以上投与された被験者が含まれた。1801 試験では複数の地域から被験者が組み入れられた（2.7.3.2.1.1）。EFG-EFG 群の被験者は 1801 試験の人口統計学的特性を用いたのに対し、PBO-EFG 群の被験者は、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, SAP v2.0 に記載したとおり、1803 試験の人口統計学的特性の一

部を用いた。PB の被験者の人口統計学的特性を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.1 に示す。

部分集団ごとの集計結果は以下のとおり 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した：年齢カテゴリー（Table 14.1.2.2.1.2）、人種（Table 14.1.2.2.1.3）、民族（Table 14.1.2.2.1.4）、地域（Table 14.1.2.2.1.5）、性別（Table 14.1.2.2.1.6）、脾臓摘出術の施行歴（Table 14.1.2.2.1.7）、ベースラインの併用 ITP 治療（Table 14.1.2.2.1.8）、ベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療（Table 14.1.2.2.1.9）、ベースラインの eGFR カテゴリー（Table 14.1.2.2.1.10）及びベースラインの体重カテゴリー（Table 14.1.2.2.1.11）。

ベースラインの疾患特性

PB でのベースラインの疾患特性は、EFG-EFG 群の被験者では 1801 試験のデータを用い、PBO-EFG 群の被験者は、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, SAP v2.0 に記載したとおり、1803 試験のベースラインの疾患特性を用いた。安全性解析対象集団の被験者のベースラインの疾患特性を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.1 に示す。

全エフガルチギモド群のベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は 18.5（0, 214）$\times 10^9$/L であった。

ほとんどの被験者（89.5%）が慢性 ITP の診断を受けていた。全被験者の診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 4.31（0.4, 54.1）年であった。

被験者の 37.9%で脾臓摘出術の施行歴が報告された。大部分（70.2%）の被験者は、3 種類以上の ITP 治療歴を有していた。

部分集団ごとの集計結果は以下のとおり 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した：年齢カテゴリー（Table 14.1.2.2.2.2）、人種（Table 14.1.2.2.2.3）、民族（Table 14.1.2.2.2.4）、地域（Table 14.1.2.2.2.5）、性別（Table 14.1.2.2.2.6）、脾臓摘出術の施行歴（Table 14.1.2.2.2.7）、ベースラインの併用 ITP 治療（Table 14.1.2.2.2.8）、ベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療（Table 14.1.2.2.2.9）、ベースラインの eGFR カテゴリー（Table 14.1.2.2.2.10）及びベースラインの体重カテゴリー（Table 14.1.2.2.2.11）。

2.7.4.2　有害事象

一次性 ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV 10 mg/kg の長期連続投与の忍容性は高く、良好な安全性プロファイルを示した。血小板数に基づく週 1 回又は 2 週に 1 回の投与はいずれも、臨床試験の安全性の結果から支持されている。週 1 回計 4 回投与から開始し、柔軟に対応できるよう、投与頻度は血小板数反応及び臨床評価に基づいて調節可能とした。ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の安全性プロファイルは、これまでに確立されたエフガルチギモド IV の安全性プロファイルと一致していた。

臨床試験での主な安全性結果は以下のとおりである。

死亡	エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた ITP 被験者 3 名の死亡が認められた。エフガルチギモド IV との因果関係はいずれも否定された。	2.7.4.2.1.2

重篤な有害事象	エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた ITP 被験者では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。	2.7.4.2.1.3
有害事象	1801 試験ではエフガルチギモド群とプラセボ群の間に、1 件以上の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象を発現した被験者の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。 1801 試験では、IRR の発現割合はエフガルチギモド群（11.6%）及びプラセボ群（11.1%）で同様であった。PB では、アナフィラキシー反応及び高度の過敏症は認められず、エフガルチギモドの投与中止に至った IRR も認められなかった。 エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回又は 2 週に 1 回の長期投与により、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。 PB の全エフガルチギモド群で、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた ITP 被験者のほとんどは、軽度又は中等度の有害事象を発現した。 PB の全エフガルチギモド群では、エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 5 名（4.0%）と少数であった。	2.7.4.2.1, 1801 試験及び 1803 試験 2.7.4.2.1, 1801 試験及び 1803 試験及び 2.7.4.2.1.5.1 2.7.4.2.1, 安全性統合データセット及び 2.7.4.2.1.1.3 2.7.4.2.1, 安全性統合データセット
AESI		
感染症	感染症の発現割合は、1801 試験ではエフガルチギモド群（29.1%）の方がプラセボ群（22.2%）よりも数値的に高かったが、エフガルチギモドのサイクル投与と比較して、週 1 回又は 2 週に 1 回の連続投与により感染症のリスクが高くなることはなかった。エフガルチギモドの長期連続投与（1803 試験）により、曝露期間で調整した感染症のリスクの増加は認められなかった。さらに、エフガルチギモドの長期連続投与により、サイクル投与と比較して感染症のリスクの増加は認められなかった。	2.7.4.2.1、2.7.4.2.1.4.4, 感染症および寄生虫症
出血性事象	ITP 患者では出血はよく見られる臨床症状であるため、AESI である出血の発現割合はいずれの投与群でも高かったが、1801 試験のエフガルチギモド群（70.9%）の方がプラセボ群（86.7%）及び 1803 試験の Total 群（EFG-EFG 群及び PBO-EFG 群、75.2%）より低かった。 PB の全エフガルチギモド群で観察された出血（AESI）の発現割合は経時的に減少した。 出血（AESI）の発現割合は、基礎疾患である ITP の臨床症状と一致していた。	2.7.4.2.1, 1801 試験及び 1803 試験、2.7.4.2.1, 安全性統合データセット、及び 2.7.4.2.1.4.4, 出血性事象
臨床検査評価	1801 試験では、エフガルチギモド群とプラセボ群の間に血液生化学検査及び血液学的検査に臨床的に意味のある差は認められなかった。 PB の全エフガルチギモド群では、血液生化学検査又は血液学的検査に臨床的に意味のある平均値のベースラインからの変化は認められなかった。	2.7.4.3
副作用	エフガルチギモド IV の投与を受けた ITP 被験者では新たな副作用は確認されなかった。	2.7.4.2.1.5.2

全ての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、安全性の叙述を作成した。重篤でない CTCAE Grade 3 以上の有害事象についても叙述を作成した。さらに、妊娠が認められた被験者についても叙述を作成した（2.7.4.1.2.2）。各被験者の安全性の叙述へのリンクを付した被験者別の一覧を表 2.7.4-28 に示す。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1)　1603 試験

main study（二重盲検比較期）及び非盲検投与期における投与群別の全ての有害事象の概要を表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 にそれぞれ示す。詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 12.2.1 を参照のこと。

1603 試験では、エフガルチギモド IV の安全性プロファイルは概して良好であった。死亡は報告されず、治験担当医師が治験薬と因果関係ありと判断した重篤な有害事象はなかった。

二重盲検比較期で有害事象が報告された被験者の割合はエフガルチギモド 10 mg/kg 群（84.6%）では、エフガルチギモド 5 mg/kg 群（69.2%）及びプラセボ群（58.3%）より高かったが、発現件数はエフガルチギモド 10 mg/kg 群（36 件）及び 5 mg/kg 群（39 件；表 2.7.4-3）で同様であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、3 名の被験者［エフガルチギモド 10 mg/kg 群 1 名（7.7%）、プラセボ群 2 名（16.7%）］に報告された。

38 名中 12 名の被験者が非盲検投与期に移行し、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与を受けた（表 2.7.4-1）。非盲検投与期では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡の報告はなかった。二重盲検比較期では、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 1 件の重篤な有害事象（PT：血小板減少症；CTCAE Grade 4）が報告された。本事象は、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係なしと判断され、被験者は治験薬の投与を中止した。被験者は疾患の進行のため試験を中止した（2.7.4.2.1.3.1）。試験中止に至ったその他の有害事象はなかった。非盲検投与期では、2 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれもエフガルチギモドとの因果関係はなしと判断された。

試験中に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象はなかった。

表 2.7.4-3　1603 試験：有害事象の概要（二重盲検比較期）（SAF）

	Efgartigimod 5 mg/kg (N=13)		Efgartigimod 10 mg/kg (N=13)		Placebo (N=12)		Total (N=38)	
	n (%)	m[a]	n (%)	m[a]	n (%)	m[a]	n (%)	m[a]
≥1 AE	9 (69.2)	39	11 (84.6)	36	7 (58.3)	20	27 (71.1)	95
≥1 SAE	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (2.6)	1
≥1 CTCAE grade ≥3 AE	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (2.6)	1
≥1 fatal AE	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 treatment-related AE according to the PI	0	0	1 (7.7)	1	2 (16.7)	5	3 (7.9)	6
≥1 treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE for which IMP/study was discontinued	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (2.6)	1
≥1 SAE for which IMP/study was discontinued	0	0	1 (7.7)	1	0	0	1 (2.6)	1
≥1 non-TEAE	1 (7.7)	2	2 (15.4)	3	2 (16.7)	3	5 (13.2)	8

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Tables 14.3.1.1a, 14.3.1.2a, 14.3.1.3a, 14.3.1.4, 14.3.1.6a, 14.3.1.8a, 14.3.1.9a, and 14.3.1.10a, and Listing 16.2.7.4
AE=adverse event; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; N=number of participants within each treatment arm; n=number of participants with the event (participants with multiple events within the same category are counted only once); PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: Participants who had multiple events within the same category were counted once within the treatment arm in that category. TEAEs were defined as AEs that started or worsened in severity on or after the date and time of the first double-blinded IMP infusion and before the date and time of the first open-label IMP infusion. Non-TEAEs were any AEs that started after the informed consent form had been signed and before the first administration of the IMP.
[a] Events were counted multiple times if the participant had any event multiple times.

表 2.7.4-4　1603 試験：有害事象の概要（非盲検投与期）（非盲検投与期に移行した被験者）

	Total (N=12)	
	n (%)	m[a]
≥1 AE	7 (58.3)	21
≥1 SAE	2 (16.7)	2
≥1 CTCAE grade ≥3 AE	1 (8.3)	1
≥1 fatal AE	0	0
≥1 treatment-related AE according to the PI	0	0
≥1 treatment-related SAE	0	0
≥1 AE for which IMP/study was discontinued	0	0
≥1 SAE for which IMP/study was discontinued	0	0

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Tables 14.3.1.1b, 14.3.1.6b, and 14.3.1.8b
AE=adverse events; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; N=number of participants; n=number of participants with the event (participants with multiple events within the same category are counted only once); PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Notes: Participants who had multiple events within the same category were counted once within the treatment group in that category. Data are presented by treatment arm as randomized in the main study; in the open-label treatment period, all participants received efgartigimod 10 mg/kg.
[a] Events were counted multiple times if the participant had any event multiple times.

(2)　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験について、投与群別の有害事象の概要を表 2.7.4-5 に示す。

1801 試験では、試験期間中に死亡は認められず、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象もなかった。

1 件以上の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、又は重篤な有害事象を発現した被験者の発現割合に関して、エフガルチギモド群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、若しくは試験中止に至った有害事象の発現割合は、エフガルチギモド群［それぞれ 12 名（14.0%）、4 名（4.7%）、3 名（3.5%）］及びプラセボ群［それぞれ 6 名（13.3%）、1 名（2.2%）、0 名］のいずれも低かった。

出血（AESI）の発現割合は、エフガルチギモド群（61 名、70.9%）の方が、プラセボ群（39 名、86.7%）より低かった。出血（AESI）の詳細は、2.7.4.2.1.4.4 出血性事象を参照。感染症（AESI）の発現割合は、エフガルチギモド群（25 名、29.1%）の方がプラセボ群（10 名、22.2%）より高かったが、エフガルチギモド IV の連続投与は、gMG の適応症で用いられているサイクル投与と比較して、感染症のリスクを増加させることはなかった（2.7.4.2.1.4.4 感染症および寄生虫症）。

1803 試験では、ITP 被験者に対するエフガルチギモド IV の安全性プロファイルは良好であった。1803 試験の Total 群では、エフガルチギモド IV の安全性プロファイルは、1801 試験のエフガルチギモド群と類似しており、エフガルチギモド IV の週 1 回又は 2 週に 1 回の長期投与では、さらなる安全性の懸念は確認されなかった。

ほとんどの被験者で報告された有害事象の重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。Total 群では、CTCAE Grade 3 以上の有害事象が 16 名（15.8%）の被験者で発現した。1803 試験

では COVID-19 の発現割合が高かったことを除けば、有害事象の種類と頻度は 1801 試験でエフガルチギモド IV を投与された被験者と類似していた。全体で、被験者の 92.1%が 1 件以上の有害事象を発現した。

死亡に至った有害事象は 3 名に認められたが、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（2.7.4.2.1.2）。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。非盲検継続投与試験でのエフガルチギモドの長期連続投与の安全性に関する詳細は、PB の考察を参照。

1801 試験及び 1803 試験の有害事象の概要は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2 を参照。

表 2.7.4-5　1801 試験及び 1803 試験：有害事象の概要（SAF）

	ARGX-113-1801						ARGX-113-1803								
	EFG (N=86)			PBO (N=45)			EFG-EFG (N=63)			PBO-EFG (N=38)			Total (N=101)		
	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU	n (%)	m	PYFU
≥1 AE	80 (93.0)	515	13.56	43 (95.6)	344	17.87	57 (90.5)	324	7.10	36 (94.7)	241	10.25	93 (92.1)	565	8.18
≥1 SAE	7 (8.1)	12	0.32	7 (15.6)	8	0.42	8 (12.7)	12	0.26	4 (10.5)	9	0.38	12 (11.9)	21	0.30
≥1 nonserious AE	80 (93.0)	503	13.24	43 (95.6)	336	17.45	56 (88.9)	312	6.84	36 (94.7)	232	9.87	92 (91.1)	544	7.87
≥1 CTCAE severity grade ≥3 AE	11 (12.8)	22	0.58	9 (20.0)	13	0.68	11 (17.5)	22	0.48	5 (13.2)	15	0.64	16 (15.8)	37	0.54
≥1 fatal AE	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0.02	2 (5.3)	2	0.09	3 (3.0)	3	0.04
≥1 treatment-related AE according to PI	15 (17.4)	30	0.79	10 (22.2)	18	0.94	7 (11.1)	8	0.18	4 (10.5)	10	0.43	11 (10.9)	18	0.26
≥1 procedure-related AE	3 (3.5)	4	0.11	2 (4.4)	4	0.21	2 (3.2)	7	0.15	1 (2.6)	1	0.04	3 (3.0)	8	0.12
≥1 treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to study discontinuation	3 (3.5)	3	0.08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to IMP discontinuation	4 (4.7)	4	0.11	1 (2.2)	1	0.05	1 (1.6)	1	0.02	0	0	0	1 (1.0)	1	0.01
≥1 AE leading to IMP interruption	12 (14.0)	13	0.34	6 (13.3)	9	0.47	16 (25.4)	25	0.55	5 (13.2)	7	0.30	21 (20.8)	32	0.46
≥1 AESI: bleeding[a]	61 (70.9)	277	7.29	39 (86.7)	237	12.31	43 (68.3)	154	3.38	33 (86.8)	139	5.91	76 (75.2)	293	4.24
≥1 AESI: infection[b]	25 (29.1)	37	0.97	10 (22.2)	12	0.62	22 (34.9)	40	0.88	12 (31.6)	13	0.55	34 (33.7)	53	0.77
≥1 infusion-related reaction[c]	10 (11.6)	15	0.39	5 (11.1)	5	0.26	7 (11.1)	11	0.24	0	0	0	7 (6.9)	11	0.16

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.1.1; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.3.1.1

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CRF=case report form; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG=efgartigimod; IA=interim analysis; IMP=investigational medicinal product; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same category are counted only once); PBO=placebo; PI=principal investigator; PYFU=event rate per patient-years of follow-up calculated as the number of events / sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=System Organ Class

[a] An AESI of bleeding was defined as any AE recorded as bleeding event in the CRF.
[b] An AESI of infection was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations.*
[c] Infusion-related reactions were defined as AEs in the MedDRA SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, or *Extravasation* (excluding implants) that occurred within 48 hours of an infusion, or within 2 days of the infusion if no AE start time was available.

(3)　安全性統合データセット

PB での有害事象の概要を表 2.7.4-6 に示す。12 週間隔の有害事象の概要を表 2.7.4-7 に示す。

安全性の結果から、全ての ITP 被験者でエフガルチギモド IV の連続投与は良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの被験者で認められた有害事象は軽度から中等度であった。投与期間がより長くても、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはなかった（表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-12）。安全性プロファイルは gMG 被験者で確立されたエフガルチギモド IV 10 mg/kg のサイクル投与の安全性プロファイルと一貫していた（2.7.4.2.3）。

全エフガルチギモド群の結果を以下に示す（表 2.7.4-6）：

- 1 件以上の有害事象が 118 名（95.2%）の被験者で報告された（2.7.4.2.1.1.3）
- 死亡に至った有害事象が 3 名（2.4%）の被験者に発現した。これらの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）
- 重篤な有害事象が 19 名（15.3%）の被験者に発現したが、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（2.7.4.2.1.3.3）
- ほとんどの被験者で認められた有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 26 名（21.0%）の被験者で報告された（2.7.4.2.1.4.1）
- エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象は 5 名（4.0%）の被験者に（2.7.4.2.1.4.2）、休薬に至った有害事象は 30 名（24.2%）の被験者に認められた（2.7.4.2.1.4.3）
- 出血（AESI）は 103 名（83.1%）、SOC の「感染症および寄生虫症」に分類された AESI は 51 名（41.1%）の被験者に認められた（2.7.4.2.1.4.4 出血性事象、感染症および寄生虫症）

全エフガルチギモド群では、1 件以上の有害事象又は出血（AESI）が認められた被験者の割合は、経時的に減少した（表 2.7.4-7）。

部分集団ごとの集計結果は以下のとおり 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した：同意取得時の年齢カテゴリー（Table 14.3.1.2.1.3）、人種（Table 14.3.1.2.1.4）、民族（Table 14.3.1.2.1.5）、地域（Table 14.3.1.2.1.6）、性別（Table 14.3.1.2.1.7）、ベースラインの eGFR カテゴリー（Table 14.3.1.2.1.8）及びベースラインの体重カテゴリー（Table 14.3.1.2.1.9）。

表 2.7.4-6　Pooling Block：有害事象の概要（SAF）

	Total efgartigimod (N=124)			
	n (%)	**m**	**100 × PYFU**	**95% CI[a]**
≥1 AE	118 (95.2)	1074	1020.9	89.8 - 98.2
≥1 SAE	19 (15.3)	30	28.5	9.5 - 22.9
≥1 CTCAE severity grade ≥3 AE	26 (21.0)	55	52.3	14.2 - 29.2
≥1 fatal AE	3 (2.4)	3	2.9	0.5 - 6.9
≥1 treatment-related AE according to PI	20 (16.1)	49	46.6	10.1 - 23.8
≥1 treatment-related SAE	0	0	0	0
≥1 AE leading to study discontinuation	3 (2.4)	3	2.9	0.5 - 6.9
≥1 AE leading to efgartigimod discontinuation	5 (4.0)	5	4.8	1.3 - 9.2
≥1 AE leading to efgartigimod interruption	30 (24.2)	45	42.8	17.0 - 32.7
≥1 AESI: bleeding[b]	103 (83.1)	566	538.0	75.3 - 89.2
≥1 AESI: infection[c]	51 (41.1)	90	85.5	32.4 - 50.3
≥1 infusion-related reaction[d]	12 (9.7)	27	25.7	5.1 - 16.3

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.1

100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at least 60 days after the last administration; AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CRF=case report form; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same category are counted only once); PI=principal investigator; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=System Organ Class

[a] 95% CI=Clopper-Pearson 95% CI on the percentage of participants with event

[b] An AESI of bleeding was defined as any AE recorded as a bleeding event in the CRF.

[c] An AESI of infection was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations.*

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

表 2.7.4-7　Pooling Block：有害事象の概要（12 週間隔）（SAF）

	Total efgartigimod															
	Week 1-12 (N=124)		Week 13-24 (N=110)		Week 25-36 (N=92)		Week 37-48 (N=73)		Week 49-60 (N=57)		Week 61-72 (N=44)		Week 73-84 (N=22)		Week 85-96 (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	104 (83.9)	458	76 (69.1)	234	60 (65.2)	188	38 (52.1)	102	29 (50.9)	55	15 (34.1)	31	4 (18.2)	6	0	0
≥1 SAE	4 (3.2)	7	5 (4.5)	6	6 (6.5)	7	3 (4.1)	4	3 (5.3)	3	1 (2.3)	3	0	0	0	0
≥1 CTCAE severity grade ≥3 AE	7 (5.6)	11	7 (6.4)	15	7 (7.6)	11	8 (11.0)	10	4 (7.0)	5	1 (2.3)	3	0	0	0	0
≥1 fatal AE	0	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
≥1 treatment-related AE according to PI	15 (12.1)	32	7 (6.4)	9	3 (3.3)	3	2 (2.7)	2	0	0	1 (2.3)	2	1 (4.5)	1	0	0
≥1 treatment-related SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to study discontinuation	0	0	2 (1.8)	2	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to efgartigimod discontinuation	2 (1.6)	2	2 (1.8)	2	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to efgartigimod interruption	10 (8.1)	10	6 (5.5)	8	11 (12.0)	13	7 (9.6)	9	3 (5.3)	3	1 (2.3)	1	1 (4.5)	1	0	0
≥1 AESI: bleeding[a]	77 (62.1)	253	58 (52.7)	131	41 (44.6)	97	26 (35.6)	56	12 (21.1)	13	8 (18.2)	13	1 (4.5)	3	0	0
≥1 AESI: infection[b]	21 (16.9)	26	14 (12.7)	19	17 (18.5)	21	11 (15.1)	13	5 (8.8)	5	4 (9.1)	5	1 (4.5)	1	0	0
≥1 infusion-related reaction[c]	10 (8.1)	10	4 (3.6)	7	3 (3.3)	7	1 (1.4)	1	0	0	1 (2.3)	1	1 (4.5)	1	0	0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.2

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; CRF=case report form; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group in the period; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same category are counted only once); PI=Principal Investigator; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=System Organ Class

[a] An AESI of bleeding was defined as any AE recorded as bleeding event in the CRF.

[b] An AESI of infection was defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations.*
[c] Infusion-related reactions were defined as AEs in the MedDRA SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, or *Extravasation* (excluding implants) that occurred within 48 hours of an infusion, or within 2 days of the infusion if no AE start time was available.

2.7.4.2.1.1　よく見られた有害事象

2.7.4.2.1.1.1　1603 試験

main study（二重盲検比較期）及び非盲検投与期に報告された有害事象の発現割合を SOC 及び PT 別に、表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9 にそれぞれ示した。二重盲検比較期で報告された全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象を 2.7.6.2,表 2.7.6.2-3 に示した。

1603 試験の二重盲検比較期で、出血が示唆される事象（例、点状出血、紫斑、斑状出血、及び血腫）は、プラセボ群よりエフガルチギモド 5 mg/kg 群及びエフガルチギモド 10 mg/kg 群でより多く報告された。

エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 3 名の被験者に報告された血腫を除き、いずれの投与群でも 3 名以上で報告された有害事象はなかった。

全体で 38 名中 12 名の被験者が非盲検投与期に移行した。非盲検投与期では、2 名（16.7%）に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、全ての有害事象は 1 名の被験者で報告された。

表 2.7.4-8　1603 試験：全ての有害事象（二重盲検比較期）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	**Efgartigimod 5 mg/kg (N=13) n (%) m**	**Efgartigimod 10 mg/kg (N=13) n (%) m**	**Placebo (N=12) n (%) m**	**Total (N=38) n (%) m**
Number of patients with ≥1 AE	9 (69.2) 39	11 (84.6) 36	7 (58.3) 20	27 (71.1) 95
血液およびリンパ系障害	1 (7.7) 2	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 3
貧血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
鉄欠乏性貧血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
血小板減少症	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
心臓障害	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
洞性徐脈	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
耳および迷路障害	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
耳閉	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
内分泌障害	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
クッシング様症状	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
胃腸障害	1 (7.7) 2	3 (23.1) 5	3 (25.0) 4	7 (18.4) 11
嘔吐	0	2 (15.4) 2	0	2 (5.3) 2
腹痛	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
水疱性出血性口峡炎	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
便秘	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
下痢	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
消化不良	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
口腔内出血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
悪心	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
口腔粘膜水疱形成	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
歯痛	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod 5 mg/kg (N=13) n (%) m	Efgartigimod 10 mg/kg (N=13) n (%) m	Placebo (N=12) n (%) m	Total (N=38) n (%) m
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4) 3	1 (7.7) 1	0	3 (7.9) 4
無力症	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
末梢性浮腫	1 (7.7) 2	0	0	1 (2.6) 2
発熱	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
肝胆道系障害	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
肝腫大	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
感染症および寄生虫症	2 (15.4) 4	2 (15.4) 3	0	4 (10.5) 7
膀胱炎	1 (7.7) 1	1 (7.7) 2	0	2 (5.3) 3
気管支炎	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
口腔ヘルペス	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
扁桃炎	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
ウイルス性上気道感染	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2	2 (16.7) 2	5 (13.2) 5
挫傷	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	1 (8.3) 1	3 (7.9) 3
引っかき傷	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
皮下血腫	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
臨床検査	0	1 (7.7) 2	0	1 (2.6) 2
体温上昇	0	1 (7.7) 2	0	1 (2.6) 2
代謝および栄養障害	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 2
食欲減退	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
低カリウム血症	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7) 2	3 (23.1) 4	1 (8.3) 2	5 (13.2) 8
背部痛	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
線維筋痛	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
関節腫脹	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
筋浮腫	1 (7.7) 2	0	0	1 (2.6) 2
恥骨痛	0	0	1 (8.3) 2	1 (2.6) 2
腱炎	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
神経系障害	1 (7.7) 1	0	2 (16.7) 2	3 (7.9) 3
頭痛	1 (7.7) 1	0	2 (16.7) 2	3 (7.9) 3
精神障害	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
抑うつ気分	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
腎および尿路障害	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
糖尿	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
生殖系および乳房障害	1 (7.7) 1	0	2 (16.7) 4	3 (7.9) 5
無月経	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
月経過多	0	0	1 (8.3) 2	1 (2.6) 2
不正子宮出血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
腟分泌物	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	2 (16.7) 2	4 (10.5) 4
湿性咳嗽	1 (7.7) 1	0	1 (8.3) 1	2 (5.3) 2
カタル	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
呼吸困難	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod 5 mg/kg (N=13) n (%) m	Efgartigimod 10 mg/kg (N=13) n (%) m	Placebo (N=12) n (%) m	Total (N=38) n (%) m
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5) 12	5 (38.5) 9	1 (8.3) 1	11 (28.9) 22
点状出血	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2	1 (8.3) 1	5 (13.2) 5
紫斑	2 (15.4) 2	1 (7.7) 1	0	3 (7.9) 3
斑状出血	1 (7.7) 7	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 8
発疹	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 2
皮膚炎	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
そう痒症	0	1 (7.7) 3	0	1 (2.6) 3
血管障害	3 (23.1) 6	4 (30.8) 6	1 (8.3) 1	8 (21.1) 13
血腫	3 (23.1) 6	2 (15.4) 4	0	5 (13.2) 10
高血圧	0	2 (15.4) 2	1 (8.3) 1	3 (7.9) 3

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.1.2a
AE=adverse event; CSR=clinical study report; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants per treatment arm; n=number of participants with the event (participants with multiple events within the same SOC or PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Notes: Adverse event terms were coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1. Participants who had multiple events within the same SOC or PT were counted once in those categories. A participant could have had 1 or more PT reported in a given SOC.

表 2.7.4-9　1603 試験：全ての有害事象（非盲検投与期）（非盲検投与期に移行した被験者）

System Organ Class Preferred Term	Total (N=12) n (%) m
Participants with ≥1 AE	7 (58.3) 21
血液およびリンパ系障害	3 (25.0) 5
貧血	1 (8.3) 2
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (8.3) 1
鉄欠乏性貧血	1 (8.3) 1
好中球増加症	1 (8.3) 1
感染症および寄生虫症	2 (16.7) 4
咽頭炎	1 (8.3) 1
肺炎	1 (8.3) 2
軟部組織感染	1 (8.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3) 1
外傷性血腫	1 (8.3) 1
臨床検査	2 (16.7) 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7) 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3) 1
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (8.3) 1
体温上昇	1 (8.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3) 1
背部痛	1 (8.3) 1
腎および尿路障害	1 (8.3) 1
血尿	1 (8.3) 1

System Organ Class Preferred Term	Total (N=12) n (%) m
生殖系および乳房障害	1 (8.3) 1
子宮ポリープ	1 (8.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3) 1
口腔咽頭痛	1 (8.3) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3) 2
斑状出血	1 (8.3) 1
皮膚病変	1 (8.3) 1

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.1.2b
AE=adverse event; m= number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants treatment arm; n=number of participants with the event (participants with multiple events within the same SOC or PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Notes: AE terms are coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1. Participants who had multiple events within the same SOC or PT were counted once in those categories. A participant could have had 1 or more PTs reported in a given SOC. Data are presented by treatment arm as randomized in the main study; in the open-label treatment period all participants received efgartigimod 10 mg/kg.

2.7.4.2.1.1.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験で発現割合の高かった（1801 試験のいずれかの投与群及び／又は 1803 試験の Total 群の被験者の 5%以上）有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示す。

1801 試験でいずれかの群で 10%以上の被験者に認められた有害事象は、尿中血陽性、挫傷、斑状出血、鼻出血、歯肉出血、血腫、血尿、頭痛、口腔内出血、四肢痛及び点状出血であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

エフガルチギモド群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は、無力症、挫傷及び高血圧であった。これらの有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5.2 に示す。

1803 試験で Total 群の 10%以上の被験者に認められた有害事象は、尿中血陽性、COVID-19、点状出血であった。

1803 試験で発現割合が高かった COVID-19［20 名（19.8%）］を除き、特に 1803 試験ではより観察期間が長期であったことを考慮しても、1801 試験のエフガルチギモド IV 群と 1803 試験の Total 群で、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。COVID-19 に関する詳細は、2.7.4.2.1.4.4 感染症および寄生虫症の感染症（AESI）の項で要約している。

1803 試験ではエフガルチギモドの長期連続投与により、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

1801 試験及び 1803 試験でよく見られた有害事象の詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.1 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.1 を参照。

表 2.7.4-10　1801 試験及び 1803 試験：発現割合の高かった（1801 試験のいずれかの投与群及び／又は 1803 試験の Total 群で 5%以上）有害事象（SAF）

	ARGX-113-1801				ARGX-113-1803					
	EFG (N=86)		PBO (N=45)		EFG-EFG (N=63)		PBO-EFG (N=38)		Total (N=101)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	80 (93.0)	515	43 (95.6)	344	57 (90.5)	324	36 (94.7)	241	93 (92.1)	565
血液およびリンパ系障害	16 (18.6)	25	9 (20.0)	12	10 (15.9)	21	12 (31.6)	22	22 (21.8)	43
貧血	6 (7.0)	8	3 (6.7)	4	4 (6.3)	4	6 (15.8)	11	10 (9.9)	15
鉄欠乏性貧血	4 (4.7)	5	1 (2.2)	1	4 (6.3)	6	4 (10.5)	5	8 (7.9)	11
好中球減少症	2 (2.3)	7	3 (6.7)	4	1 (1.6)	6	1 (2.6)	1	2 (2.0)	7
胃腸障害	23 (26.7)	55	20 (44.4)	55	15 (23.8)	32	10 (26.3)	34	25 (24.8)	66
歯肉出血	4 (4.7)	6	6 (13.3)	12	5 (7.9)	6	3 (7.9)	9	8 (7.9)	15
口腔内出血	7 (8.1)	13	8 (17.8)	10	4 (6.3)	4	3 (7.9)	5	7 (6.9)	9
下痢	3 (3.5)	4	4 (8.9)	6	3 (4.8)	4	3 (7.9)	4	6 (5.9)	8
悪心	5 (5.8)	9	2 (4.4)	2	1 (1.6)	1	1 (2.6)	1	2 (2.0)	2
口腔血性水疱	2 (2.3)	3	3 (6.7)	7	0	0	1 (2.6)	6	1 (1.0)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (19.8)	34	7 (15.6)	9	7 (11.1)	15	8 (21.1)	11	15 (14.9)	26
無力症	6 (7.0)	8	0	0	2 (3.2)	2	0	0	2 (2.0)	2
感染症および寄生虫症	25 (29.1)	37	10 (22.2)	12	22 (34.9)	40	12 (31.6)	13	34 (33.7)	53
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (8.1)	7	3 (6.7)	3	14 (22.2)	15	6 (15.8)	6	20 (19.8)	21
傷害、中毒および処置合併症	22 (25.6)	61	9 (20.0)	47	9 (14.3)	42	6 (15.8)	14	15 (14.9)	56
挫傷	17 (19.8)	52	6 (13.3)	42	7 (11.1)	39	3 (7.9)	11	10 (9.9)	50
臨床検査	37 (43.0)	76	19 (42.2)	39	28 (44.4)	57	20 (52.6)	34	48 (47.5)	91
尿中血陽性	31 (36.0)	66	17 (37.8)	32	24 (38.1)	46	18 (47.4)	29	42 (41.6)	75
筋骨格系および結合組織障害	15 (17.4)	22	8 (17.8)	8	8 (12.7)	8	7 (18.4)	12	15 (14.9)	20
四肢痛	1 (1.2)	1	5 (11.1)	5	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.0)	1
神経系障害	17 (19.8)	23	7 (15.6)	26	8 (12.7)	14	4 (10.5)	8	12 (11.9)	22
頭痛	14 (16.3)	20	6 (13.3)	22	7 (11.1)	9	3 (7.9)	7	10 (9.9)	16

System Organ Class Preferred Term	ARGX-113-1801				ARGX-113-1803					
	EFG (N=86)		PBO (N=45)		EFG-EFG (N=63)		PBO-EFG (N=38)		Total (N=101)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
腎および尿路障害	15 (17.4)	33	9 (20.0)	17	6 (9.5)	15	4 (10.5)	8	10 (9.9)	23
血尿	14 (16.3)	30	7 (15.6)	12	4 (6.3)	11	3 (7.9)	7	7 (6.9)	18
生殖系および乳房障害	6 (7.0)	12	4 (8.9)	7	2 (3.2)	3	1 (2.6)	1	3 (3.0)	4
重度月経出血	5 (5.8)	9	3 (6.7)	4	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (14.0)	32	9 (20.0)	14	8 (12.7)	11	11 (28.9)	23	19 (18.8)	34
鼻出血	8 (9.3)	24	8 (17.8)	12	3 (4.8)	3	7 (18.4)	16	10 (9.9)	19
皮膚および皮下組織障害	27 (31.4)	54	21 (46.7)	54	18 (28.6)	43	13 (34.2)	35	31 (30.7)	78
点状出血	13 (15.1)	21	12 (26.7)	20	11 (17.5)	15	6 (15.8)	16	17 (16.8)	31
斑状出血	5 (5.8)	10	6 (13.3)	13	3 (4.8)	10	5 (13.2)	5	8 (7.9)	15
紫斑	7 (8.1)	12	4 (8.9)	12	3 (4.8)	5	3 (7.9)	12	6 (5.9)	17
血管障害	12 (14.0)	24	11 (24.4)	35	7 (11.1)	13	7 (18.4)	14	14 (13.9)	27
血腫	8 (9.3)	17	11 (24.4)	34	5 (7.9)	8	5 (13.2)	11	10 (9.9)	19
高血圧	5 (5.8)	6	0	0	2 (3.2)	2	2 (5.3)	3	4 (4.0)	5

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.1.2.1; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.3.1.2
AE=adverse event; CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; IA=interim analysis; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same SOC or PT are counted only once under those categories); PBO=placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: The selection of AE PTs with a threshold of ≥5% was based on actual values rather than rounded numbers.

2.7.4.2.1.1.3　安全性統合データセット

発現割合の高かった（全エフガルチギモド群の 5%以上に発現）有害事象の要約を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-11 に示す。全エフガルチギモド群の 10%以上の被験者に認められた有害事象は、尿中血陽性、COVID-19、点状出血、挫傷、頭痛、鼻出血、血尿、貧血、血腫及び口腔内出血であった。

12 週間のいずれかの期間で全エフガルチギモド群の 2%以上で報告された有害事象を 12 週間隔で表 2.7.4-12 に示した。PB の全エフガルチギモド群では、投与期間がより長くても、有害事象の発現割合が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはなかった。

報告された有害事象の大部分は、基礎疾患である ITP の徴候及び症状、並びにエフガルチギモドの既知の安全性プロファイルと関連する事象であった（2.7.4.2.1.5.2）。

有害事象の尿中血陽性の発現割合が高いことを含め、出血性事象に関する詳細及び発現割合が高かった COVID-19 の有害事象の詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.4.4 出血性事象及び COVID-19 関連有害事象を参照。

SOC 及び PT 別有害事象を以下の部分集団ごとに 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した：年齢カテゴリー（Table 14.3.1.2.2.3）、人種（Table 14.3.1.2.2.4）、民族（Table 14.3.1.2.2.5）、地域（Table 14.3.1.2.2.6）、性別（Table 14.3.1.2.2.7）、ベースラインの eGFR カテゴリー（Table 14.3.1.2.2.8）及びベースラインの体重カテゴリー（Table 14.3.1.2.2.9）。

表 2.7.4-11　Pooling Block：発現割合の高かった（全エフガルチギモド群で 5%以上）有害事象（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124)		
	n (%)	m	100 × PYFU
≥1 AE	118 (95.2)	1074	1020.9
血液およびリンパ系障害	34 (27.4)	67	63.7
貧血	15 (12.1)	22	20.9
鉄欠乏性貧血	11 (8.9)	16	15.2
胃腸障害	39 (31.5)	122	116.0
口腔内出血	13 (10.5)	22	20.9
歯肉出血	11 (8.9)	22	20.9
下痢	8 (6.5)	12	11.4
悪心	7 (5.6)	11	10.5
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (23.4)	60	57.0
無力症	7 (5.6)	10	9.5
感染症および寄生虫症	51 (41.1)	90	85.5
ＣＯＶＩＤ－１９	25 (20.2)	28	26.6
傷害、中毒および処置合併症	31 (25.0)	121	115.0
挫傷	21 (16.9)	102	97.0
臨床検査	67 (54.0)	166	157.8
尿中血陽性	58 (46.8)	140	133.1
神経系障害	26 (21.0)	45	42.8
頭痛	21 (16.9)	36	34.2

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124)		
	n (%)	m	100 × PYFU
腎および尿路障害	21 (16.9)	54	51.3
血尿	17 (13.7)	46	43.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (23.4)	62	58.9
鼻出血	17 (13.7)	40	38.0
皮膚および皮下組織障害	46 (37.1)	133	126.4
点状出血	24 (19.4)	53	50.4
斑状出血	12 (9.7)	24	22.8
紫斑	12 (9.7)	30	28.5
血管障害	22 (17.7)	49	46.6
血腫	14 (11.3)	33	31.4
高血圧	9 (7.3)	11	10.5

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.1
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration; AE=adverse event; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SOC=System Organ Class
Notes: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021). The selection of AE PTs with a threshold of ≥5% was based on actual values rather than rounded numbers.

表 2.7.4-12　Pooling Block：発現割合の高かった（全エフガルチギモド群のいずれかの期間で 2%以上）有害事象（12 週間隔）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod															
	Week 1 - 12 (N=124)		Week 13 - 24 (N=110)		Week 25 - 36 (N=92)		Week 37 - 48 (N=73)		Week 49 - 60 (N=57)		Week 61 - 72 (N=44)		Week 73 - 84 (N=22)		Week 85 - 96 (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AE	104 (83.9)	458	76 (69.1)	234	60 (65.2)	188	38 (52.1)	102	29 (50.9)	55	15 (34.1)	31	4 (18.2)	6	0	0
血液およびリンパ系障害	18 (14.5)	25	9 (8.2)	15	10 (10.9)	14	5 (6.8)	6	3 (5.3)	5	2 (4.5)	2	0	0	0	0
貧血	5 (4.0)	7	5 (4.5)	7	7 (7.6)	7	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	5 (4.0)	6	2 (1.8)	2	3 (3.3)	4	2 (2.7)	3	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
胃腸障害	28 (22.6)	68	13 (11.8)	20	9 (9.8)	16	5 (6.8)	6	4 (7.0)	7	3 (6.8)	4	1 (4.5)	1	0	0
歯肉出血	7 (5.6)	14	1 (0.9)	1	4 (4.3)	5	2 (2.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	6 (4.8)	11	4 (3.6)	6	4 (4.3)	4	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1	0	0
下痢	6 (4.8)	7	1 (0.9)	1	1 (1.1)	1	1 (1.4)	1	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
悪心	6 (4.8)	9	1 (0.9)	1	0	0	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
腹痛	3 (2.4)	3	2 (1.8)	4	1 (1.1)	1	0	0	2 (3.5)	2	1 (2.3)	1	0	0	0	0
口腔血性水疱	3 (2.4)	7	2 (1.8)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	3 (2.4)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	2 (1.6)	2	1 (0.9)	1	1 (1.1)	1	0	0	2 (3.5)	2	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (1.6)	3	0	0	1 (1.1)	1	1 (1.4)	1	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod															
	Week 1 - 12 (N=124)		Week 13 - 24 (N=110)		Week 25 - 36 (N=92)		Week 37 - 48 (N=73)		Week 49 - 60 (N=57)		Week 61 - 72 (N=44)		Week 73 - 84 (N=22)		Week 85 - 96 (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (16.1)	30	7 (6.4)	13	3 (3.3)	9	5 (6.8)	6	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
無力症	5 (4.0)	6	2 (1.8)	2	2 (2.2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	3 (2.4)	3	1 (0.9)	1	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.6)	2	1 (0.9)	1	0	0	2 (2.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	21 (16.9)	26	14 (12.7)	19	17 (18.5)	21	11 (15.1)	13	5 (8.8)	5	4 (9.1)	5	1 (4.5)	1	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (5.6)	7	5 (4.5)	5	8 (8.7)	8	5 (6.8)	5	2 (3.5)	2	0	0	1 (4.5)	1	0	0
上気道感染	1 (0.8)	1	1 (0.9)	1	2 (2.2)	2	2 (2.7)	3	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	3 (2.7)	3	1 (1.1)	1	1 (1.4)	1	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.9)	1	2 (2.2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (0.9)	1	1 (1.1)	1	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (0.9)	1	0	0	1 (1.4)	1	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod															
	Week 1 - 12 (N=124)		Week 13 - 24 (N=110)		Week 25 - 36 (N=92)		Week 37 - 48 (N=73)		Week 49 - 60 (N=57)		Week 61 - 72 (N=44)		Week 73 - 84 (N=22)		Week 85 - 96 (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
傷害、中毒および処置合併症	21 (16.9)	49	13 (11.8)	26	9 (9.8)	23	4 (5.5)	15	2 (3.5)	4	1 (2.3)	4	0	0	0	0
挫傷	16 (12.9)	38	10 (9.1)	21	7 (7.6)	21	4 (5.5)	14	2 (3.5)	4	1 (2.3)	4	0	0	0	0
臨床検査	41 (33.1)	59	28 (25.5)	40	24 (26.1)	32	12 (16.4)	18	8 (14.0)	12	2 (4.5)	4	1 (4.5)	1	0	0
尿中血陽性	36 (29.0)	49	26 (23.6)	36	22 (23.9)	28	11 (15.1)	16	5 (8.8)	6	2 (4.5)	4	1 (4.5)	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	2	0	0	0	0	0	0	2 (3.5)	2	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (5.6)	8	2 (1.8)	3	2 (2.2)	2	1 (1.4)	1	2 (3.5)	2	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (2.4)	3	1 (0.9)	2	0	0	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	3 (2.4)	3	1 (0.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (9.7)	16	10 (9.1)	11	7 (7.6)	8	4 (5.5)	5	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	2 (1.6)	2	1 (0.9)	1	2 (2.2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (0.8)	5	0	0	2 (2.2)	2	2 (2.7)	2	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	17 (13.7)	26	2 (1.8)	3	7 (7.6)	9	2 (2.7)	3	2 (3.5)	2	2 (4.5)	2	0	0	0	0
頭痛	14 (11.3)	23	2 (1.8)	3	5 (5.4)	6	2 (2.7)	2	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	2 (2.2)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod															
	Week 1 - 12 (N=124)		Week 13 - 24 (N=110)		Week 25 - 36 (N=92)		Week 37 - 48 (N=73)		Week 49 - 60 (N=57)		Week 61 - 72 (N=44)		Week 73 - 84 (N=22)		Week 85 - 96 (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
腎および尿路障害	14 (11.3)	23	9 (8.2)	10	6 (6.5)	10	6 (8.2)	9	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
血尿	12 (9.7)	20	9 (8.2)	9	5 (5.4)	7	6 (8.2)	9	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (4.0)	10	1 (0.9)	1	2 (2.2)	2	1 (1.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
重度月経出血	4 (3.2)	7	1 (0.9)	1	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (12.9)	34	11 (10.0)	14	4 (4.3)	4	2 (2.7)	2	3 (5.3)	5	1 (2.3)	2	1 (4.5)	1	0	0
鼻出血	11 (8.9)	27	7 (6.4)	9	3 (3.3)	3	1 (1.4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
胸膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
扁桃の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	28 (22.6)	53	16 (14.5)	32	16 (17.4)	26	7 (9.6)	11	6 (10.5)	6	2 (4.5)	3	2 (9.1)	2	0	0
点状出血	11 (8.9)	21	10 (9.1)	16	8 (8.7)	9	3 (4.1)	3	3 (5.3)	3	1 (2.3)	1	0	0	0	0
斑状出血	7 (5.6)	7	4 (3.6)	6	3 (3.3)	5	3 (4.1)	5	0	0	0	0	1 (4.5)	1	0	0
紫斑	7 (5.6)	15	3 (2.7)	8	3 (3.3)	5	1 (1.4)	1	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
そう痒症	4 (3.2)	4	0	0	3 (3.3)	4	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (0.8)	1	0	0	1 (1.1)	1	0	0	0	0	1 (2.3)	2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod															
	Week 1 - 12 (N=124)		Week 13 - 24 (N=110)		Week 25 - 36 (N=92)		Week 37 - 48 (N=73)		Week 49 - 60 (N=57)		Week 61 - 72 (N=44)		Week 73 - 84 (N=22)		Week 85 - 96 (N=11)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1	0	0
血管障害	11 (8.9)	20	8 (7.3)	14	5 (5.4)	6	4 (5.5)	4	2 (3.5)	2	3 (6.8)	3	0	0	0	0
血腫	9 (7.3)	16	5 (4.5)	9	3 (3.3)	4	1 (1.4)	1	1 (1.8)	1	2 (4.5)	2	0	0	0	0
高血圧	3 (2.4)	3	3 (2.7)	4	1 (1.1)	1	1 (1.4)	1	1 (1.8)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.2
AE=adverse event; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; N=number of participants in the treatment group in the period; 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; SOC=System Organ Class
Notes: The SOC is in alphabetical order and the PTs are in decreasing order of the incidence of the total efgartigimod group. The selection of AE PTs with a threshold of ≥2% was based on actual values rather than rounded numbers.

2.7.4.2.1.2　死亡

本申請の臨床データカットオフ日（2022 年 9 月 28 日）までに、エフガルチギモド IV の投与を受けた ITP 被験者に、3 件の死亡に至った有害事象が報告された。いずれの事象も 1803 試験で報告された：

- 1801 試験でプラセボ群であった被験者 2 名が、重篤な有害事象である脳出血及び肺線維症により死亡した
- 1801 試験でエフガルチギモド群であった被験者 1 名が重篤な有害事象である大腿骨骨折により死亡した

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。これらの事象に関する安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が報告された被験者の安全性の叙述の一覧を表 2.7.4-28 に示す。全ての臨床試験で報告された重篤な有害事象を 2.7.4.8.7 付録 7 に示す。

2.7.4.2.1.3.1　1603 試験

1603 試験で報告された重篤な有害事象の概要は、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 12.3 を参照のこと。

1603 試験の main study（二重盲検比較期）で、重篤な有害事象である血小板減少症（CTCAE Grade 4）が 1 名（2.6%）の被験者で 1 件報告された。この事象はエフガルチギモド 10 mg/kg 群の被験者で報告され、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係は否定された。被験者は疾患の進行により、治験薬の投与及び試験を中止した。

二重盲検比較期のエフガルチギモド 5 mg/kg 群及びプラセボ群で重篤な有害事象は報告されなかった。

非盲検投与期でエフガルチギモド 10 mg/kg 投与を受けた被験者で、重篤な有害事象である肺炎及び子宮ポリープが 2 名（16.7%）の被験者に 2 件（それぞれ 1 名に 1 件）報告された。これら 2 名の被験者は二重盲検比較期ではエフガルチギモド 10 mg/kg 群であった。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た。

2.7.4.2.1.3.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験で報告された重篤な有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-13 に示す。

1801 試験では、重篤な有害事象はエフガルチギモド群の 7 名（8.1%）及びプラセボ群の 7 名（15.6%）の被験者で報告された。エフガルチギモド群の 2 名（2.3%）（プラセボ群 0 名）の被験者で報告された血小板減少症を除き、いずれも 1 名の被験者で報告された。

1803 試験の Total 群では、重篤な有害事象は 12 名（11.9%）の被験者で報告された。2 名（2.0%）の被験者に報告された嘔吐を除き、重篤な有害事象はいずれも 1 名の被験者で報告された。

1801 試験では死亡に至った有害事象は認められなかった。観察期間がより長期であった 1803 試験では、3 名の被験者に死亡に至った有害事象が発現した（2.7.4.2.1.2）。1801 試験及び 1803 試験で報告された重篤な有害事象はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

1801 試験及び 1803 試験の重篤な有害事象に関する詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.6 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.2 を参照。

表 2.7.4-13　1801 試験及び 1803 試験：重篤な有害事象（SAF）

	ARGX-113-1801		ARGX-113-1803		
	EFG (N=86)	PBO (N=45)	EFG-EFG (N=63)	PBO-EFG (N=38)	Total (N=101)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any SAE	7 (8.1)	7 (15.6)	8 (12.7)	4 (10.5)	12 (11.9)
血液およびリンパ系障害	3 (3.5)	2 (4.4)	0	0	0
血小板減少症	2 (2.3)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	0	0	0	0
貧血	0	1 (2.2)	0	0	0
免疫性血小板減少症	0	1 (2.2)	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心筋梗塞	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃腸障害	1 (1.2)	1 (2.2)	3 (4.8)	1 (2.6)	4 (4.0)
嘔吐	0	0	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
下痢	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃炎	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
悪心	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
直腸出血	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腹痛	1 (1.2)	0	0	0	0
口腔内出血	0	1 (2.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	2 (4.4)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)	0	0	0	0
丹毒	1 (1.2)	0	0	0	0
虫垂炎	0	1 (2.2)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	ARGX-113-1801		ARGX-113-1803		
	EFG (N=86)	PBO (N=45)	EFG-EFG (N=63)	PBO-EFG (N=38)	Total (N=101)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
大腿骨骨折	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
交通事故	0	1 (2.2)	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (3.2)	0	2 (2.0)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血小板数減少	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)	0	0	2 (5.3)	2 (2.0)
基底細胞癌	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺の悪性新生物	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
慢性骨髄単球性白血病	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.2)	0	0	2 (5.3)	2 (2.0)
脳出血	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
頭痛	1 (1.2)	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
腎および尿路障害	0	2 (4.4)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
慢性腎臓病	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
急性腎障害	0	1 (2.2)	0	0	0
血尿	0	1 (2.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	0	0	0
腟出血	1 (1.2)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (5.3)	2 (2.0)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺線維症	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.1.3.1; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.3.1.3

CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; IA=interim analysis; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same SOC or PT are counted only once under those categories); PBO=placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

2.7.4.2.1.3.3　安全性統合データセット

PB の全エフガルチギモド群で報告された重篤な有害事象の要約を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-14 に示す。

重篤な有害事象は 19 名（15.3%）の被験者で報告された。全体として、投与期間がより長くても、全エフガルチギモド群の重篤な有害事象の発現割合が高くなることはなかった（表 2.7.4-7）。PT 別の重篤な有害事象に一定の傾向は認められなかった。

死亡に至った有害事象は 3 名の被験者に認められた。詳細を 2.7.4.2.1.2 に記載した。

重篤な有害事象である頭痛、嘔吐及び血小板減少症は各 2 名（1.6%）の被験者に発現したが、その他の重篤な有害事象は全て 1 名で報告された（表 2.7.4-14）。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（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.6）。

表 2.7.4-14　Pooling Block：重篤な有害事象（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2)		
	n (%)	m	100 × PYFU
Any SAE	19 (15.3)	30	28.5
血液およびリンパ系障害	3 (2.4)	4	3.8
血小板減少症	2 (1.6)	3	2.9
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1	1.0
心臓障害	1 (0.8)	1	1.0
心筋梗塞	1 (0.8)	1	1.0
胃腸障害	5 (4.0)	7	6.7
嘔吐	2 (1.6)	2	1.9
腹痛	1 (0.8)	1	1.0
下痢	1 (0.8)	1	1.0
胃炎	1 (0.8)	1	1.0
悪心	1 (0.8)	1	1.0
直腸出血	1 (0.8)	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1	1.0
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)	1	1.0
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	3	2.9
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.8)	1	1.0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.8)	1	1.0
丹毒	1 (0.8)	1	1.0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1	1.0
大腿骨骨折	1 (0.8)	1	1.0
臨床検査	2 (1.6)	2	1.9
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	1	1.0
血小板数減少	1 (0.8)	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	1	1.0
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	1	1.0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2)		
	n (%)	m	100 × PYFU
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 (2.4)	3	2.9
基底細胞癌	1 (0.8)	1	1.0
慢性骨髄単球性白血病	1 (0.8)	1	1.0
肺の悪性新生物	1 (0.8)	1	1.0
神経系障害	3 (2.4)	3	2.9
頭痛	2 (1.6)	2	1.9
脳出血	1 (0.8)	1	1.0
腎および尿路障害	1 (0.8)	2	1.9
慢性腎臓病	1 (0.8)	2	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	2	1.9
急性呼吸不全	1 (0.8)	1	1.0
肺線維症	1 (0.8)	1	1.0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.3
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SAE=serious adverse event; SOC=System Organ Class
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 24.1 (September 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

1603 試験

1603 試験で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 CTCAE Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。2.7.4.2.1.3 で示したとおり CTCAE Grade 4 の有害事象は重篤な有害事象である血小板減少症のみであった。

1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験で発現した CTCAE Grade 3 以上の有害事象の概要を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-15 に示す。

1801 試験では、Grade 3 以上の有害事象はエフガルチギモド群の 11 名（12.8%）及びプラセボ群の 9 名（20.0%）の被験者で報告された。Grade 3 以上の有害事象のほとんどは投与群あたり 1 名の被験者で報告された。投与群あたり 2 名以上の被験者で報告された Grade 3 以上の有害事象は、エフガルチギモド群では高血圧及び血小板減少症、プラセボ群では好中球減少症であった。

1803 試験の Total 群では、Grade 3 以上の有害事象は 16 名（15.8%）の被験者で報告された。2 名で報告された嘔吐を除き、Grade 3 以上の有害事象は全て 1 名の被験者で報告された。

1801 試験及び 1803 試験の Grade 3 以上の有害事象に関する詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.4 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.3 を参照。

表 2.7.4-15　1801 試験及び 1803 試験：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）

	ARGX-113-1801		ARGX-113-1803		
	EFG (N=86)	PBO (N=45)	EFG-EFG (N=63)	PBO-EFG (N=38)	Total (N=101)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any grade ≥3 AE	11 (12.8)	9 (20.0)	11 (17.5)	5 (13.2)	16 (15.8)
血液およびリンパ系障害	5 (5.8)	5 (11.1)	2 (3.2)	2 (5.3)	4 (4.0)
貧血	1 (1.2)	1 (2.2)	0	1 (2.6)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	1 (2.2)	0	1 (2.6)	1 (1.0)
白血球減少症	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
好中球減少症	1 (1.2)	2 (4.4)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血小板減少症	2 (2.3)	0	0	0	0
免疫性血小板減少症	0	1 (2.2)	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心筋梗塞	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃腸障害	2 (2.3)	1 (2.2)	4 (6.3)	1 (2.6)	5 (5.0)
嘔吐	0	0	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
齲歯	1 (1.2)	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
下痢	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃炎	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
悪心	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
直腸出血	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腹痛	1 (1.2)	0	0	0	0
下部消化管出血	0	1 (2.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	0	0	0
肝毒性	1 (1.2)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (2.3)	2 (4.4)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)	0	0	0	0
丹毒	1 (1.2)	0	0	0	0

	ARGX-113-1801		ARGX-113-1803		
	EFG (N=86)	PBO (N=45)	EFG-EFG (N=63)	PBO-EFG (N=38)	Total (N=101)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
虫垂炎	0	1 (2.2)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (2.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
大腿骨骨折	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
交通事故	0	1 (2.2)	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.2)	3 (4.8)	1 (2.6)	4 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血小板数減少	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血中尿酸増加	0	1 (2.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	0	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
関節痛	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
背部痛	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺の悪性新生物	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
神経系障害	0	0	0	2 (5.3)	2 (2.0)
脳出血	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
頭痛	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
腎および尿路障害	0	2 (4.4)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
慢性腎臓病	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.0)
急性腎障害	0	1 (2.2)	0	0	0
血尿	0	1 (2.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	0	0	0
腟出血	1 (1.2)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (5.3)	2 (2.0)

	ARGX-113-1801		ARGX-113-1803		
	EFG (N=86)	PBO (N=45)	EFG-EFG (N=63)	PBO-EFG (N=38)	Total (N=101)
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
急性呼吸不全	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺線維症	0	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.2)	0	0	0	0
血管障害	2 (2.3)	0	0	0	0
高血圧	2 (2.3)	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.1.5; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.3.1.5
AE=adverse event; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG=efgartigimod; IA=interim analysis; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same SOC or PT are counted only once under those categories); PBO=placebo; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Notes: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021). Toxicity was graded according to CTCAE, V5.0.

安全性統合データセット

PB の全エフガルチギモド群で報告された Grade 3 以上の有害事象の概要を表 2.7.4-16 に示す。5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.4.2 に、12 週間隔の Grade 3 以上の有害事象の概要を示す。

Grade 3 以上の有害事象は、全エフガルチギモド群のうち 26 名（21.0%）の被験者で発現した。投与期間がより長くても、Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはなかった（表 2.7.4-7 及び 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.4.2）。

PT 別の Grade 3 以上の有害事象は、2 名の被験者に発現した鉄欠乏性貧血、血小板減少症、齲歯、高血圧及び嘔吐を除き、全て 1 名の被験者で発現した。

表 2.7.4-16　Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の有害事象（SAF）

System organ class Preferred term	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2)		
	n (%)	m	100 × PYFU
Any grade ≥3 AE	26 (21.0)	55	52.3
血液およびリンパ系障害	7 (5.6)	18	17.1
鉄欠乏性貧血	2 (1.6)	2	1.9
血小板減少症	2 (1.6)	3	2.9
貧血	1 (0.8)	1	1.0
白血球減少症	1 (0.8)	1	1.0
好中球減少症	1 (0.8)	11	10.5
心臓障害	1 (0.8)	1	1.0
心筋梗塞	1 (0.8)	1	1.0
胃腸障害	7 (5.6)	9	8.6
齲歯	2 (1.6)	2	1.9
嘔吐	2 (1.6)	2	1.9
腹痛	1 (0.8)	1	1.0
下痢	1 (0.8)	1	1.0
胃炎	1 (0.8)	1	1.0
悪心	1 (0.8)	1	1.0
直腸出血	1 (0.8)	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1	1.0
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)	1	1.0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1	1.0
肝毒性	1 (0.8)	1	1.0
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	2	1.9
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.8)	1	1.0
丹毒	1 (0.8)	1	1.0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1	1.0
大腿骨骨折	1 (0.8)	1	1.0
臨床検査	4 (3.2)	5	4.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1	1.0

System organ class Preferred term	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2) n (%)	m	100 × PYFU
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	1	1.0
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	1	1.0
血小板数減少	1 (0.8)	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.4)	5	4.8
関節痛	1 (0.8)	1	1.0
背部痛	1 (0.8)	2	1.9
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	2	1.9
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 (0.8)	1	1.0
肺の悪性新生物	1 (0.8)	1	1.0
神経系障害	2 (1.6)	2	1.9
脳出血	1 (0.8)	1	1.0
頭痛	1 (0.8)	1	1.0
腎および尿路障害	1 (0.8)	3	2.9
慢性腎臓病	1 (0.8)	3	2.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.6)	3	2.9
急性呼吸不全	1 (0.8)	1	1.0
肺線維症	1 (0.8)	2	1.9
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1	1.0
蕁麻疹	1 (0.8)	1	1.0
血管障害	2 (1.6)	2	1.9
高血圧	2 (1.6)	2	1.9

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.4.1
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration; AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SOC=System Organ Class
Notes: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021). Toxicity was graded according to CTCAE, V5.0.

2.7.4.2.1.4.2　中止に至った有害事象

1603 試験

1603 試験で治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象は 2.7.4.2.1.3 で示した重篤な有害事象である血小板減少症の 1 件であった。

非盲検投与期では治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象はなかった。

1801 試験及び 1803 試験

1801 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象はエフガルチギモド群の 4 名（4.7%）及びプラセボ群の 1 名（2.2%）の被験者に認められた。エフガルチギモド群では血小板減少症、気管支炎、慢性骨髄単球性白血病、蕁麻疹、プラセボ群では COVID-19 が各 1 名の被験者で報告された。

1801 試験で試験中止に至った有害事象はエフガルチギモド群の 3 名（3.5%）の被験者に発現した。試験中止に至った有害事象は、慢性骨髄単球性白血病、丹毒及び蕁麻疹で、いずれも 1 名（1.2%）の被験者で報告された。プラセボ群では試験中止に至った有害事象はなかった。

1803 試験では重篤な有害事象である慢性腎臓病により 1 名の被験者がエフガルチギモドの投与を中止した（表 2.7.4-13）。試験中止に至った有害事象はなかった。

1801 試験及び 1803 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象に関する詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.7 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.7 を参照。

安全性統合データセット

PB の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を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-17 に示す。

エフガルチギモドの投与中止に至った有害事象は、全エフガルチギモド群の 5 名（4.0%）の被験者に認められた。PT 別有害事象は全て、それぞれ 1 名の被験者に発現した。

試験中止に至った有害事象は、全エフガルチギモド群の 3 名（2.4%）の被験者に認められ、これらは全て 1801 試験を中止した被験者であった（2.7.4.2.1.4.2, 1801 試験及び 1803 試験）。

試験中止に至った有害事象の SOC 及び PT 別の要約を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.9 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が認められた被験者の安全性の叙述の一覧を表 2.7.4-28 に示した。

表 2.7.4-17　Pooling Block：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	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2)		
	n (%)	m	100 × PYFU
Any AE for which efgartigimod was discontinued	5 (4.0)	5	4.8
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1	1.0
血小板減少症	1 (0.8)	1	1.0
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	1	1.0
気管支炎	1 (0.8)	1	1.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	1	1.0
慢性骨髄単球性白血病	1 (0.8)	1	1.0
腎および尿路障害	1 (0.8)	1	1.0
慢性腎臓病	1 (0.8)	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1	1.0
蕁麻疹	1 (0.8)	1	1.0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.8
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration; AE=adverse event; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

2.7.4.2.1.4.3　治験薬の休薬に至った有害事象

1603 試験

1603 試験では治験薬の休薬に至った有害事象の解析は行っていない。

1801 試験及び 1803 試験

1801 試験では、治験薬の休薬に至った有害事象はエフガルチギモド群の 12 名（14.0%）、プラセボ群の 6 名（13.3%）の被験者で報告された。最もよく見られた治験薬の休薬に至った有害事象は COVID-19 で、エフガルチギモド群の 6 名（7.0%）及びプラセボ群の 2 名（4.4%）の被験者で発現した。治験薬の休薬に至ったその他の有害事象は、それぞれ 1 名の被験者で報告された。

1803 試験では、エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は 21 名（20.8%）の被験者で報告された。被験者の 10%以上に報告された事象は COVID-19 で、これは Total 群の 14 名（13.9%）の被験者で発現した。

1801 試験及び 1803 試験で治験薬の休薬に至った有害事象の詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.7 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.7 を参照。

安全性統合データセット

エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は、PB の全エフガルチギモド群の 30 名（24.2%）の被験者で報告された。

エフガルチギモドの休薬に至った有害事象のうち、2 名以上で報告された有害事象は、COVID-19［18 名（14.5%）］及び点状出血［3 名（2.4%）］のみで、その他の事象は 1 名の被験者で報告された。

エフガルチギモドの休薬に至った有害事象の SOC 別及び PT 別の要約を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-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総 IgG 濃度を減少させるため、感染症のリスクが高まる可能性がある。そのため、エフガルチギモド IV の第 3 相試験では、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を 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」の全 PT を検索した。

1801 試験及び 1803 試験では出血性事象を AESI と定義した。出血は基礎疾患である一次性 ITP と関連する臨床症状のため、重症度にかかわらず、全ての出血性事象を有害事象として報告することとした。

AESI は、PB を対象に解析した結果を記載する。1801 試験及び 1803 試験で発現した AESI の詳細はそれぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.8 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.8 を参照。

(1)　感染症および寄生虫症

PB の全エフガルチギモド群で発現した感染症（AESI）の要約を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-18 に示した。感染症の初回発現までの期間を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.11 に示した。

全エフガルチギモド群の 51 名（41.1%）の被験者に 90 件の感染症が認められた。これは 100 PYFU（patient-years of follow-up）あたり 85.5 件の発現率であった。感染症発現までの期間の中央値（最小値, 最大値）は 102（2, 313）日であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.10.1 及び Table 14.3.1.2.11）。感染症の種類は、ITP 被験者が通常感染しやすいものと異ならなかった（Moulis, 2017; Moulis, 2015; Sandvad, 2021）。COVID-19 は、被験者の 10%以上に発現した唯一の感染症であった。被験者の 2%以上で報告された感染症は、インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染、歯髄炎、鼻炎、尿路感染であった。12 週間隔の感染症の発現割合の解析に基づくと、エフガルチギモドの投与期間がより長くても、全エフガルチギモド群の感染症のリスクが高くなることはなかった（表 2.7.4-7）。

エフガルチギモドのサイクル投与と比較して、連続投与による感染症のリスクの増加は認められなかった。gMG IV PB では、全エフガルチギモド群の 101 名（61.6%）の被験者で 229 件の感染症（AESI）が報告された。これは、100 PYFU あたり 86.1 件の発現率であった（5.3.5.3, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.1.1）。

感染症の重篤な有害事象が 2 名（1.6%）の被験者に 3 件報告された（表 2.7.4-14）。1 名は COVID-19（CTCAE Grade2）及び COVID-19 肺炎（CTCAE Grade 3）を発現し、他の 1 名は丹毒（CTCAE Grade 3）を発現した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.5 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.5）。全ての感染症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（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.6）。

全エフガルチギモド群で発現した感染症の多くは、CTCAE Grade 1 又は 2 であった。上述の COVID-19 肺炎及び丹毒を除き、CTCAE Grade 3 以上の感染症は認められなかった（表 2.7.4-16）。

エフガルチギモドとの因果関係が否定できないと治験担当医師に判断された感染症は全エフガルチギモド群の 2 名（1.6%）の被験者に認められた。1 名は口腔ヘルペス（CTCAE Grade 1）及び尿路感染（CTCAE Grade 1）を発現し、他の 1 名は上気道感染（CTCAE Grade 1）を発現した（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.5、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.5 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.5）。

エフガルチギモドの休薬に至った感染症は 20 名（16.1%）の被験者で報告された。休薬に至った有害事象のほとんどは COVID-19 で、18 名（14.5%）の被験者で報告された（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.7）。エフガルチギモドの休薬に至ったその他の感染症（AESI）は、それぞれ 1 名の被験者で報告された。COVID-19 に関する詳細は COVID-19 関連有害事象に詳述する。

エフガルチギモドの投与中止に至った感染症が 1 名の被験者に 1 件（気管支炎、CTCAE Grade 2、エフガルチギモドとの因果関係なし、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.5）、試験中止に至った感染症が 1 名の被験者に 1 件（上述の丹毒）認められた（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.8 及び 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.9）。

感染症に関する重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、非重篤で CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。

感染症の発現割合と最低総 IgG 濃度との関連を評価するため、解析を実施した。全エフガルチギモド群で認められた感染症（AESI）を、最低総 IgG 濃度のカテゴリー（被験者の最低総 IgG 濃度分布の四分位数）、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-19 に示した。この解析では、被験者の最低総 IgG 濃度カテゴリーを決めるための総 IgG データのデータカットオフ日は臨床データカットオフ日より 7 週間早い。第 1 四分位数のカテゴリーは、総 IgG の減少が最も大きい（第 4 四分位数のカテゴリーが最も小さい）が、感染症（AESI）の発現被験者数及び発現件数は他のカテゴリーに比べて多くなかった。第 4 四分位数のカテゴリーでは感染症（AESI）の発現割合が高かった［15 名（50.0%）］が、その主な原因は COVID-19［9 名（30.0%）］の発現割合が高かったためであった。

併用 ITP 治療が感染症の発現に及ぼす影響を評価するため、1801 試験のデータを基に部分集団解析を実施した。ベースラインの併用 ITP 治療の使用（表 2.7.4-20）及びベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療の種類（表 2.7.4-21）による感染症の発現割合への影響は認められなかった。

PB の全エフガルチギモド群についても同様の部分集団解析を行ったところ、1801 試験での解析と同様の結果が得られた。付録 3 表 2.7.4-39 及び付録 4 表 2.7.4-40 にそれぞれ示す。

感染症（AESI）の要約を以下の部分集団ごとに 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に示した：脾臓摘出術の施行歴（Table 14.3.1.2.10.2）、ベースラインの eGFR カテゴリー（Table 14.3.1.2.10.5）、及び感染症（AESI）の初回発現までの期間及び持続期間（日数）（Table 14.3.1.2.11 及び Table 14.3.1.2.12）。

表 2.7.4-18　Pooling Block：感染症（AESI）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2)		
	n (%)	m	100 × PYFU
Any AESI of infections	51 (41.1)	90	85.5
感染症および寄生虫症	51 (41.1)	90	85.5
ＣＯＶＩＤ－１９	25 (20.2)	28	26.6
インフルエンザ	5 (4.0)	7	6.7
上咽頭炎	5 (4.0)	5	4.8
上気道感染	5 (4.0)	8	7.6
歯髄炎	4 (3.2)	4	3.8
鼻炎	3 (2.4)	3	2.9
尿路感染	3 (2.4)	3	2.9
気管支炎	2 (1.6)	2	1.9
ウイルス性気道感染	2 (1.6)	2	1.9
扁桃炎	2 (1.6)	2	1.9
ダニ皮膚炎	1 (0.8)	1	1.0
急性副鼻腔炎	1 (0.8)	1	1.0
無症候性細菌尿	1 (0.8)	1	1.0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.8)	1	1.0
丹毒	1 (0.8)	2	1.9

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124; PYFU=105.2)		
	n (%)	m	100 × PYFU
毛包炎	1 (0.8)	1	1.0
胃腸炎	1 (0.8)	1	1.0
歯肉膿瘍	1 (0.8)	1	1.0
帯状疱疹	1 (0.8)	1	1.0
膿痂疹	1 (0.8)	1	1.0
感染性骨膜炎	1 (0.8)	1	1.0
喉頭炎	1 (0.8)	1	1.0
無菌性髄膜炎	1 (0.8)	1	1.0
口腔ヘルペス	1 (0.8)	3	2.9
急性中耳炎	1 (0.8)	2	1.9
肺炎	1 (0.8)	1	1.0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (0.8)	1	1.0
気道感染	1 (0.8)	3	2.9
副鼻腔炎	1 (0.8)	1	1.0
膣感染	1 (0.8)	1	1.0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.10.1
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration; AE=adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

表 2.7.4-19　Pooling Block：最低 IgG 濃度カテゴリー別の感染症（AESI）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod									
	First Quartile (N=31)		Second Quartile (N=30)		Third Quartile (N=31)		Fourth Quartile (N=30)		Missing (N=2)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
≥1 AESI of infections	10 (32.3)	16	13 (43.3)	23	13 (41.9)	20	15 (50.0)	31	0	0
感染症および寄生虫症	10 (32.3)	16	13 (43.3)	23	13 (41.9)	20	15 (50.0)	31	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (12.9)	4	5 (16.7)	7	7 (22.6)	8	9 (30.0)	9	0	0
インフルエンザ	0	0	3 (10.0)	4	1 (3.2)	2	1 (3.3)	1	0	0
上咽頭炎	1 (3.2)	1	2 (6.7)	2	0	0	2 (6.7)	2	0	0
上気道感染	1 (3.2)	1	0	0	2 (6.5)	2	2 (6.7)	5	0	0
歯髄炎	1 (3.2)	1	1 (3.3)	1	2 (6.5)	2	0	0	0	0
鼻炎	1 (3.2)	1	1 (3.3)	1	1 (3.2)	1	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (3.2)	1	2 (6.7)	2	0	0
気管支炎	0	0	1 (3.3)	1	1 (3.2)	1	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	2 (6.7)	2	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0
無症候性細菌尿	0	0	0	0	1 (3.2)	1	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod									
	First Quartile (N=31)		Second Quartile (N=30)		Third Quartile (N=31)		Fourth Quartile (N=30)		Missing (N=2)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0		0	0	1 (3.3)	1	0	0
丹毒	0	0	1 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (3.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (3.3)	1	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (3.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (3.3)	1	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (3.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性骨膜炎	0	0	1 (3.3)	1	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (3.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	1 (3.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	3	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	2	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (3.2)	1	0		0	0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0
気道感染	1 (3.2)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (3.2)	1	0	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.10.6
AE=adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; IgG=immunoglobulin γ; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group in the category; 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; SOC=System Organ Class
Notes: The nadir IgG quartiles (g/L) are as follows: First quartile=1.19-2.19; second quartile=2.20-2.81; third quartile=2.82-3.38; fourth quartile=3.39-7.82. The PTs are decreasing order of the incidence of the total efgartigimod group. AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

表 2.7.4-20　1801 試験：ベースラインの併用 ITP 治療の有無別の感染症（AESI）（SAF）

	Efgartigimod				Placebo			
	Receiving concurrent ITP therapy at baseline: Yes (N=43)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: No (N=43)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: Yes (N=22)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: No (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AESI of infections	12 (27.9)	19	11 (25.6)	16	5 (22.7)	6	5 (21.7)	5
感染症および寄生虫症	12 (27.9)	19	11 (25.6)	16	5 (22.7)	6	5 (21.7)	5
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (7.0)	3	4 (9.3)	4	1 (4.5)	1	2 (8.7)	2
上気道感染	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	0	0	1 (4.3)	1
尿路感染	1 (2.3)	1	0	0	1 (4.5)	2	1 (4.3)	1
インフルエンザ	0	0	2 (4.7)	2	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (4.7)	2	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	1 (2.3)	1	0	0	1 (4.5)	1	0	0
気道感染	1 (2.3)	1	0	0	1 (4.5)	1	0	0
ウイルス性気道感染	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0
扁桃炎	2 (4.7)	2	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	1 (4.5)	1	0	0
無症候性細菌尿	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	1 (2.3)	2	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0
喉頭炎	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.3)	3	0	0	0	0	0	0

	Efgartigimod				Placebo			
	Receiving concurrent ITP therapy at baseline: Yes (N=43)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: No (N=43)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: Yes (N=22)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: No (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**	**n (%)**	**m**
唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1
膣感染	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.1.3.2
AE=adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; ISS=integrated summary of safety; ITP=immune thrombocytopenia; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group in the subgroup; 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; SOC=System Organ Class
Notes: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021). The PTs are in decreasing order of the incidence of the total group.

表 2.7.4-21　1801 試験：ベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療の種類別の感染症（AESI）（SAF）

	Efgartigimod										Placebo									
	Type of concurrent ITP therapy at baseline and/or during study										Type of concurrent ITP therapy at baseline and/or during study									
	Cortico-steroids (N=23)		TPO-RA (N=24)		Immuno-suppres-sants (N=7)		Other (N=5)		None (N=40)		Cortico-steroids (N=13)		TPO-RA (N=12)		Immuno-suppres-sants (N=7)		Other (N=2)		None (N=21)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AESI of infections	2 (8.7)	2	9 (37.5)	16	1 (14.3)	1	2 (40.0)	2	10 (25.0)	15	2 (15.4)	2	4 (33.3)	5	0	0	0	0	5 (23.8)	5
感染症および寄生虫症	2 (8.7)	2	9 (37.5)	16	1 (14.3)	1	2 (40.0)	2	10 (25.0)	15	2 (15.4)	2	4 (33.3)	5	0	0	0	0	5 (23.8)	5
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (8.3)	2	1 (14.3)	1	0	0	4 (10.0)	4	1 (7.7)	1	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	2
気道感染	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	1	1 (8.3)	1	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1
尿路感染	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	2	0	0	0	0	1 (4.8)	1
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (4.3)	1	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	2 (8.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0		0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1	0	0	0	0	0	0
無症候性細菌尿	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Efgartigimod										Placebo									
	Type of concurrent ITP therapy at baseline and/or during study										Type of concurrent ITP therapy at baseline and/or during study									
	Cortico-steroids (N=23)		TPO-RA (N=24)		Immuno-suppres-sants (N=7)		Other (N=5)		None (N=40)		Cortico-steroids (N=13)		TPO-RA (N=12)		Immuno-suppres-sants (N=7)		Other (N=2)		None (N=21)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (4.2)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1
腟感染	0	0	1 (4.2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.1.3.3
AE=adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; ISS=integrated summary of safety; ITP=immune thrombocytopenia; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group in the subgroup; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TPO-RA=thrombopoietin receptor agonist
Notes: A participant having more than 1 type of concurrent ITP therapy is included in all the applicable categories. The PTs are in decreasing order of the incidence of the total group. AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

COVID-19 関連有害事象

AESI である COVID-19 は全エフガルチギモド群の 25 名（20.2%）の被験者に発現したが、これは 100 PYFU あたり 26.6 件の発現率であった（表 2.7.4-11）。さらに、COVID-19 肺炎及び急性 COVID-19 後症候群は、COVID-19 の有害事象を発現した被験者 1 名に発現した。世界的に進行中の COVID-19 パンデミックに伴い、1801 試験及び、特に 1803 試験のタイミングを考慮すると、COVID-19 関連の有害事象の発現割合が高いことは予想されることであった。

PB の全エフガルチギモド群で COVID-19 関連有害事象を表 2.7.4-22 に要約する。COVID-19 関連有害事象のうち、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、又は CTCAE Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。

COVID-19 関連有害事象のうち、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係があると判断された事象はなかった。

表 2.7.4-22　Pooling Block：COVID-19 関連有害事象（SAF）

Participant no.	Preferred Term	Seriousness (Yes/No)	Outcome	CTCAE severity	Causality	Action concerning efgartigimod	Onset day vs first efgartigimod intake	Duration (days)
0390009107	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	No	134	2
0480013097	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 2	Not	Int	35	11
9950007077[a]	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	82	12
	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	386	8
9950007195[a]	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	84	16
	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	252	9
9950007212	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	53	12
9950009144	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 2	Not	Int	90	16
9950012226	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	13	15
0010040086	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 2	Not	Int	261	13
0010045170	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 2	Not	No	352	17
0330018071	ＣＯＶＩＤ－１９	No	NRec	Gr 2	Not	Int	190	>24
0340006138	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	265	7
0340015185	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	NA	223	13
0390018074	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 2	Not	Int	562	8
0480026160	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	280	8
0900010190	ＣＯＶＩＤ－１９	Yes	Rec	Gr 2	Not	Int	224	25
	急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	No	NRec	Gr 2	Not	Int	248	>190
	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	Yes	Rec	Gr 3	Not	Int	280	4
9950007161	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	213	22
	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	281	15
9950009194	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	238	9
9950011224	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	218	8
9950012134	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	212	13

Participant no.	Preferred Term	Seriousness (Yes/No)	Outcome	CTCAE severity	Causality	Action concerning efgartigimod	Onset day vs first efgartigimod intake	Duration (days)
0390019206	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	NA	74	10
0430003163	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	NA	103	6
0900007128	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	No	114	7
4200001165	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	No	300	11
9950007048	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	50	15
9950011166	ＣＯＶＩＤ－１９	No	Rec	Gr 1	Not	Int	92	11

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listings 16.2.7.1 and 16.2.5.1, and 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listings 16.2.7.1 and 16.2.5.1
AE=adverse event; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gr=grade; IA=interim analysis; IMP=investigational medicinal product; Int=drug interrupted; ISS=integrated summary of safety; IV=intravenous(ly); NA=not applicable; No=dose not changed; Not=not related; NRec=not recovered; PT=Preferred Term; Rec=recovered
[a] In the same participant, 2 events occurred: 1 AE of *COVID-19* in ARGX-113-1801 and 1 AE of *COVID-19* in ARGX-113-1803.

(2)　出血性事象

PB の全エフガルチギモド群で報告された全ての出血（AESI）を表 2.7.4-23 に要約する。出血性事象が 1 件以上認められた被験者は 103 名（83.1%）であった。

出血（AESI）の発現割合は、エフガルチギモド投与期間がより長期になるにつれて減少した。発現割合が高かった（全エフガルチギモド群の 10%以上）に報告された出血（AESI）は、尿中血陽性、点状出血、挫傷、血尿、鼻出血、血腫及び口腔内出血であった。

尿中血陽性［58 名（46.8%）］の発現割合が高かったことは、有効性評価に WHO 出血スケールを用いたことに関連している可能性がある。WHO 評価では顕微鏡的尿検査が必要であり、治験実施計画書では、重症度にかかわらず全ての出血の有害事象を AESI とみなすよう規定していたため、顕微鏡レベルの尿中血陽性の有害事象も全て AESI として報告する必要があった。

Grade 3 以上の出血（AESI）は 3 名の被験者にそれぞれ 1 件認められ、有害事象名は腟出血、直腸出血及び脳出血であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.5 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.5）。これらの AESI はいずれも重篤であり、1 件の AESI である脳出血は死亡に至った（2.7.4.2.1.3 及び 2.7.4.2.1.2）。これらの被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。その他の重篤な出血（AESI）はなかった。

表 2.7.4-23　Pooling Block：出血（AESI）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124)		
	n (%)	m	100 × PYFU
Any AESI of bleeding events	103 (83.1)	566	538.0
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1	1.0
特発性血腫	1 (0.8)	1	1.0
眼障害	6 (4.8)	8	7.6
結膜出血	4 (3.2)	4	3.8
眼出血	2 (1.6)	2	1.9
眼血腫	1 (0.8)	1	1.0
硝子体出血	1 (0.8)	1	1.0
胃腸障害	25 (20.2)	63	59.9
口腔内出血	13 (10.5)	22	20.9
歯肉出血	11 (8.9)	22	20.9
口腔血性水疱	3 (2.4)	9	8.6
直腸出血	2 (1.6)	3	2.9
肛門出血	1 (0.8)	2	1.9
痔核	1 (0.8)	1	1.0
メレナ	1 (0.8)	1	1.0
口腔粘膜血腫	1 (0.8)	1	1.0
舌血腫	1 (0.8)	1	1.0
歯槽出血	1 (0.8)	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.0)	6	5.7
適用部位出血	1 (0.8)	1	1.0
注射部位出血	1 (0.8)	1	1.0

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124)		
	n (%)	m	100 × PYFU
穿刺部位血腫	1 (0.8)	1	1.0
ワクチン接種部位内出血	1 (0.8)	1	1.0
ワクチン接種部位血腫	1 (0.8)	1	1.0
血管穿刺部位出血	1 (0.8)	1	1.0
傷害、中毒および処置合併症	24 (19.4)	103	97.9
挫傷	21 (16.9)	98	93.2
皮下血腫	2 (1.6)	2	1.9
処置後挫傷	1 (0.8)	2	1.9
創傷出血	1 (0.8)	1	1.0
臨床検査	60 (48.4)	142	135.0
尿中血陽性	58 (46.8)	140	133.1
尿潜血	1 (0.8)	1	1.0
尿潜血陽性	1 (0.8)	1	1.0
神経系障害	1 (0.8)	1	1.0
脳出血	1 (0.8)	1	1.0
腎および尿路障害	17 (13.7)	46	43.7
血尿	17 (13.7)	46	43.7
生殖系および乳房障害	6 (4.8)	14	13.3
重度月経出血	5 (4.0)	9	8.6
腟出血	2 (1.6)	2	1.9
月経中間期出血	1 (0.8)	2	1.9
子宮出血	1 (0.8)	1	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (13.7)	40	38.0
鼻出血	16 (12.9)	39	37.1
咽頭出血	1 (0.8)	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	38 (30.6)	108	102.7
点状出血	23 (18.5)	52	49.4
斑状出血	12 (9.7)	24	22.8
紫斑	12 (9.7)	30	28.5
皮膚出血	2 (1.6)	2	1.9
血管障害	14 (11.3)	34	32.3
血腫	14 (11.3)	33	31.4
出血	1 (0.8)	1	1.0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.10.1
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration;AE= adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE recorded as bleeding event in the CRF; CRF=case report form; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

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　Infusion-Related Reactions

infusion-related reaction（IRR）とは、MedDRA SMQ（広域）で「過敏症」、「アナフィラキシー反応」及び「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（又は有害事象発現時刻が不明の場合は 2 日以内）に発現した事象と定義した。

過敏症は、過敏症の SMQ（広域）に含まれる有害事象と定義した。

1801 試験では、IRR の発現割合はエフガルチギモド群（11.6%）とプラセボ群（11.1%）で同程度であった。1801 試験及び 1803 試験での IRR の解析については、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.1.9 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.1.9 にそれぞれ示した。

PB での全エフガルチギモド群の IRR の要約を、MedDRA SOC 及び PT 別に表 2.7.4-24 に示す。

全エフガルチギモド群では、IRR を 1 件以上発現した被験者は 12 名（9.7%）であった。そう痒症［4 名（3.2%）］、咳嗽［3 名（2.4%）］及び注入に伴う反応［2 名（1.6%）］を除き、ほとんどの IRR は 1 名の被験者で発現した。IRR はいずれも重篤ではなく、Grade 3 以上の IRR 及びエフガルチギモドの投与中止に至った IRR はなかった。エフガルチギモドの休薬に至った IRR（PT：注入に伴う反応）が 1 件報告された。アナフィラキシー反応及び高度の過敏症は発現しなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.6 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.6）。

表 2.7.4-24　Pooling Block：IRR（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod (N=124)		
	n (%)	m	100 × PYFU
Any infusion-related reaction[a]	12 (9.7)	27	25.7
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1	1.0
免疫性血小板減少症	1 (0.8)	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	8	7.6
胸部不快感	1 (0.8)	8	7.6
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	2	1.9
注入に伴う反応	2 (1.6)	2	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.2)	5	4.8
咳嗽	3 (2.4)	3	2.9
呼吸困難	1 (0.8)	1	1.0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	7 (5.6)	10	9.5
そう痒症	4 (3.2)	5	4.8
接触皮膚炎	1 (0.8)	2	1.9
発疹	1 (0.8)	1	1.0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	1	1.0
そう痒性皮疹	1 (0.8)	1	1.0
血管障害	1 (0.8)	1	1.0
低血圧	1 (0.8)	1	1.0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.13
100 × PYFU=event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of follow-up time of all participants within the treatment group expressed in years + follow-up phase with cutoff at 60 days after the last administration; AE=adverse event; ISS=integrated summary of safety; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group; 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; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=System Organ Class
Note: AEs were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).
[a] Infusion-related reactions were defined as AEs in the MedDRA SMQ (broad) for *Hypersensitivity*, *Anaphylactic reaction*, and *Extravasation* events (excluding implants) that occurred within 48 hours of an infusion, or within 2 days of the infusion if no AE start time was available.

2.7.4.2.1.5.2　副作用

エフガルチギモド IV の投与を受けた被験者の副作用プロファイルは、以下に示す評価で構成される方法により決定した。

- 統計学的基準を適用し、1801 試験でよく見られた有害事象のうちプラセボ群よりもエフガルチギモド群で発現割合が高かった有害事象を決定する
- 1801 試験で統計学的基準に合致した有害事象を医学的検討し、臨床的関連性を判断する
- 1603 試験及び 1803 試験の安全性データを検討し、副作用プロファイルを裏付ける

統計学的基準

1801 試験のデータには以下の統計学的基準を適用した：

- よく見られた有害事象を特定するために、1801 試験のいずれかの投与群で 5%以上の被験者で報告された有害事象をカットオフ値として適用した。このカットオフ値はこの試験の規模では典型的なものであり、gMG 被験者集団での副作用を確立する際にも使用した。
- よく見られた（被験者の 5%以上）有害事象のうち、プラセボ群よりエフガルチギモド群で発現割合が高かったものを特定するために、2%以上の発現割合の差を適用した。

上記 2 基準を満たす有害事象の PT を、SOC 別に表 2.7.4-25 に示す。

表 2.7.4-25　1801 試験でいずれかの投与群の被験者で 5%以上発現し、プラセボ群よりエフガルチギモド群で 2%以上多く発現した有害事象（SAF）

System Organ Class Preferred term	Efgartigimod (N=86; PYFU=37.99)			Placebo (N=45; PYFU=19.25)		
	n (%)	m	100 × PYFU	n (%)	m	100 × PYFU
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	6 (7.0)	8	21.1	0	0	…
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	17 (19.8)	52	136.9	6 (13.3)	42	218.2
神経系障害						
頭痛	14 (16.3)	20	52.6	6 (13.3)	22	114.3
血管障害						
高血圧	5 (5.8)	6	15.8	0	0	…

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.4.3
AE=adverse event; m=number of events; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same category are counted only once); PBO=placebo; PT=Preferred Term; 100 × PYFU= event rate per 100 patient-years of follow-up calculated as 100 × the number of events/sum of treatment + follow-up duration of all participants (expressed in years) per treatment
Note: The selection of AE PTs with a threshold of ≥5% was based on actual values rather than rounded numbers.

副作用の可能性がある事象の医学的検討

統計学的基準に合致した有害事象をさらにレビューし、臨床的関連性を判断し、それらがITP被験者でのエフガルチギモドIVの副作用であるかどうかを判定した。

- 無力症

  1801試験では、エフガルチギモド群の被験者6名（7.0%）に8件の無力症が発現したが、プラセボ群では無力症は認められなかった。これは100 PYFUあたり21.1件の発現率であった。無力症は全てCTCAE Grade 1又は2で、重篤ではなく、エフガルチギモドの休薬又は投与中止に至ったものはなかった。治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係が否定できない（possibly related）と判断された事象は1件のみであった。

  1803試験では、無力症はTotal群の被験者2名（2.0%）に2件発現した（表2.7.4-10）。これらはいずれもCTCAE Grade 1で、重篤ではなく、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。いずれの有害事象もエフガルチギモドの休薬又は投与中止には至らなかった。

  1603試験では、無力症はエフガルチギモドを投与された被験者1名（3.8%）で認められたが、プラセボ群では認められなかった（表2.7.4-8）。無力症は、エフガルチギモドIV 10 mg/kg群の被験者に発現し、CTCAE Grade 1であり、治験担当医師により因果関係は否定された。

  PBの全エフガルチギモド群では、無力症は7名（5.6%）に10件発現した。これは100 PYFUあたり9.5件の発現率であった。10件の無力症のうち、9件は欧州の被験者6名で報告され、他の1件はその他の地域で報告された（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.6）。

  PBの全エフガルチギモド群の12週間隔の解析の結果（表2.7.4-12）、無力症の大半［5名（4.0%）の被験者で6件］は、エフガルチギモド投与開始からWeek 1～12の間に報告されており、Week 37以降では無力症は認められなかった。

  無力症を発現した被験者の要約を表2.7.4-26に示す。被験者の詳細を評価したところ、無力症は主にエフガルチギモドの投与スケジュールと一致して発現しており、10件中6件は治験薬投与日に発現した（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.1、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1及び5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Listing 16.2.5.1）。エフガルチギモドの初回投与（1801試験又は1803試験のいずれか）から有害事象発現までの期間の範囲は9日～245日であった。無力症のうち1件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できない（possibly related）と判断されたが、この被験者は無力症の既往歴を有していた。無力症を発現した他の被験者は、スクリーニング期間中に無力症が既に発現していた（すなわち、エフガルチギモドの初回投与前に無力症が発現していた）。さらに他の（3人目）被験者は、1801試験で無力症が認められ、1803試験でも別の無力症の事象が認めら

れた。ほとんどの有害事象（10 件中 8 件）は試験終了時に消失した。

エフガルチギモド IV を健康被験者に投与した試験では、無力症の有害事象は報告されなかった（gMG IV CTD 2.7.4.2.1.1.1 及び 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR, 12.2.2）。gMG 被験者を対象とした試験でも無力症は発現割合の高い有害事象として報告されなかった［gMG IV PB の 6 名（3.6%）で発現］。gMG 被験者を対象としたプラセボ対照試験である 1704 試験での無力症の発現割合は、エフガルチギモド群で 1 名（1.2%）及びプラセボ群で 1 名（1.2%）の被験者と、エフガルチギモド IV 投与による発現割合の差は認められなかった。（5.3.5.4, ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.2.2.1 及び 5.3.5.3, ARGX-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.2.1）。

エフガルチギモド IV と無力症の発現との間に妥当な因果関係を裏付ける根拠は得られていない。被験者の詳細情報の評価から、PB の全エフガルチギモド群で報告された無力症のうち、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（possibly related）と判断されたのは 10 件中 1 件のみで、その被験者は無力症の既往歴を有していた。また、エフガルチギモドの作用機序に基づく因果関係の根拠もなく、健康被験者及び gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の試験データからも因果関係の根拠は得られていない。したがって、ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の利用可能なデータから、無力症はエフガルチギモド IV の副作用とは考えにくい。

表 2.7.4-26　Pooling Block：無力症の有害事象

Study	Participant No.	Seriousness (Yes/No)	Outcome	CTCAE Severity	Causality	Action concerning efgartigimod	Concomitant therapy started because of AE (Yes/No)	Onset day vs first efgartigimod intake	Duration (days)	Medical history of asthenia (Yes/No)	Concurrent AEs
ARGX-113-1801		No	Rec	Gr 2	Not	No	No	56	7		鉄欠乏性貧血
	0340006044	No	Rec	Gr 1	Not	No	No	63	7	No	鉄欠乏性貧血
	0390018074	No	Rec	Gr 2	Not	No	No	143	7	No	骨痛
	0390018088	No	nRec	Gr 2	Pos	No	No	9	>163	Yes	血尿, 悪心, 処置後発熱, 適用部位出血, 斑状出血, 低フェリチン血症, 便秘, 低血圧, 口腔粘膜腫, 口腔内出血, 点状出血と血腫
	0390020113[a]	No	Rec	Gr 1	Not	No	No	58	8	No	No
		No	Rec	Gr 1	Not	No	No	71	14		血尿
	0390020155	No	Rec	Gr 1	Not	No	No	141	7	No	貧血
	3800006005	No	nRec	Gr 2	Not	No	No	36	>29	No	重度月経出血, 鉄欠乏性貧血(SAE), 口腔内出血, 体温上昇と挫傷
ARGX-113-1803	0390020114	No	Rec	Gr 1	Not	No	No	245	2	No	No
	0390020155[b]	No	Rec	Gr 1	Not	No	No	190	29	No	胸部不快感, 倦怠感と四肢痛

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listings 16.2.7.1 and 16.2.4.3; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listings 16.2.7.1 and 16.2.4.3; 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Listing 16.2.5.1

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gr=grade; No=dose not changed/no concomitant therapy started because of AE; Not=not related; nRec=not recovered; Pos= possibly related; Rec=recovered; SAE=serious adverse event

[a] This participant had a prior event of asthenia during screening (the event occurred before the first efgartigimod administration).

[b] This participant also had an AE of *Asthenia* in ARGX-113-1801.

- 挫傷

1801 試験では、挫傷はエフガルチギモド群の 17 名（19.8%）の被験者に 52 件、プラセボ群の 6 名（13.3%）に 42 件発現した。これは 100 PYFU あたりそれぞれ 136.9 件及び 218.2 件の発現率であった。挫傷の発現割合はエフガルチギモド群及びプラセボ群間で数値的な差が認められたが、100 PYFU あたりの発現率は、エフガルチギモド群よりプラセボ群の方が高かった。

1803 試験では、挫傷は Total 群の被験者 10 名（9.9%）に 50 件発現した。PB の全エフガルチギモド群では挫傷は 21 名（16.9%）の被験者に 102 件発現した。これは 100 PYFU あたり 97.0 件の発現率であった。

1801 試験及び 1803 試験での挫傷の発現割合は、重症度にかかわらず全ての出血性事象（内出血とも呼ばれる挫傷を含む）を有害事象として報告するという治験実施計画書の要件を反映している。さらに、出血を生じた有害事象は全て AESI として報告する必要があった。挫傷の発現割合は、ITP 患者で一般的に認められる典型的な臨床症状である皮膚粘膜出血等の発現割合と同様であった（Cines, 2002; Kassardjian, 2020）。

1801 試験及び 1803 試験で報告された挫傷はいずれも重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 で、重篤ではなく、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ものはなかった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象はなく、エフガルチギモドの休薬に至った挫傷は、1801 試験のエフガルチギモド群の被験者 1 名（1.2%）のみに報告された。

1603 試験では、挫傷はエフガルチギモド投与を受けた被験者 2 名（7.7%）（エフガルチギモド 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で各 1 名）及びプラセボ群の被験者 1 名（8.3%）で報告された（表 2.7.4-8）。重症度はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Listing 16.2.7.1）。

1801 試験で皮膚出血関連の PT（すなわち、斑状出血、点状出血、紫斑、挫傷及び処置後挫傷）を検討したところ、皮膚出血の有害事象はエフガルチギモド群の被験者 34 名（39.5%、96 件）及びプラセボ群の被験者 22 名（48.9%、87 件）にそれぞれ認められた（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.1）。これは、1801 試験で出血（AESI）を発現した被験者の発現割合がエフガルチギモド群（70.9%）よりプラセボ群（86.7%）で高かったのと同様の結果であった（表 2.7.4-5）。

PB の全エフガルチギモド群の 12 週間隔の解析の結果（表 2.7.4-12）、挫傷の発現割合及び件数は経時的に減少し、Week 1～12 では 16 名（12.9%）に 38 件報告されたが、Week 61～72 では 1 名（2.3%）に 4 件であった。Week 72 以降は、挫傷は認められなかった。また、出血（AESI）も、エフガルチギモドの投与期間が長いほど発現割合は減少した（表 2.7.4-7）。

エフガルチギモド IV と挫傷の発現との間に妥当な因果関係を裏付ける根拠は得られていない。1801 試験では、エフガルチギモド群及びプラセボ群の間に挫傷の発現割合の数値的な差は認められたが、100 PYFU あたりの発現率はプラセボ群の方が高かった。皮膚出血を含む全ての PT 及び出血（AESI）を考慮した場合でも、プラセボ群の方が発現割合は高い。挫傷は基礎疾患である ITP の臨床症状と関連して

おり、ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の利用可能なデータから、挫傷はエフガルチギモド IV の副作用とは考えにくい。

- 頭痛

1801 試験では、エフガルチギモド群の被験者 14 名（16.3%）に 20 件の頭痛が発現し、100 PYFU あたり 52.6 件の発現率であった。プラセボ群では、6 名（13.3%）の被験者に 22 件の頭痛の有害事象が発現し、100 PYFU あたり 114.3 件の発現率であった。エフガルチギモド群とプラセボ群間で頭痛の発現割合に数値的な差はあるが、100 PYFU あたりの発現率は、エフガルチギモド群よりもプラセボ群の方が高かった。

1801 試験では頭痛は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であった。治験担当医師により治験薬と因果関係が否定できないと判断された頭痛はそれぞれ 3 名の被験者（エフガルチギモド群 3.5%及びプラセボ群 6.7%）で発現した。治験薬の休薬及び／又は投与中止に至った有害事象はなかった。エフガルチギモド群の 1 名の被験者に重篤な頭痛が発現したが、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。この被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。

被験者の詳細情報を評価したところ、エフガルチギモド群及びプラセボ群のいずれも、頭痛は主に治験薬の投与スケジュールと一致して発現した（それぞれ 20 件中 8 件及び 22 件中 14 件が治験薬投与日に発現した）。頭痛の既往歴を有する被験者はエフガルチギモド群 2 名及びプラセボ群 1 名であった。有害事象のほとんどは一過性で、エフガルチギモド群では 20 件中 16 件が、プラセボ群では 22 件中 19 件が 3 日以内に消失し、治験終了時に消失したのはそれぞれ 20 件中 18 件及び 22 件中 20 件であった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.1、16.2.5.1 及び 16.2.4.3）。

1803 試験では、頭痛は Total 群の被験者 10 名（9.9%）に 16 件発現した。そのうち、4 名の被験者は 1801 試験でも頭痛を発現していた（エフガルチギモド群 3 名、プラセボ群 1 名）（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.1 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1）。

1803 試験では、CTCAE Grade 3 の頭痛 1 件が PBO-EFG 群の被験者 1 名で発現した。この事象は重篤で、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係なしと判断された。この被験者の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。Total 群では、被験者 3 名（3.0%）（EFG-EFG 群 1 名及び PBO-EFG 群 2 名）が、治験担当医師によりエフガルチギモドと因果関係が否定できない頭痛を発現した。エフガルチギモドの休薬又は投与中止、若しくは試験中止に至った頭痛はなかった。

1803 試験では、16 件の頭痛のうち 6 件が治験薬投与日に発現した。頭痛を発現した被験者で、頭痛の既往歴を有する者はいなかった。頭痛のほとんどは一過性で、16 件中 10 件が 3 日以内に消失し、IA1 のカットオフ日時点で 16 件中 14 件が消失した（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1、16.2.4.3 及び 16.2.5.1）。

1603 試験では、頭痛はエフガルチギモド 5 mg/kg 群の被験者 1 名（7.7%）及びプラセボ群の 2 名（16.7%）の被験者に発現した（表 2.7.4-8）。重症度はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された頭痛はプラセボ群の被験者 1 名に認められた（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Listing 16.2.7.1）。

PB で、頭痛は 21 名（16.9%）の被験者に 36 件発現し、100 PYFU あたり 34.2 件

の発現率であった。PB の全エフガルチギモド群の 12 週間隔の解析の結果（表 2.7.4-12）、ほとんどの［14 名（11.3%）］の頭痛は Week 1～12 の間に発現した。Week 12 から Week 72 の間の 12 週間隔の頭痛の発現割合の範囲は 1.8%～5.4%であった。Week 73 以降、頭痛の有害事象は認められなかった。

エフガルチギモドと頭痛の発現との間に妥当な因果関係を裏付ける根拠は得られていない。1801 試験では、エフガルチギモド群及びプラセボ群の間に頭痛の発現割合に数値的な差が認められたが、発現割合の差はわずかであり、100 PYFU あたりの発現率はプラセボ群の方が高かった。さらに、頭痛のほとんど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ており、頭痛の特徴（治験薬投与から有害事象発現までの期間、持続期間、重症度）に投与群間で明らかな差は認められなかった。エフガルチギモドの作用機序に基づく因果関係の根拠もない。したがって、ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の利用可能なデータから、頭痛はエフガルチギモド IV の副作用とは考えにくい。

- 高血圧

1801 試験では、高血圧はエフガルチギモド群の被験者 5 名（5.8%）に 6 件認められ、これは 100 PYFU あたり 15.8 件の発現率であった。プラセボ群で高血圧を発現した被験者はいなかった。

1803 試験の Total 群では、被験者 4 名（4.0%）が 5 件の高血圧を発現した（表 2.7.4-10）。

1603 試験では、エフガルチギモドの投与を受けた 2 名（7.7%）の被験者が高血圧を発現した。いずれもエフガルチギモド 10 mg/kg 群であった。プラセボ群では、1 名（8.3%）の被験者に高血圧が認められた（表 2.7.4-8）。高血圧はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Listing 16.2.7.1）。

PB の全エフガルチギモド群では、9 名（7.3%）の被験者に 11 件の高血圧が発現し、100 PYFU あたり 10.5 件の発現率であった（表 2.7.4-11）。高血圧の有害事象の要約を表 2.7.4-27 に示した。

高血圧を発現した被験者の大半（9 名中 6 名）に高血圧の既往歴があった。高血圧の既往歴のない 7 人目の被験者は、TEAE ではない高血圧を発現していた（すなわち、最初のエフガルチギモド投与前に有害事象を発現した）。高血圧を発現した 1801 試験で高血圧を発現した被験者は全員、1803 試験に移行した。1801 試験で高血圧を発現した被験者で、1803 試験で高血圧の再発が認められた被験者はいなかった。（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listing 16.2.7.1、16.2.4.3、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1、16.2.4.3 及び 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Listing 16.2.5.1）

高血圧の有害事象の大多数（11 件中 9 件）は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の高血圧を発現した被験者 2 名の安全性の叙述へのリンクを表 2.7.4-28 に示す。

高血圧の有害事象はいずれも重篤ではなく、エフガルチギモドの投与中止には至らず、治験担当医師によりエフガルチギモドとの因果関係があると判断されたものはなかった。データカットオフ日までに、1 名を除く全ての被験者が回復又は回復傾向であった。高血圧の既往歴又は治験薬投与前の発現がない被験者では、有害事

象は 1 日以内に消失し、11 件中 3 件の有害事象は治療を必要とすることなく消失した。最初のエフガルチギモド投与（1801 試験又は 1803 試験のいずれか）から有害事象の発現までの期間の範囲は 25 日～470 日であった。

1801 試験では、エフガルチギモド群又はプラセボ群で、収縮期血圧又は拡張期血圧の平均値に臨床的に意味のある経時的な傾向、又は収縮期血圧のベースラインからの平均値に変化は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.3.1）。エフガルチギモド群では、拡張期血圧の平均値のベースラインから安定した増加（約 1 mmHg）が Week 4 から Week 17 まで観察された。収縮期血圧値がベースラインの正常値から治験薬投与後に異常値（正常値から高値）になった被験者は、エフガルチギモド群の被験者 11 名（12.8%）及びプラセボ群の被験者 6 名（13.3%）と同程度の割合で観察された。拡張期血圧値がベースラインの正常値から治験薬投与後に異常値（正常値から高値）になった被験者は、エフガルチギモド群 20 名（23.3%）で、プラセボ群 8 名（17.8%）より高い割合で観察された。しかしながら、この差はベースラインに異常高値を示した被験者の割合がエフガルチギモド群［1 名（1.2%）］よりもプラセボ群［7 名（15.6%）］で高かったことによるものと考えられる（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.3.2）。

エフガルチギモド IV と高血圧の発現との間に妥当な因果関係を裏付ける根拠は得られていない。被験者の詳細情報の評価から、全て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は否定された。さらに、被験者の大半（9 名中 6 名）は高血圧の既往歴があった。エフガルチギモド群又はプラセボ群では、収縮期血圧又は拡張期血圧の平均値に臨床的に意味のある経時的な傾向、又は収縮期血圧のベースラインからの平均値に変化は認められなかった。エフガルチギモド IV と高血圧の発現との間に、エフガルチギモドの作用機序に基づく因果関係を示す根拠は得られていない。したがって、ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の利用可能なデータから、高血圧はエフガルチギモド IV の副作用とは考えにくい。

表 2.7.4-27　Pooling Block：高血圧の有害事象

Study	Participant No.	Seriousness (Yes/No)	Outcome	CTCAE Severity	Causality	Action concerning efgartigimod	Concomitant therapy started because of AE (Yes/No)	Onset day vs first efgartigimod intake	Duration (days)	Medical history of hypertension (Yes/No)
ARGX-113-1801		No	Rec	Gr 2	Not	No	Yes	93	29	
	0340006138	No	Reci	Gr 1	Not	No	Yes	121	>399	No[a]
	0390011025	No	nRec	Gr 3	Not	No	No	85	>85	Yes
	0390011068	No	Rec	Gr 2	Not	No	No	25	127	Yes
	0390020114	No	Rec	Gr 1	Not	No	No	69	8	Yes
	0480014182	No	Rec	Gr 3	Not	No	Yes	78	1	Yes
ARGX-113-1803	0340013053	No	Rec	Gr 1	Not	No	Yes	378	22	Yes
	3800006006	No	Rec	Gr 2	Not	No	Yes	227	11	Yes
		No	Rec	Gr 2	Not	No	Yes	99	1	
	0480013032	No	Rec	Gr 1	Not	No	Yes	470	1	No
	0900004120	No	Rec	Gr 1	Not	No	Yes	260	1	No

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Listings 16.2.7.1, and 16.2.4.3; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listings 16.2.7.1 and 16.2.4.3; 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Listing 16.2.5.1.

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gr=grade; No=dose not changed/no concomitant therapy started because of an AE; Not=not related; nRec=not recovered; Rec=recovered; Reci=recovering

[a] This participant was reported with pretreatment hypertension (Gr 1) in ARGX-113-1803.

結論

ITP 被験者を対象にエフガルチギモド IV を投与した臨床試験で得られた安全性データ及び上述した副作用同定プロセスに基づき、エフガルチギモドの gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書に記載されている副作用に加えて、新たな副作用は確認されなかった。

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治験薬の投与中止に至った有害事象について、被験者の叙述を作成した。また、非重篤で Grade 3 以上の有害事象及び妊娠についても、被験者の叙述を作成した。なお、妊娠は有害事象とはみなさない。

表 2.7.4-28　死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、及び妊娠の叙述

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
ARGX-113-1603	362-002	SAE AE leading to d/c	血小板減少症	Efgartigimod	argx-113-1603-crf-sae-362-002	ARGX-113-1603 CSR, Section 14.3.10
	380-001	SAE	肺炎	Efgartigimod	argx-113-1603-crf-sae-380-001	ARGX-113-1603 CSR, Section 14.3.10
	393-001	SAE	子宮ポリープ	Efgartigimod	argx-113-1603-crf-sae-393-001	ARGX-113-1603 CSR, Section 14.3.10
ARGX-113-1801	0010042158	SAE	血尿	Placebo	argx-113-1801-crf-0010042-158	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0010042158
	0070010229	SAE	ＣＯＶＩＤ－１９	Placebo	argx-113-1801-crf-0070010-229	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0070010229
	0070012103	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	肝毒性	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0070012-103	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0070012103
	0070012218	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	好中球減少症	Placebo	argx-113-1801-crf-0070012-218	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0070012218
	0320012080	SAE, Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	貧血、下部消化管出血	Placebo	argx-113-1801-crf-0320012-080	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0320012080
	0340006156	SAE	血小板減少症	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0340006-156	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0340006156
	0360010021	SAE, AE leading to discontinuation	慢性骨髄単球性白血病	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0360010-021	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0360010021
	0390011025	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	高血圧	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0390011-025	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0390011025

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	0430002108	SAE	交通事故	Placebo	argx-113-1801-crf-0430002-108	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0430002108
	0480011202	AE leading to discontinuation	気管支炎	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0480011-202	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0480011202
	0480013085	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	好中球減少症	Placebo	argx-113-1801-crf-0480013-085	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0480013085
	0480013097	SAE	血小板減少症	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0480013-097	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0480013097
	0480014182	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	高血圧	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0480014-182	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0480014182
	0810017008	SAE	免疫性血小板減少症	Placebo	argx-113-1801-crf-0810017-008	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0810017008
	0900004120	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	血中尿酸増加	Placebo	argx-113-1801-crf-0900004-120	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900004120
	0900004176	AE leading to discontinuation	蕁麻疹	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0900004-176	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900004176
	0900007128	SAE	急性腎障害、虫垂炎	Placebo	argx-113-1801-crf-0900007-128	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900007128
	0900009174	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	齲歯	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0900009-174	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900009174
	0900010132	Pregnancy[a]	該当せず	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0900010-132	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900010132

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	0900010214	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	血尿、鉄欠乏性貧血	Placebo	argx-113-1801-crf-0900010-214	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900010214
	0900016139	SAE	頭痛	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0900016-139	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900016139
	0900017123	SAE, Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	腹痛、貧血、サイトメガロウイルス感染、筋骨格系胸痛 (SAE)、筋骨格系胸痛 (grade 3 AE)、膣出血	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-0900017-123	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900017123
	0900019095	SAE, AE leading to discontinuation	ＣＯＶＩＤ－１９、口腔内出血	Placebo	argx-113-1801-crf-0900019-095	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 0900019095
	3800006005	SAE, Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	鉄欠乏性貧血、鉄欠乏性貧血	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-3800006-005	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 3800006005
	9950009144	SAE	丹毒	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-9950009-144	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 9950009144
	9950011224	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	好中球減少症	Efgartigimod	argx-113-1801-crf-9950011-224	ARGX-113-1801 CSR, Section 14.3, Table 41, 9950011224
ARGX-113-1803	0010040173	SAE	直腸出血、ヘモグロビン減少	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0010040-173	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0010040173
	0010042130	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	白血球減少症	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0010042-130	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0010042130
	0010042158	SAE, SAE (before first dose)	頭蓋内出血、血尿	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-0010042-158	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0010042158

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	0070012172	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	血中ビリルビン増加	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0070012-172	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0070012172
	0070012218	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-0070012-218	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0070012218
	0320012080	SAE, Nonserious CTCAE grade ≥3 AE, SAE (fatal), SAE (before first dose)	肺の悪性新生物、肺線維症、貧血、背部痛	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-0320012-080	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0320012080
	0390011068	SAE (fatal)	大腿骨骨折	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0390011-068	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0390011068
	0390018088	SAE, Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	胃炎、関節痛	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0390018-088	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0390018088
	0430002108	SAE, SAE (before first dose)	頭痛、悪心、嘔吐、交通事故	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-0430002-108	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0430002108
	0440012217	SAE	下痢、嘔吐	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0440012-217	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0440012217
	0480013014	SAE, Nonserious CTCAE grade ≥3 AE, SAE leading to withdrawal	慢性腎臓病	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0480013-014	ARGX-113-1803-IA1 CSR, Section 14.3, Table 29, 0480013014
	0480026160	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE, SAE	齲歯、心筋梗塞	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0480026-160	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 0480026160

Study	Identifier	Type	Preferred Term	Treatment assignment	Link to eCRF and additional documentation	Link to narrative
	0900010190	SAE	ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-0900010-190	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 0900010190
	0900010214	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	鉄欠乏性貧血	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-0900010-214	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 0900010214
	0900013178	SAE	基底細胞癌	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-0900013-178	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 0900013178
	3590002090	SAE	血小板数減少	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-3590002-090	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 3590002090
	9950011224	Nonserious CTCAE grade ≥3 AE	好中球減少症	EFG-EFG	argx-113-1803-crf-9950011-224	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 9950011224
	9950012039	SAE, SAE (fatal)	急性呼吸不全、全身性炎症反応症候群、脳出血	PBO-EFG	argx-113-1803-crf-9950012-039	ARGX-113-1803-IA CSR, Section 14.3, Table 29, 9950012039

AE=adverse event; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF=electronic case report form; EFG=efgartigimod; PBO=placebo; SAE=serious adverse event

[a] Pregnancy is not considered an AE.

2.7.4.2.3　gMG 被験者におけるエフガルチギモド IV の補足安全性情報

gMG 被験者 164 名を対象に週 1 回 3 週間、計 4 回のサイクルで投与したエフガルチギモド IV 10 mg/kg は忍容性が高く、安全性プロファイルは良好であった。最大 19 サイクルの長期曝露期間［フォローアップ期を合わせた投与期間の中央値（最小値, 最大値）は 664.5（42, 1080）日］の安全性プロファイル（5.3.5.3, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.1.1.2.5）は、gMG IV CTD 2.7.4 で示した最大 11 サイクル［フォローアップ期を合わせた投与期間の中央値（最小値, 最大値）は 353.0（42, 605）日］（gMG IV CTD 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.4.18）の安全性プロファイルと一貫していた。エフガルチギモド IV 臨床試験の主要な安全性の結果は以下の通りである：

死亡	エフガルチギモド IV の投与を受けた gMG 被験者で 5 名の死亡が報告された。これらは全て 1705 試験（IA4）で報告され、いずれもエフガルチギモドとの因果関係は否定された。	ARGX-113-1705-IA4 CSR, 12.3.1.1
有害事象	エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与を受けた gMG 被験者を対象とした試験で、ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。	gMG IV CTD 2.7.4.2.1、ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.1.1
	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を最大 19 サイクルまで投与したとき、投与サイクル数を増加しても、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なったりすることはなかった。	gMG IV CTD 2.7.4.2.1、ARGX-113-9021-9031-ISS Table 14.3.1.2.1.1
	gMG 被験者を対象とした臨床試験で、アナフィラキシー反応及び高度の過敏症は認められず、治験薬の投与中止に至った IRR はなかった。	gMG IV CTD 2.7.4.2.1.5.1、ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.12.1
AESI：感染症	臨床試験で最も発現割合が高かった感染症は上気道感染及び尿路感染であった。 感染症の種類は、gMG 患者が通常罹患する感染症（Kassardjian, 2020）と相違はなかった。 ほとんどの感染症は軽度から中等度で、治験薬の投与中止に至った感染症はなかった。	gMG IV CTD 2.7.4.2.1.4.4、ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.2.9.1
副作用	gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の副作用は、主にランダム化プラセボ対照試験である 1704 試験の結果に基づいて検討した。エフガルチギモド IV のその他の試験データを検討したが、1704 試験で検討した副作用と比較し、新たな副作用又は臨床的に意味のある発現割合の増加は認められなかった。 エフガルチギモド IV 投与を受けた gMG 被験者で報告された副作用はほとんどが軽度から中等度であった。副作用によりエフガルチギモド IV 投与を中止した被験者はいなかった。	gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書、 gMG IV CTD 2.7.4.2.1.5.2
特別な患者集団	gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の安全性プロファイルでは、性別、年齢、及び人種の影響は認められなかった。	gMG IV CTD 2.7.4.5.1

臨床検査値の評価	臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価で、エフガルチギモド IV 投与に関連する臨床的に意味のある異常は認められなかった。	gMG IV CTD 2.7.4.3.3, 2.7.4.4.1.3, 2.7.4.4.1.4.3、ARGX-113-9021-9031-ISS Table 14.3.2.2.1.1～Table 14.3.4.2.3

2.7.4.3　臨床検査値の評価

エフガルチギモド IV のいずれの臨床試験でも、臨床検査値に臨床的に意味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 1 又は 2 であった。

2.7.4.3.1　1603 試験

血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値は、外れ値が時々認められたものの、一定の傾向は認められなかった。

main study（二重盲検比較期）中の血小板数のベースラインからの平均変化量はプラセボ群よりエフガルチギモド群が高かった。二重盲検比較期及び非盲検投与期の Cycle 1 で、血小板数以外に血液学的検査値及び血液生化学検査値の臨床的に意味のあるベースラインからの平均値の変化は認められなかった。

エフガルチギモド両群の血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値、並びにプラセボ群の血液学的検査値及び血液生化学検査値に孤発的なランダムな異常値が認められた。有害事象として報告された臨床検査値異常のいずれも治験担当医師により治験薬と因果関係は否定された。

1603 試験の臨床検査値異常の詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 12.4 を参照。

2.7.4.3.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験で評価した血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査項目の概要を付録 2 表 2.7.4-38 に示す。1801 試験及び 1803 試験について、ベースライン後に見られた CTCAE Grade 3 以上の異常値への変動を表 2.7.4-29 に要約する。

1801 試験及び 1803 試験では、全体で、血液生化学検査値、血液学的検査値及び尿検査値にベースラインからの臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった。

1801 試験及び 1803 試験では、エフガルチギモド投与による血清アルブミン濃度の減少は認められなかった。1801 試験のエフガルチギモド群及び 1803 試験の PBO-EFG 群で、平均血清アルブミン濃度はエフガルチギモド投与により一貫して増加した。

1801 試験では、ベースラインのアルブミン濃度の平均値（標準偏差）は、エフガルチギモド群及びプラセボ群でそれぞれ 44.4（4.00）g/L 及び 44.2（3.27）g/L であった。エフガルチギモド群では、アルブミン濃度の平均値（標準偏差）は Week 13 までに最大 51.3（4.29）g/L［ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は 6.9（3.73）g/L］に増加した。その後、平均アルブミン値は投与終了時まで 50.2（5.35）g/L から 51.0（4.11~5.19）g/L の範囲で安定しており、フォローアップ期の Week 4 のアルブミン値の平均値（標準偏差）［44.3

（11.91）g/L］はベースラインに回復していた。血清アルブミン濃度の増加と関連する臨床症状は認められなかった。プラセボ群では、アルブミン値及びアルブミン値の平均値（標準偏差）に経時的な変化は認められず、ベースラインからの変化も認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.2.1）。

1803 試験では、PBO-EFG 群において、平均血清アルブミン濃度はベースラインの平均値（標準偏差）44.1（3.51）g/L から Week 7 の平均値（標準偏差）49.8（4.37） g/L に増加した。Week 7 のベースラインからの平均（標準偏差）変化量は 5.7（2.72）であり、平均アルブミン濃度は EFG-EFG 群の試験開始時の平均値（標準偏差）［50.1（5.28）g/L］と同程度であった。PBO-EFG 群のアルブミン濃度は、Week 7 以降の治験薬投与期間中は安定しており、平均値（標準偏差）は 48.6（6.78）g/L から 52.6（1.52）g/L の範囲であった。EFG-EFG 群ではベースラインから治験薬投与期間終了時まで安定しており、平均値（標準偏差）は 48.4（6.85） g/L から 52.1（4.56）g/L の範囲であった。治験薬を投与しないフォローアップ期間中の血清アルブミン濃度は両投与群ともベースライン値近くに戻り、フォローアップ期 Week 8 の平均値（標準偏差）は PBO-EFG 群では 44.8（2.99）g/L、EFG-EFG 群では 44.3（4.57）g/L であった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.3.2.1）。

1801 試験では、ベースラインでの正常値が治験薬投与後に異常値（正常値から高値）になった被験者がエフガルチギモド群でプラセボ群よりも多く認められた検査項目は、アルブミン（それぞれ 60.5%対 20.0%）及びカルシウム（それぞれ 40.7%対 11.1%）であった。しかし、これらは臨床的に意味がある変化ではなく、有害事象として報告されなかった。

1801 試験では、エフガルチギモド群でベースラインから Grade 3 以上の毒性へのシフトが最も多く（被験者の 3%以上）報告されたのは、クレアチニン・クリアランス減少［エフガルチギモド群 3 名（3.5%）及びプラセボ群 0 名、以下同順］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［3 名（3.5%）及び 1 名（2.2%）］、リンパ球数減少［3 名（3.5%）及び 1 名（2.2%）］、好中球数減少［3 名（3.5%）及び 2 名（4.4%）］であった。

1803 試験では、アルブミンがベースラインの正常値から治験薬投与後に異常値（正常値から高値）になった被験者の割合は EFG-EFG 群で 39.7%、PBO-EFG 群で 73.7%であった。カルシウムがベースラインの正常値から治験薬投与後に異常値（正常値から高値）になった被験者の割合は EFG-EFG 群で 44.4%、PBO-EFG 群で 34.2%であった。しかし、これらは臨床的に意味がある変化ではなく、有害事象として報告されなかった。

1803 試験では、全エフガルチギモド群でベースラインから Grade 3 以上の毒性へのシフトが最も多く（被験者の 3%以上）報告されたのは、高カリウム血症、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少であった。

1801 試験及び 1803 試験の臨床検査値の評価に関する詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.2 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.2 を参照。

表 2.7.4-29　1801 試験及び 1803 試験：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（SAF）

	ARGX-113-1801				ARGX-113-1803					
	EFG (N=86)		PBO (N=45)		EFG-EFG (N=63)		PBO-EFG (N=38)		Total (N=101)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Chemistry										
Alanine aminotransferase increased	1/85	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Grade 3	1/85	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Aspartate aminotransferase increased	1/85	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Grade 3	1/85	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Blood bilirubin increased	0	…	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Grade 3	0	…	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Blood urea nitrogen increased	0	…	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Grade 3	0	…	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Creatinine clearance decreased	3/86	3.5	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Grade 3	2/86	2.3	0	…	0	…	0	…	0	…
Grade 4	1/86	1.2	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Creatinine increased	1/86	1.2	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Grade 3	1/86	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Grade 4	0	…	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
GGT increased	3/86	3.5	1/45	2.2	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Grade 3	3/86	3.5	1/45	2.2	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
Hyperkalemia	1/86	1.2	2/45	4.4	2/63	3.2	1/38	2.6	3/101	3.0
Grade 3	1/86	1.2	1/45	2.2	0	…	0	…	0	…
Grade 4	0	…	1/45	2.2	2/63	3.2	1/38	2.6	3/101	3.0
Hyponatremia	1/86	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Grade 3	1/86	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
Hematology										
Anaemia	2/85	2.4	1/45	2.2	1/63	1.6	1/38	2.6	2/101	2.0
Grade 3	2/85	2.4	1/45	2.2	1/63	1.6	1/38	2.6	2/101	2.0
Lymphocyte count decreased	3/85	3.5	1/45	2.2	1/63	1.6	2/38	5.3	3/101	3.0
Grade 3	3/85	3.5	1/45	2.2	1/63	1.6	1/38	2.6	2/101	2.0
Grade 4	0	…	0	…	0	…	1/38	2.6	1/101	1.0
Neutrophil count decreased	3/85	3.5	2/45	4.4	3/63	4.8	0	…	3/101	3.0

	ARGX-113-1801				ARGX-113-1803					
	EFG (N=86)		PBO (N=45)		EFG-EFG (N=63)		PBO-EFG (N=38)		Total (N=101)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Grade 3	2/85	2.4	2/45	4.4	2/63	3.2	0	…	2/101	2.0
Grade 4	1/85	1.2	0	…	1/63	1.6	0	…	1/101	1.0
White blood cell decreased	2/85	2.4	1/45	2.2	2/63	3.2	1/38	2.6	3/101	3.0
Grade 3	2/85	2.4	1/45	2.2	2/63	3.2	1/38	2.6	3/101	3.0

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.2.3; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Table 14.3.2.3
CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFG=efgartigimod; GGT=gamma-glutamyl transferase; IA=interim analysis; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with abnormality; Na=number of participants with data in the treatment group; PBO=placebo
Note: Worst-case analysis considered all postbaseline assessments, including unscheduled assessments. The denominator for the percentage calculation was the total number of participants per group in the safety analysis set with data.

2.7.4.3.3　安全性統合データセット

PB の全エフガルチギモド群では、血液生化学検査値及び血液学的検査値にベースラインからの臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.1, 実測値及びベースラインからの変化の経時的推移）。

血清アルブミン濃度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は発現しなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.1 及び Table 14.3.1.2.2.1）。

PB の全エフガルチギモド群の血清アルブミン濃度の平均値（標準偏差）は、ベースライン値［44.3（3.84）g/L］からエフガルチギモド投与後 Week 7［50.3（4.20） g/L］までに増加し、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 6.1（3.17）g/L であった。最初の増加後、血清アルブミン濃度の平均値（標準偏差）は治験薬投与期間終了まで安定しており、48.4（6.85）g/L から 51.958（3.72） g/L の範囲であった。エフガルチギモドを投与しないフォローアップ期の経過観察中にベースラインに戻り、フォローアップ期の Week 8 時点で 44.5（3.92）g/L であった。血清アルブミン濃度の増加と関連する臨床症状は認められなかった。カルシウムでも同様の傾向が認められており、おそらく血清アルブミンの変化が関与していると考えられる（Ladenson, 1979）。エフガルチギモド投与開始後に平均カルシウム濃度の最初の増加が認められたが、その後カルシウム濃度は治療終了時まで安定し、エフガルチギモドを投与しないフォローアップ期間中にベースラインに戻った。

ベースライン後のいずれかの時点で認められた血液生化学検査値及び血液学的検査値の異常は、ほとんどが CTCAE Grade 2 以下であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.3.1）。

PB での血液生化学検査及び血液学的検査の Grade 3 以上の異常値の要約を表 2.7.4-30 に示す。被験者の 5%以上で報告された Grade 3 以上の臨床検査値異常はなかった。以下の Grade 4 の臨床検査値異常が発現した：

- 高カリウム血症：3 名（2.4%）
- リンパ球数減少及び好中球数減少：それぞれ 2 名（1.6%）
- 体表面積で補正したクレアチニン・クリアランスの減少及びクレアチニン増加：それぞれ 1 名（0.8%）

臨床検査値異常値のベースラインとのクロス集計表を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.2 に示す。5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS に、ベースラインの eGFR 値カテゴリー別の臨床検査値最悪 Grade とベースライン Grade とのクロス集計表（Table 14.3.2.2.3.2）、eGFR カテゴリーの最悪値とベースライン eGFR カテゴリーとのクロス集計表（Table 14.3.2.2.4.2）、ベースライン eGFR 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（Table 14.3.2.2.4.1）を示す。

表 2.7.4-30　Pooling Block：CTCAE Grade 3 以上の臨床検査値異常（SAF）

	Total efgartigimod (N=124)	
	n/Na	%
Chemistry		
Alanine aminotransferase increased	1/123	0.8
Grade 3	1/123	0.8
Aspartate aminotransferase increased	1/123	0.8
Grade 3	1/123	0.8
BSA adjusted creatinine clearance decreased	3/123	2.4
Grade 3	2/123	1.6
Grade 4	1/123	0.8
Blood bilirubin increased	1/123	0.8
Grade 3	1/123	0.8
Blood urea nitrogen increased	1/124	0.8
Grade 3	1/124	0.8
Creatinine increased	1/124	0.8
Grade 3	0	0
Grade 4	1/124	0.8
GGT increased	4/124	3.2
Grade 3	4/124	3.2
Hyperkalemia	4/124	3.2
Grade 3	1/124	0.8
Grade 4	3/124	2.4
Hypernatremia	1/124	0.8
Grade 3	1/124	0.8
Hyponatremia	1/124	0.8
Grade 3	1/124	0.8
Hematology		
Hemoglobin decreased	4/123	3.3
Grade 3	4/123	3.3
Lymphocyte count decreased	6/123	4.9
Grade 3	4/123	3.3
Grade 4	2/123	1.6
Neutrophil count decreased	5/123	4.1
Grade 3	3/123	2.4
Grade 4	2/123	1.6
White blood cell decreased	5/123	4.1
Grade 3	5/123	4.1

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.3.1
BSA=body surface area; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT=gamma-glutamyl transferase; ISS=integrated summary of safety; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with abnormality; Na=number of participants with data in the treatment group
The worst toxicity considers all postbaseline assessments including unscheduled assessments. The denominator for the percentage calculations is the number of participants per treatment in the safety analysis set, excluding participants with missing values.

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

バイタルサイン測定値、心電図及び身体的所見に関する全ての新たな異常所見又は既存の状態の悪化のうち、治験担当医師が臨床的に重要と判断したものは全て有害事象として報告された。

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体的診察

2.7.4.4.1.1　1603 試験

1603 試験では、2 名に体温関連の有害事象が認められたが、試験中に測定したバイタルサインの平均値及び身体的所見に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2 名で報告された有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

1603 試験でのバイタルサイン及び身体的所見に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 12.5.1 及び 12.5.2 をそれぞれ参照のこと。

2.7.4.4.1.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験で、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）について、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

1801 試験及び 1803 試験でのバイタルサイン及び身体所見の測定値に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.3.1 及び 11.2.3.3、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.3.1 及び 11.2.3.3 を参照。

2.7.4.4.1.3　安全性統合データセット

PB の全エフガルチギモド群では試験期間を通じて、心拍数、血圧及び体温のベースラインからの顕著な変化は認められなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.3.2.1 及び Table 14.3.3.2.2）。

全エフガルチギモド群では、収縮期血圧がベースラインに正常（90 mmHg 以上 150 mmHg 以下）でベースライン後に 1 回以上高値（150 mmHg 超）となった被験者は 21 名（16.9%）で、拡張期血圧がベースラインに正常（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 28 名（22.6%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.3.2.2）。収縮期又は拡張期血圧の中央値の経時的な傾向は認められなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.3.2.1）。

高血圧の有害事象に関する詳細は、2.7.4.2.1.5.2 を参照。

2.7.4.4.2　心電図

エフガルチギモドの作用機序の観点からは、エフガルチギモド IV による心電図パラメータへの影響は考えにくいことから、エフガルチギモド群で認められた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　1603 試験

1603 試験で、main study（二重盲検比較期）中に 1 名に Grade 1 の洞性徐脈が発現し、治験担当医師により因果関係は否定された（unlikely related）。心電図評価でその他の臨床的に重要な異常はなかった。

1603 試験の心電図所見に関する詳細は、5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 12.5.3.1 を参照。

2.7.4.4.2.2　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験及び 1803 試験の心電図パラメータ異常を表 2.7.4-31 に示す。

1801 試験では、QTc 間隔のベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の延長が認められた被験者の割合がエフガルチギモド群［17 名（20.5%）］ではプラセボ群［4 名（9.1%）］よりも高かったことを除き、エフガルチギモド群とプラセボ群で心電図異常の種類及び発現割合は同程度であった。いずれの投与群でも、QTcF 間隔が 500 ms 超の被験者は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長はエフガルチギモド群では認められなかったが、プラセボ群の 1 名（2.3%）に認められた。

1803 試験の Total 群では、QTcF 間隔が 500 ms 超の被験者は認められず、QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長は 1 名（1.1%）の被験者で認められた。

1801 試験及び 1803 試験では、有害事象として報告された QTc の変化はなかった。

1801 試験及び 1803 試験の心電図所見に関する詳細は、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 11.2.3.2 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, 11.2.3.2 を参照。

表 2.7.4-31　1801 試験及び 1803 試験：心電図パラメータ異常（SAF）

	ARGX-113-1801				ARGX-113-1803					
	EFG (N=86)		PBO (N=45)		EFG-EFG (N=63)		PBO-EFG (N=38)		Total (N=101)	
	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%	n/Na	%
Heart rate (bpm)										
Low (<40)	1/86	1.2	0	…	0	…	0	…	0	…
High (>100)	4/86	4.7	2/45	4.4	0	…	2/36	5.6	2/97	2.1
PR interval (ms)										
Low (<120)	11/84	13.1	5/45	11.1	5/59	8.5	5/36	13.9	10/95	10.5
High (>220)	2/84	2.4	0	…	1/59	1.7	1/36	2.8	2/95	2.1
QRS interval (ms)										
High (>120)	4/86	4.7	2/45	4.4	2/61	3.3	1/36	2.8	3/97	3.1
QTcF interval (ms)										
>450 to 480	6/86	7.0	5/45	11.1	3/61	4.9	4/36	11.1	7/97	7.2
>480 to 500	2/86	2.3	1/45	2.2	0	…	1/36	2.8	1/97	1.0
Change from baseline of >30 to 60	17/83	20.5	4/44	9.1	10/59	16.9	5/34	14.7	15/93	16.1
Change from baseline of >60	0	…	1/44	2.3	0	…	1/34	2.9	1/93	1.1
QTcB interval (ms)										
>450 to 480	16/86	18.6	6/45	13.3	9/61	14.8	8/36	22.2	17/97	17.5
>480 to 500	1/86	1.2	2/45	4.4	2/61	3.3	1/36	2.8	3/97	3.1
>500	2/86	2.3	0	…	0	…	0	…	0	…
Change from baseline of >30 to 60	17/83	20.5	3/44	6.8	14/59	23.7	8/34	23.5	22/93	23.7
Change from baseline of >60	4/83	4.8	0	…	1/59	1.7	2/34	5.9	3/93	3.2

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3; 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; CSR=clinical study report; EFG=efgartigimod; IA=interim analysis; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with abnormality; Na=number of participants with data in the treatment group; PBO=placebo; PR=atrioventricular node delay interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QTcB=heart rate-corrected QT interval using Bazett's formula; QTcF=heart rate-corrected QT interval using Fridericia's formula
Notes: Worst-case abnormalities considered all postbaseline assessments, including unscheduled assessments. The denominator for the percentage calculation was the total number of participants per group in the safety analysis set with data.

2.7.4.4.2.3　安全性統合データセット

PB の全エフガルチギモド群で心電図異常を有する被験者の要約を表 2.7.4-32 に示す。

全体で、QTcF 間隔が 480 ms 超 500 ms 以下であった被験者は 3 名（2.4%）で、QTcF 間隔のベースラインから 60 ms 超の延長が認められた被験者は 2 名（1.7%）であった。

有害事象として報告された QTc の変化はなかった。

心電図の測定結果及びベースラインからの経時的な変化を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.4.2.1 に示す。心電図異常のベースライン値とのクロス集計表を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.4.2.2 に示す。QTc 変化の異常値の最悪値の要約を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.4.2.3 に示す。

表 2.7.4-32　Pooling Block：心電図パラメータ異常（SAF）

	Total efgartigimod (N=124)	
	n/Na	%
Heart rate (bpm)		
Low (<40)	1/123	0.8
High (>100)	6/123	4.9
PR interval (ms)		
Low (<120)	16/121	13.2
High (>220)	3/121	2.5
QRS interval (ms)		
High (>120)	5/123	4.1
QTcF interval (ms)		
>450 to 480	11/123	8.9
>480 to 500	3/123	2.4
Change from baseline of >30 to 60	27/120	22.5
Change from baseline of >60	2/120	1.7
QTcB interval (ms)		
>450 to 480	30/123	24.4
>480 to 500	2/123	1.6
>500	2/123	1.6
Change from baseline of >30 to 60	28/120	23.3
Change from baseline of >60	8/120	6.7

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Tables 14.3.4.2.2 and 14.3.4.2.3
bpm=beats per minute; ISS=integrated summary of safety; N=number of participants in the treatment group; n=number of participants with abnormality; Na=number of participants with data in the treatment group; PR=atrioventricular node delay interval; QRS=duration of ventricular depolarization; QTcB=heart rate-corrected QT interval using Bazett's formula; QTcF=heart rate-corrected QT interval using Fridericia's formula
Notes: The worst abnormality considers all postbaseline assessments including unscheduled assessments. The denominator for the percentage calculations is the number of participants per treatment in the safety analysis set, excluding participants with missing values. The worst change abnormality considers all postbaseline assessments including unscheduled assessments (baseline = last available value before first administration of efgartigimod). The denominator for the percentage calculations is the number of participants per treatment in the safety analysis set, excluding participants with missing values.

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

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：

- 同意取得時の年齢カテゴリー：18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上
- 性別：男性／女性
- 人種：白人／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／その他
- 民族：日本人／日本人以外
- ベースラインの体重：50 kg 未満／50 kg 以上 75 kg 未満／75 kg 以上 120 kg 未満／120 kg 以上
- 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

本申請では、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。参照元の概要を表形式で付録 5 表 2.7.4-41 に示す。

部分集団解析の結果は、一部の部分集団［年齢カテゴリー（75 歳以上）、人種（アジア人及びその他）、民族（日本人）、体重カテゴリー（50 kg 未満及び 120 kg 以上）及び腎機能障害（中等度及び高度の腎機能障害）］の被験者数が少ない又はいないことから、解釈には注意が必要である。被験者が 15 名未満の部分集団から得られたデータは、被験者数が少なく臨床的に意味のあるリスク評価ができないため、以下の考察には含めない。

さらに、健康被験者及び gMG 被験者データを用いて構築した母集団 PK/PD モデル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の潜在的影響を評価した（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。ITP 患者に適用可能な既存の薬物動態モデルの共変量は、1801 試験のデータを用いて行った新たな母集団薬物動態解析の一環として再評価する（2.7.2.3.6 参照）。

2.7.4.5.1.1　年齢

ITP 被験者でエフガルチギモドの安全性を年齢カテゴリー別に検討したところ、臨床的に意味のある差は認められなかった。

年齢カテゴリー別の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性では（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4 及び Table 14.4.2）、大多数の被験者が 18 歳以上 65 歳未満であり、この年齢カテゴリーでは女性は 58 名（56.9%）と多かった。全体で 22 名（17.7%）の被験者が 65 歳以上で、そのうち 15 名（12.1%）の被験者は 65 歳以上 75 歳未満、7 名（5.6%）の被験者は 75 歳以上であった。この年齢カテゴリーでは男性が 15 名（68.2%）と多かった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.2）。

ベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は、18 歳以上 65 歳未満［17.5（0, 214）$\times 10^9$/L］の方が 65 歳以上［20.5（2, 47）$\times 10^9$/L］よりも低かった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.4.2）。血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者の割合は、18 歳以上 65 歳未満

［46 名（45.1%）］の方が、65 歳以上［7 名（31.8%）］よりも高かった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.2）。

全年齢カテゴリーで、大多数の被験者（>85%）が慢性 ITP と診断された。診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、65 歳以上の被験者［6.30（0.5, 53.9）年］の方が 18 歳以上 65 歳未満の被験者［4.05（0.4, 54.1）年］より長かった。

脾臓摘出術の施行歴は 18 歳以上 65 歳未満では 39 名（38.2%）、65 歳以上では 8 名（36.4%）であった。既存の ITP 治療回数の中央値は 18 歳以上 65 歳未満では 3.0 回、65 歳以上では 5.0 回であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.2 及び Table 14.4.2）。

18 歳以上 65 歳未満の多くの被験者［71 名（69.6%）］はベースラインの eGFR 値は正常であったが、65 歳以上の多くの被験者［14 名（63.6%）］は軽度の腎機能障害を有していた。

治験薬投与期及びフォローアップ期の中央値（最小値, 最大値）は、18 歳以上 65 歳未満では 302.0（22, 699）日、65 歳以上では 361.5（57, 612）日であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4 及び Table 14.4.1）。

全エフガルチギモド群で、年齢カテゴリーの 65 歳以上の方が 18 歳以上 65 歳未満よりも発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象のサブカテゴリーは 65 歳以上対 18 歳以上 65 歳未満の順に以下のとおりである（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.3）：

- 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象：6 名（27.3%）対 14 名（13.7%）
- 1 件以上の IRR：5 名（22.7%）対 7 名（6.9%）

死亡に至った 3 名の被験者うち 2 名は 65 歳以上の被験者であったが、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）。

全エフガルチギモド群での MedDRA SOC 及び PT 別の有害事象を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.3 に示す。いずれかの年齢カテゴリーで発現割合が高かった（10%以上の差）MedDRA SOC は 18 歳以上 65 歳未満対 65 歳以上の順に以下のとおりである：

- 血液およびリンパ系障害： 26 名（25.5%）対 8 名（36.4%）
- 胃腸障害： 30 名（29.4%）対 9 名（40.9%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態：22 名（21.6%）対 7 名（31.8%）
- 傷害、中毒および処置合併症：23 名（22.5%）対 8 名（36.4%）
- 臨床検査：57 名（55.9%）対 10 名（45.5%）
- 代謝および栄養障害：8 名（7.9%）対 4 名（18.2%）
- 筋骨格系および結合組織障害：19 名（18.6%）対 9 名（40.9%）
- 腎および尿路障害：15 名（14.7%）対 6 名（27.3%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：20 名（19.6%）対 9 名（40.9%）

PT 別では、大部分の SOC について、年齢カテゴリー間に発現割合の差は認められなかった。PT 別で発現割合に差が認められた有害事象は、一般的に年齢と関連するものではないことから、臨床的に意味がある差とは考えられなかった。

2.7.4.5.1.2　性別

ITP 被験者でエフガルチギモドの安全性を男女別に検討したところ、臨床的に意味のある差は認められなかった。

PB の全エフガルチギモド群では、男性 59 名（47.6%）、女性 65 名（52.4%）であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.6）。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 44 名（74.6%）及び 58 名（89.2%）］。65 歳以上の被験者は男性［15名（25.4%）］が女性［7名（10.8%）］より多かった。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 28.46 kg/m^2（5.100）及び 27.60 kg/m^2（7.120）］。

ベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は、男女被験者でそれぞれ 19.0（1, 214）$\times 10^9$/L 及び 17.0（0, 70）$\times 10^9$/L であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.6）。血小板数が 15×10^9/L 未満であった被験者の割合は男女被験者で同程度であった［それぞれ 24 名（40.7%）及び 29 名（44.6%）］。

診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は男性［3.80（0.4, 54.1）年］が女性［6.29（0.4, 53.9）年］よりも短かった。女性［4 名（6.2%）］よりも男性［9 名（15.3%）］の方が持続性 ITP の診断を受けた被験者の割合が高かった。

脾臓摘出術の施行歴は、男性の 35.6%、女性の 40.0%で報告された。男女ともに、既存の ITP 治療回数の中央値は 4 回であった。

ベースラインの eGFR 値は男女被験者とも大半が正常であった（それぞれ 54.2%及び 64.6%）。

治験薬投与期及びフォローアップ期の中央値（最小値, 最大値）は、男性の方が女性よりも長かった［それぞれ 339.0（22, 699）日及び 279.0（22, 687）日］（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4）。

全エフガルチギモド群で、1 件以上の有害事象を発現した被験者は、男女被験者で同程度であった［それぞれ 56 名（94.9%）及び 62 名（95.4%）］（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.7）。

全エフガルチギモド群で、男性又は女性のいずれかで発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象のサブカテゴリーは男性対女性の順に以下のとおりである（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.7）：

- 1 件以上の CTCAE Grade 3 以上の有害事象： 8 名（13.6%）対 18 名（27.7%）
- 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象： 13 名（22.0%）対 7 名（10.8%）
- 1 件以上の感染症（AESI）： 28 名（47.5%）対 23 名（35.4%）

3 名の被験者うち 2 名の死亡は男性被験者に認められたが、いずれの被験者についても、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）。

全エフガルチギモド群での MedDRA SOC 及び PT 別の有害事象を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.7 に示した。男性又は女性のいずれかで発現割合が高かった（10%以上の差）MedDRA SOC は男性対女性の順に以下のとおりである：

- 胃腸障害： 13 名（22.0%）対 26 名（40.0%）

- 感染症および寄生虫症：28 名（47.5%）対 23 名（35.4%）
  COVID-19 は、「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現割合が高い主な要因である： 18 名（30.5%）対 7 名（10.8%）
- 傷害、中毒および処置合併症：11 名（18.6%）対 20 名（30.8%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：10 名（16.9%）対 19 名（29.2%）

PT 別では、大部分の SOC について、男女別の有害事象の発現割合の差は認められなかった。PT 別で発現割合に差が認められた有害事象は、一般的に性別と関連するものではないことから、臨床的に意味がある差とは考えられなかった。

2.7.4.5.1.3　人種

被験者集団は主に白人［116 名（93.5%）］であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.1）。試験に組み入れられたその他の人種の被験者数は、エフガルチギモド IV の安全性に対する人種の影響を評価するのに十分ではなかった。全体として、いずれの人種についても人種に特異的な安全性の懸念は確認されていない（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.4 及び Table 14.3.1.2.2.4）。

2.7.4.5.1.4　民族

被験者集団は主に日本人以外［117 名（94.4%）］であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.1）。試験に組み入れられた日本人被験者数は、エフガルチギモド IV の安全性に対する民族の影響を評価するのに十分ではなかった。全体として、日本人又は日本人以外の被験者に特異的な安全性上の懸念は確認されていない（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.5 及び Table 14.3.1.2.2.5）。

2.7.4.5.1.5　体重

ITP 被験者でエフガルチギモド IV の安全性を体重別に検討したところ、臨床的に意味のある差は認められなかった。

PB の全エフガルチギモド群でのベースラインの体重は 36.7 kg から 135.9 kg の範囲であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.11）。ベースラインの体重が 50 kg 未満［8 名（6.5%）］又は 120 kg 以上［2 名（1.6%）］の被験者数は限られていたため、エフガルチギモドの安全性プロファイルに対する低体重及び高体重の影響は評価できなかった。PB の全エフガルチギモド群では、ベースラインの体重が 50 kg 以上 75 kg 未満の被験者は 46 名（37.1%）、75 kg 以上 120 kg 未満の被験者は 68 名（54.8%）であった。ベースラインの体重が 50 kg 以上 75 kg 未満の被験者の大半は女性で［33 名（71.7%）］、ベースラインの体重が 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者の大半は男性であった［45 名（66.2%）］。

ベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は、ベースラインの体重が 50 kg 以上 75 kg 未満及び 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者でそれぞれ、20.0（1, 214）$\times 10^9$/L 及び 17.0（0, 51）$\times 10^9$/L であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.11）。ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であった被験者の比率は、両体重カテゴリーで同程度であった［それぞれ 19 名（41.3%）及び 29 名（42.6%）］。

診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、ベースラインの体重が 50 kg 以上 75 kg 未満及び 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者で、それぞれ 3.92（1.0, 54.1）年及び 4.19（0.4, 47.1）年であった。持続性 ITP と診断されていた被験者の割合は、75 kg 以上 120 kg 未満の被験者［9 名（13.2%）］の方が 50 kg 以上 75 kg 未満の被験者［3 名（6.5%）］よりも高かった。

脾臓摘出術の施行歴は、50 kg 以上 75 kg 未満及び 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者でそれぞれ 17 名（37.0%）及び 26 名（38.2%）に報告された。既存の ITP 治療回数の中央値は 50 kg 以上 75 kg 未満及び 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者でそれぞれ 4.0 回及び 3.0 回であった。

ほとんどの被験者はベースラインの eGFR が正常であった［50 kg 以上 75 kg 未満及び 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者でそれぞれ 31 名（67.4%）及び 36 名（52.9%）］。

治験薬投与期及びフォローアップ期の中央値（最小値, 最大値）は、75 kg 以上 120 kg 未満［360.0（48, 699）日］の被験者方が 50 kg 以上 75 kg 未満［249.5（22, 591）日］の被験者より長かった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4）。

全エフガルチギモド群で、体重カテゴリーの 50 kg 以上 75 kg 未満又は 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者いずれかで発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象のサブカテゴリーは 50 kg 以上 75 kg 未満対 75 kg 以上 120 kg 未満の順に以下のとおりである（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.9）：

- 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象： 5 名（10.9%）対 15 名（22.1%）
- 1 件以上の出血（AESI）： 44 名（95.7%）対 53 名（77.9%）

全エフガルチギモド群での MedDRA SOC 及び PT 別の有害事象を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.9 に提示する。体重カテゴリーの 50 kg 以上 75 kg 未満又は 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者いずれかで発現割合が高かった（10%以上の差）MedDRA SOC は 50 kg 以上 75 kg 未満対 75 kg 以上 120 kg 未満の順に以下のとおりである：

- 血液およびリンパ系障害： 16 名（34.8%）対 16 名（23.5%）
- 胃腸障害：18 名（39.1%）対 17 名（25.0%）

PT 別では、大部分の SOC について、体重カテゴリー間の発現割合の差は認められなかった。PT 別で発現割合に差が認められた有害事象は、一般的に体重と関連するものではないことから、臨床的に意味がある差とは考えられなかった。

2.7.4.5.1.6　肝機能障害及び腎機能障害

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組み入れられなかった。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。

母集団 PK/PD 解析（5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）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、最終母集団 PK/PD 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（2.7.2.3.6.6）。ITP 被験者を対象に、アルブミンがクリアランスに及ぼす影響について、最終母集団 PK/PD モデルで有意性検定を行ったが、統計学的な有意性は認められなかった（5.3.3.5, Final Population PK/PD model in participants with ITP report 21 037.ITPIV.1.AM.1）。

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していない。

入手可能なデータに基づくと、ベースラインの軽度の腎機能障害は、ITP 被験者でのエフガルチギモド IV の全体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できる。中等度又は高度の腎機能障害（eGFR がそれぞれ 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満、又は 30 mL/min/1.73m^2 未満）がエフガルチギモドの安全性に及ぼす影響を評価するには十分なデータがなかった。

PB に含まれた試験では、以下のカテゴリーに従い、eGFR 値に基づくベースラインの腎機能別に安全性データを解析した:

- 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、74 名（59.7%）の被験者が腎機能正常、41 名（33.1%）が軽度腎機能障害、9 名（7.3%）が中等度腎機能障害に分類された。高度腎機能障害に分類された被験者はいなかった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.10）。ベースライン時に中等度又は高度の腎機能障害が認められた被験者数が少なく、有害事象の発現件数も少なかったことから、これらのカテゴリーの腎機能障害について臨床的に意味のあるリスク評価を実施することはできなかった。

軽度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な被験者よりも治験薬投与期及びフォローアップ期の中央値（最小値, 最大値）が長かった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4）：

- 腎機能正常：74 名、263.5（22, 699）日
- 軽度腎機能障害： 41 名、359.0（22, 687）日

全体的な安全性プロファイルは、腎機能が正常な被験者と軽度の腎機能障害の被験者とで同様であった。軽度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者よりも、1 件以上の出血（AESI）が認められた被験者の割合は高かった（10%以上の差）（それぞれ 37 名［90.2%］及び 58 名［78.4%］、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.8）。

全エフガルチギモド群での MedDRA SOC 及び PT 別の有害事象を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.8 に示す。腎機能正常又は軽度腎機能障害を有する被験者で発現割合が高かった（10%以上の差）MedDRA SOC は正常腎機能対軽度腎機能障害の順に以下のとおりである：

- 血液およびリンパ系障害： 22 名（29.7%）対 8 名（19.5%）

- 一般・全身障害および投与部位の状態：21 名（28.4%）対 6 名（14.6%）
- 代謝および栄養障害：3 名（4.1%）対 6 名（14.6%）
- 筋骨格系および結合組織障害：11 名（14.9%）対 11 名（26.8%）
- 血管障害：それぞれ 9 名（12.2%）対 10 名（24.4%）。
  腎障害の原因として知られている高血圧の有害事象の発現割合の差（それぞれ 1 件［1.4%］及び 6 件［14.6%］）が主な要因であった。

エフガルチギモド IV 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, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.1（PB の全エフガルチギモド群での実測値及びベースラインからの変化量の経時的変化の記述統計量）、Table 14.3.2.2.4.1（PB の全エフガルチギモド群でのベースラインの 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経時的変化の記述統計量）、及び Table 14.3. 2.2.3.2（ベースラインの eGFR 値カテゴリー別の臨床検査値最悪 Grade とベースライン Grade とのクロス集計表）］。

全エフガルチギモド群被験者のうちデータが得られた 124 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, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.2.2.4.2）：

- ベースラインで腎機能正常で、軽度腎機能障害に悪化：32 名（25.8%）
- 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：12 名（9.7%）
- ベースラインで中等度腎機能障害があり、高度腎機能障害に悪化：3 名（2.4%）

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。

2.7.4.5.1.7　免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の測定法の概要を 2.7.1.1.2.3 に示す。本申請の生物学的分析データカットオフ日（2022 年 8 月 10 日）までの免疫原性データは、ISI（5.3.5.3, ARGX-113-9103-ISI）に記載した。

エフガルチギモドの連続投与後、既存の抗体、治験薬投与による ADA／治験薬投与後の抗体価上昇を伴う ADA、及び中和抗体による、薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に対する影響は認められなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

PB で報告された全ての有害事象を、地域別（アジア、欧州、北米、その他の地域）に評価した。本文書では、PB での外因性要因に関する部分集団解析の結果を提示する。

治験薬投与期間とフォローアップ期間を合わせた期間を、地域の部分集団別に 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4 に示した。

地域別のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.5 及び 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.2.5 にそれぞれ示した。

有害事象の概要を地域別に 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.6 に示した。有害事象を地域、SOC 及び PT 別に 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.6 に示した。

2.7.4.5.2.1　地理的地域

PB では、ほとんどの被験者が欧州［55 名（44.4%）］又は「その他の地域」の被験者［55 名（44.4%）］で、米国が 7 名（5.6%）、残りの 7 名（5.6%）がアジアの被験者であった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.5）。米国及びアジアでは被験者数が少なく、有害事象の発現件数も少なかったため、これらの地域に対して臨床的に意味のあるリスク評価を実施することはできなかった。

治験薬投与期及びフォローアップ期の中央値（最小値, 最大値）は、その他の地域［351.0（22, 687）日］では欧州［279.0（22, 665）日］より長かった（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.1.2.4）。

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（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.1.2.2.1.5）：

- 65 歳以上の被験者の割合は、欧州［12 名（21.8%）］ではその他の地域［5 名（9.1%）］よりも高かった。
- 体重が 75 kg 以上 120 kg 未満の被験者の割合は、欧州［28 名（50.9%）］ではその他の地域［34 名（61.8%）］よりも低かった。
- 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、欧州［7.09（1.0, 54.1）年］ではその他の地域［2.88（0.4, 28.6）年］よりも長かった。
- ベースラインの血小板数の中央値は、欧州（14.0×10^9/L］ではその他の地域（23.0×10^9/L］よりも低かった。血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者の比率は欧州［28 名（50.9%）］ではその他の地域［17 名（30.9%）］よりも高かった。
- 3 種類以上の ITP 治療歴を有する被験者の割合は、欧州［43 名（78.2%）］ではその他の地域［32 名（58.2%）］よりも高かった。

全エフガルチギモド群で、欧州又はその他の地域のいずれかで発現割合が高かった（10%以上の差）有害事象のサブカテゴリーは、欧州対その他の地域の順に以下のとおりである（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.1.6）：

- 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象： 11 名（20.0%）対 5 名（9.1%）
- 1 件以上の IRR：9 名（16.4%）対 0 名

全エフガルチギモド群での MedDRA SOC 及び PT 別の有害事象を、5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.2.6 に示す。欧州又はその他の地域のいずれかで発現割合が高かった（10%以上の差）MedDRA SOC は欧州対その他の地域の順に以下のとおりである：

- 眼障害：6 名（10.9%）対（0 名）
- 胃腸障害：20 名（36.4%）対 10 名（18.2%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態：19 名（34.5%）対 7 名（12.7%）
- 傷害、中毒および処置合併症： 16 名（29.1%）対 6 名（10.9%）
- 臨床検査：24 名（43.6%）対 38 名（69.1%）
- 腎および尿路障害：17 名（30.9%）対 2 名（3.6%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：20 名（36.4%）対 6 名（10.9%）
- 血管障害：17 名（30.9%）対 3 名（5.5%）

PT別では、地域間の発現割合の差は主にITPの基礎疾患に関連する有害事象について認められた。

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、ヒトIgGサブクラスのFcドメインを含む、免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は抗体誘導体）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（gMG IV CTD 2.7.2.3.8.2）。

2.7.4.5.3.1　併用ITP治療

1801試験及び1803試験で試験期間中に使用が認められた併用ITP治療については、それぞれ 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Appendix 16.1.1 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Appendix 16.1.1 を参照。

併用ITP治療の影響は、ITP被験者に関係するカテゴリー（すなわち、副腎皮質ステロイド、TPO-RA、他の免疫抑制剤、その他）に基づき、ITP被験者を含む最終PK/PDモデルで評価したところ、統計学的に有意な共変量は同定されなかった（2.7.2.3.7.1）。

1801試験のエフガルチギモド群及びプラセボ群、並びにPBの全エフガルチギモド群で併用ITP治療別（副腎皮質ステロイド、TPO-RA、免疫抑制薬、及びその他の治療、又はこれらの併用ITP治療なし）のAESIである感染症を解析したところ、本申請の臨床データカットオフ日（2022年9月28日）までにこれらの併用ITP治療によるグループ間に意味のある差は認められなかった（表 2.7.4-21 及び付録4 表 2.7.4-40）。

2.7.4.5.3.2　ワクチン接種

1801試験及び1803試験では、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は、スクリーニング前の4週間（1801試験）及び試験中は禁止した。不活化ワクチン、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スクリーニング前のいずれの時点でも使用可能とした。

gMG IV CTD 2.7.2.3.8.2に記載したとおり、エフガルチギモドIV最終投与から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的作用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。

エフガルチギモド治療中の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、全ての生ワクチン及び弱毒生ワクチン接種はエフガルチギモド投与開始の4週間以上前まで、又は最終投与2週間以上後に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。他のワクチンについては、エフガルチギモド治療中はいつでも必要に応じて接種することができる。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

ITP 被験者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験では、妊婦、授乳婦は除外された。妊娠可能な女性被験者は、避妊法を使用する必要があった。しかし、1801 試験で 1 名の被験者が妊娠のために投与を中止した。その叙述を表 2.7.4-28 に示す。

妊娠及び授乳時のエフガルチギモドの使用に関する情報については、エフガルチギモドの gMG 患者を効能効果とする現行の添付文書を参照。

2.7.4.5.5　過量投与

1801 試験及び 1803 試験では、過量投与とは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と定義した。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。

PB の全エフガルチギモド群では、治験実施計画書の定義に基づく過量投与が 1 件報告されている。被験者は 1803 試験の Visit 50 でエフガルチギモドを 11.95 mg/kg 投与されたが、これに起因すると考えられる有害事象は報告されていない（5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Listing 16.2.5.1 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR, Listing 16.2.7.1）。

gMG 被験者を対象とした臨床試験での過量投与の定義は ITP 被験者の臨床試験と同様であった。gMG 被験者を対象とした臨床試験で報告された過量投与の詳細は以下の通り：

1705 試験の IA4 のデータカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）の時点で、8 名の被験者にそれぞれの投与量の 10%を超えると算出されるエフガルチギモド IV が投与された：

- gMG IV CTD のデータカットオフ日と 1705 試験の IA4 のデータカットオフ日（2022 年 1 月 31 日）の間に、エフガルチギモド IV を投与した gMG 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かった（5.3.5.4, 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 1705 試験の IA4 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（5.3.5.4, ARGX 113-1705-IA4 CSR, Listing 16.2.1.1）。

gMG 試験で過量投与が報告された被験者で安全性に関連する問題は報告されず、これら全ての被験者が試験を完了した。

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、gMG IV CTD 2.7.4.5.6 で考察した。

2.7.4.5.6　薬物乱用

gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の試験結果から薬物乱用又は依存症のエビデンスは得られておらず、ITP 被験者を対象とした試験結果からも新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

一次性 ITP 患者を対象としたエフガルチギモド IV の用法用量は、血小板数と臨床評価に応じて週 1 回又は 2 週に 1 回、1 回 10 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注とする。

エフガルチギモドの離脱又は反跳作用を示すデータはない。ITP 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の臨床試験では、反跳作用及び離脱徴候は認められなかった。

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

gMG 被験者を対象としたエフガルチギモド IV の試験結果から、自動車運転及び機械操作並びに精神機能の障害に影響を示すエビデンスは得られておらず、ITP 被験者を対象とした試験結果からも新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.9　日本人集団

一次性 ITP の日本人及び日本人以外（以降、外国人と記載）の安全性の部分集団解析の結果は 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis 及び 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis に示した。1803 試験については 2022 年 9 月 28 日をデータカットオフ日としたデータを用いた。

2.7.4.5.9.1　曝露状況

2.7.4.5.9.1.1　1801 試験及び 1803 試験

1801 試験の日本人／外国人別の治験薬投与状況を表 2.7.4-33 に示す。

1801 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 IV 10 mg/kg 群に 5 名及びプラセボ群に 3 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。

投与頻度固定期間（Week16～23）まで治験薬投与を継続していた日本人被験者は、エフガルチギモド群では 5 名中 3 名、プラセボ群は 3 名中 2 名であった。投与頻度固定期間である Week 16～23 の投与頻度を 2 週に 1 回とした被験者は、エフガルチギモド群の 1 名であった。プラセボ群では投与頻度を変更した被験者はいなかった。

表 2.7.4-33　1801 試験：治験薬投与状況（日本人／外国人別）（SAF）

	Efgartigimod (N=86)		Placebo (N=45)		All Participants (N=131)	
	Japanese (N=5) n (%)	Non-Japanese (N=81) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=42) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=123) n (%)
Number of administrations						
n	5	81	3	42	8	123
Mean (SD)	15.6 (8.32)	18.7 (6.42)	14.7 (10.69)	18.9 (6.38)	15.3 (8.51)	18.8 (6.38)
Median (min, max)	17.0 (6, 24)	22.0 (2, 24)	17.0 (3, 24)	22.5 (4, 24)	17.0 (3, 24)	22.0 (2, 24)
Compliance, %						
n	5	81	3	42	8	123
Mean (SD)	95.2 (5.85)	92.0 (11.08)	90.3 (16.84)	92.8 (8.41)	93.4 (10.35)	92.3 (10.22)

	Efgartigimod (N=86)		Placebo (N=45)		All Participants (N=131)	
	Japanese (N=5) n (%)	Non-Japanese (N=81) n (%)	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=42) n (%)	Japanese (N=8) n (%)	Non-Japanese (N=123) n (%)
Median (min, max)	95.8 (86, 100)	95.8 (40, 100)	100.0 (71, 100)	95.8 (75, 100)	97.9 (71, 100)	95.8 (40, 100)
Cumulative duration of q2w dosing, weeks						
n	5	81	3	42	8	123
Mean (SD)	2.4 (5.37)	1.8 (4.73)	0.0 (0.00)	0.4 (1.80)	1.5 (4.24)	1.3 (4.02)
Median (min, max)	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 20)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 10)	0.0 (0, 12)	0.0 (0, 20)
Fixed dosing regimen, n (%)						
qw	2 (66.7)	55 (85.9)	2 (100)	30 (93.8)	4 (80.0)	85 (88.5)
q2w	1 (33.3)	9 (14.1)	0	1 (3.1)	1 (20.0)	10 (10.4)
Unknown	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.0)

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.1.2.12.1
max=maximum; min=minimum; n= number of patients with data; N=number of patients in the treatment group; qw=weekly; q2w=biweekly; SD=standard deviation
Notes: Compliance=100*(number of doses received/ number of doses expected).
Cumulative duration of q2w dosing=number of weeks for which the patient was on the q2w dosing regimen.
Fixed dosing regimen is the intent dosing regimen between week 16 and 23.

1803 試験の日本人／外国人別の治験薬投与状況を表 2.7.4-34 に示す。

1801 試験を完了した 5 名の日本人被験者が 1803 試験に移行し、エフガルチギモド IV 10 mg/kg の週 1 回又は 2 週に 1 回の投与を少なくとも 1 回受け、SAF に含まれた。内訳は、EFG-EFG 群 3 名及び PBO-EFG 群 2 名であった。

データカットオフ時点で試験を継続していた日本人被験者は計 3 名であった（5.3.5.2 ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.1.7）。EFG-EFG 群の 2 名は 1803 試験の Week 24 までの試験期間中のいずれかの時点で投与頻度を 2 週に 1 回に変更した。

表 2.7.4-34　1803 試験：治験薬投与状況（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG-EFG (N=63)		PBO-EFG (N=38)		Total EFG (N=101)	
	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=60) n (%)	Japanese (N=2) n (%)	Non-Japanese (N=36) n (%)	Japanese (N=5) n (%)	Non-Japanese (N=96) n (%)
Number of administrations						
n	3	60	2	36	5	96
Mean (SD)	31.7 (18.58)	27.5 (19.02)	24.5 (23.33)	25.3 (19.21)	28.8 (18.01)	26.6 (19.02)
Median (min, max)	37.0 (11, 47)	24.0 (3, 71)	24.5 (8, 41)	14.0 (3, 64)	37.0 (8, 47)	23.0 (3, 71)
Compliance*						
n	3	60	2	36	5	96
Mean (SD)	98.55 (2.510)	90.26 (17.132)	96.00 (5.657)	94.42 (8.561)	97.53 (3.620)	91.82 (14.607)
Median (min, max)	100.00 (95.7, 100.0)	96.00 (11.8, 100.0)	96.00 (92.0, 100.0)	98.00 (56.3, 100.0)	100.00 (92.0, 100.0)	96.00 (11.8, 100.0)
Cumulative duration of every other week dosing*, weeks						
n	2	20	-	9	2	29
Mean (SD)	10.0 (8.49)	12.5 (8.41)	-	7.3 (3.32)	10.0 (8.49)	10.9 (7.55)
Median (min, max)	10.0 (4, 16)	15.0 (2, 24)	-	8.0 (4, 12)	10.0 (4, 16)	10.0 (2, 24)

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.1.2.11
max=maximum; min=minimum; n= number of participants with data; N=number of participants in the treatment group; SD=standard deviation; PBO=placebo; EFG=efgartigimod IV; IV=intravenous.
Notes: Compliance=100*(number of doses received/ number of doses expected); expected doses at the actual number of weeks in the study for ongoing and early discontinued participants were considered.

Cumulative duration of every other week dosing=number of weeks for which the participant received the every other week dosing regimen.
*: Administrations up to week 24 were considered.

2.7.4.5.9.2　人口統計学的特性及びその他の特性

1801 試験及び 1803 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、それぞれ 2.7.3.3.3.3.1.1 及び 2.7.3.3.3.3.2.1 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

1801 試験及び 1803 試験

1801 試験の日本人／外国人別の有害事象の概要を表 2.7.4-35 に示す。

1801 試験の日本人集団では、エフガルチギモド群の 5 名中 4 名（80.0%）及びプラセボ群の 3 名中 2 名（66.7%）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群では、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。日本人集団のプラセボ群では、1 名に Grade 4 の重篤な有害事象（PT：免疫性血小板減少症）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は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Listing 16.2.7.2）。日本人集団ではいずれの投与群でも死亡に至った有害事象、試験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及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象（AESI）である出血は両投与群でそれぞれ 2 名に認められた。感染症（PT：膿痂疹）はエフガルチギモド群の 1 名に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Listing 16.2.7.5）。

日本人集団では両投与群ともに IRR は認められなかった。

1803 試験の日本人／外国人別の有害事象の概要を表 2.7.4-36 に示す。

1803 試験の日本人集団では、5 名中 4 名（80.0%）に有害事象が認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、試験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及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

AESI である出血は 5 名中 2 名に認められた。IRR は 1 名に認められた。感染症は日本人集団では認められなかった。

表 2.7.4-35　1801 試験：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）

	Efgartigimod (N=86)						Placebo (N=45)					
	Japanese (N=5)			Non-Japanese (N=81)			Japanese (N=3)			Non-Japanese (N=42)		
	n (%)	m	mPYFU	n (%)	m	mPYFU	n (%)	m	mPYFU	n (%)	m	mPYFU
≥1 AE	4 (80.0)	15	8.91	76 (93.8)	500	13.77	2 (66.7)	8	7.61	41 (97.6)	336	18.46
≥1 serious AE	0	0	0	7 (8.6)	12	0.33	1 (33.3)	1	0.95	6 (14.3)	7	0.38
≥1 non-serious AE	4 (80.0)	15	8.91	76 (93.8)	488	13.44	2 (66.7)	7	6.66	41 (97.6)	329	18.08
≥1 grade ≥3 AE	0	0	0	11 (13.6)	22	0.61	1 (33.3)	1	0.95	8 (19.0)	12	0.66
≥1 IRR event	0	0	0	10 (12.3)	15	0.41	0	0	0	5 (11.9)	5	0.27
≥1 fatal AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 treatment-related AE according to PI	1 (20.0)	2	1.19	14 (17.3)	28	0.77	0	0	0	10 (23.8)	18	0.99
≥1 procedure-related AE	1 (20.0)	1	0.59	2 (2.5)	3	0.08	1 (33.3)	2	1.90	1 (2.4)	2	0.11
≥1 serious treatment-related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE for which the study was discontinued	0	0	0	3 (3.7)	3	0.08	0	0	0	0	0	0
≥1 AE for which the study drug was discontinued	0	0	0	4 (4.9)	4	0.11	0	0	0	1 (2.4)	1	0.05
≥1 AE for which the study drug was interrupted	0	0	0	12 (14.8)	13	0.36	0	0	0	6 (14.3)	9	0.49
≥1 AE of special interest: bleeding	2 (40.0)	7	4.16	59 (72.8)	270	7.44	2 (66.7)	5	4.76	37 (88.1)	232	12.75
≥1 AE of special interest: infection	1 (20.0)	1	0.59	24 (29.6)	36	0.99	0	0	0	10 (23.8)	12	0.66

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.1.1
IRR=infusion-related reaction; m=number of events; n=number of patients with event; N=total number of patients in the treatment group; mPYFU=event rate per patient year of follow-up; PI=principal investigator; AE = adverse event
Notes: The denominator for the percentage calculations is N.
Treatment-related is defined as at least possibly drug-related according to the investigator or a missing drug relatedness.

表 2.7.4-36　1803 試験：有害事象の概要（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG-EFG (N=63)						PBO-EFG (N=38)						Total (N=101)					
	Japanese (N=3) n (%)			Non-Japanese (N=60) n (%)			Japanese (N=2) n (%)			Non-Japanese (N=36) n (%)			Japanese (N=5) n (%)			Non-Japanese (N=96) n (%)		
Total number of participants with:	**n (%)**	**m**	**PYFU**	**n (%)**	**m**	**PYFU**	**n (%)**	**m**	**PYFU**	**n (%)**	**m**	**PYFU**	**n (%)**	**m**	**PYFU**	**n (%)**	**m**	**PYFU**
≥1 AE	3 (100)	8	3.08	54 (90.0)	316	7.35	1 (50.0)	10	9.98	35 (97.2)	231	10.27	4 (80.0)	18	5.00	89 (92.7)	547	8.35
≥1 serious AE	0	0	0	8 (13.3)	12	0.28	0	0	0	4 (11.1)	9	0.40	0	0	0	12 (12.5)	21	0.32
≥1 non-serious AE	3 (100)	8	3.08	53 (88.3)	304	7.07	1 (50.0)	10	9.98	35 (97.2)	222	9.87	4 (80.0)	18	5.00	88 (91.7)	526	8.03
≥1 grade ≥3 AE	0	0	0	11 (18.3)	22	0.51	0	0	0	5 (13.9)	15	0.67	0	0	0	16 (16.7)	37	0.56
≥1 IRR AE	1 (33.3)	1	0.38	6 (10.0)	10	0.23	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0.28	6 (6.3)	10	0.15
≥1 fatal AE	0	0	0	1 (1.7)	1	0.02	0	0	0	2 (5.6)	2	0.09	0	0	0	3 (3.1)	3	0.05
≥1 treatment-related AE according to PI	1 (33.3)	1	0.38	6 (10.0)	7	0.16	0	0	0	4 (11.1)	10	0.44	1 (20.0)	1	0.28	10 (10.4)	17	0.26
≥1 procedure-related AE	0	0	0	2 (3.3)	7	0.16	0	0	0	1 (2.8)	1	0.04	0	0	0	3 (3.1)	8	0.12
≥1 serious treatment-related AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0	1 (1.7)	1	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1	0.02
≥1 AE leading to discontinuation of study	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥1 AE leading to interruption of treatment	0	0	0	16 (26.7)	25	0.58	0	0	0	5 (13.9)	7	0.31	0	0	0	21 (21.9)	32	0.49
≥1 AE of special interest: infections	0	0	0	22 (36.7)	40	0.93	0	0	0	12 (33.3)	13	0.58	0	0	0	34 (35.4)	53	0.81
≥1 AE of special interest: bleeding	1 (33.3)	4	1.54	42 (70.0)	150	3.49	1 (50.0)	2	2.00	32 (88.9)	137	6.09	2 (40.0)	6	1.67	74 (77.1)	287	4.38

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.1
IRR=infusion-related reaction; m=number of events; n=number of participants with event; N=total number of participants in the treatment group; PYFU=event rate per participant year of follow-up; PI=principal investigator; AE = adverse event; PBO=placebo; EFG=efgartigimod IV; IV=intravenous.
Notes: The denominator for the percentage calculations was N.
Treatment-related was defined as at least possibly treatment-related according to the investigator or a missing relatedness.

2.7.4.5.9.3.2　よく見られる有害事象

1801 試験及び 1803 試験

1801 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 2.7.4-42 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 ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.1.7 に示す。

1801 試験の日本人集団のエフガルチギモド群で報告された有害事象は、いずれも 1 名で報告された有害事象であった。日本人集団のエフガルチギモド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、1 名で報告された倦怠感（Grade 1、possibly related）のみであった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Listing 16.2.7.1）。

1803 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 2.7.4-43 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 5.3.5.2 ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.7 に示す。

1803 試験の日本人集団で報告された有害事象は、ほとんどが 1 名で報告された有害事象で、2 名以上に報告された有害事象は紫斑（2 名）のみであったが、本薬との因果関係は否定された。日本人集団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、1 名で報告された斑状丘疹状皮疹（Grade 2、possibly related）であった（5.3.5.2 ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Listing 16.2.7.1）。

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

1801 試験及び 1803 試験

1801 試験の日本人集団のエフガルチギモド群では、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった。日本人集団のプラセボ群で Grade 4 の免疫性血小板減少症が 1 名に 1 件報告された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Listing 16.2.7.1）。被験者は同意の撤回により治験を中止した。

1801 試験の日本人集団ではいずれの投与群でも死亡に至った有害事象、試験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及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Tables 14.3.1.6, 14.3.1.10, 14.3.1.11, 14.3.1.12 及び Listing 16.2.7.4）。

1803 試験の日本人集団では、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、試験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及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-36）。

2.7.4.5.9.3.4　特に注目すべき有害事象

感染症

1801 試験では、日本人集団で報告された感染症は膿痂疹が 1 名（エフガルチギモド群、CTCAE Grade 1、非重篤）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.1.14 及び Listing 16.2.7.5）。

1803 試験では、日本人集団で感染症の報告はなかった（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.12 及び Listing 16.2.7.5）。

出血

1801 試験では、日本人集団で報告された出血性事象は、エフガルチギモド群の 2 名に 3 件（痔核、挫傷、紫斑、いずれも CTCAE Grade 1）、プラセボ群の 2 名に 2 件（CTCAE Grade 1 の痔出血、CTCAE Grade 2 の紫斑）認められた。いずれの有害事象も重篤ではなく、また治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.1.13 及び Listing 16.2.7.5）。

1803 試験では、出血性事象は 5 名中 2 名に 4 件報告された。1 名は尿潜血（CTCAE Grade 1）及び紫斑（CTCAE Grade 2）を発現したが、いずれの有害事象も重篤ではなく、処置なく回復した。他の 1 名は鼻出血（CTCAE Grade 2）及び紫斑（CTCAE Grade 1）を発現したが、いずれの有害事象も重篤ではなく、処置なく回復した。治験薬との因果関係はいずれも否定された（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.11 及び Listing 16.2.7.5）。

2.7.4.5.9.3.5　IRR

1801 試験及び 1803 試験

1801 試験の日本人集団では両投与群ともに IRR は認められなかった（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.1.15 及び Listing 16.2.7.6）。

1803 試験では、EFG-EFG 群の 1 名に Grade 2 の斑状丘疹状皮疹が報告された。治験担当医師により治験薬との因果関係は possibly related と判断された。本事象は処置なく回復した（5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.13 及び Listing 16.2.7.6）。

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

1801 試験及び 1803 試験の日本人集団では両投与群ともに Grade 3 以上の臨床検査値異常は認められなかった。また、1801 試験の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（5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.2.3 及び表 2.7.4-42、5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.2.3 及び表 2.7.4-43）。

2.7.4.5.9.4.2　心電図検査

1801 試験及び 1803 試験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 2.7.4-44 及び表 2.7.4-45 に示す。

1801 試験の日本人集団では、エフガルチギモド群に心電図異常は認められなかった。また、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。プラセボ群では 1 名に QTcF 間隔が 480 ms 超及びベースラインから 60 ms を超える延長が認められた。

1803 試験では、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。

2.7.4.5.9.5　まとめ

1801 試験及び 1803 試験で、エフガルチギモド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、日本人被験者に新たな特段の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、日本人一次性 ITP 患者に対するエフガルチギモドの安全性は全体集団の結果を基に評価可能であると考えられた。

2.7.4.6　市販後データ

ITP 患者に対するエフガルチギモドの市販後データは得られていない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、市販後データとして約 2869 名の gMG 患者がエフガルチギモド IV の投与を受けている。エフガルチギモド IV の累積の副作用の自発報告は 420 件で、そのうち 46 件は重篤、374 件は非重篤であった。さらに、非介入試験から重篤な副作用が 438 件報告されている。

自発報告及び非自発的な報告（重篤な副作用のみ）の情報源に基づく累積及び調査期間中の副作用のサマリーテーブルについては、5.3.6, ウィフガート点滴静注 400mg、新医療用医薬品に関する安全性定期報告書を参照。

日本では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、gMG 患者用に約[redacted]本のバイアルが出荷されている。製造販売承認日（2022 年 5 月 9 日）以降、使用成績調査期間に 12 件の症例報告が得られている（5.3.6, ウィフガート点滴静注 400mg、新医療用医薬品に関する安全性定期報告書）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに入手した市販後安全性情報に基づき、エフガルチギモドの新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.7　参考文献

Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002;346:995-1008.

Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. Blood. 2021;137(20):2736-2744.

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.

Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM, Slatopolsky E, Boyd JC. Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. J Clin Endocrinol Metab. 1979;48(3):393-397.

Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. J Thromb Haemost. 2017;15(4):785-791.

Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteriod risk function of severe infection in primary immune thrombocytopenia adults. A nationwide nested case-control study. PLoS One. 2015;10(11): e0142217.

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393.

Sandvad M, Pedersen EA, Frederiksen H, Mannering N. Risk of infection in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP): a systemic review. Expert Rev Hematol. 2021;14(10):961-974.

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

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

2.7.4.8　付録

2.7.4.8.1　付録 1：安全性評価に用いた臨床試験の概要

表 2.7.4-37　一次性免疫性血小板減少症の適応を裏付ける臨床試験の概要

試験名 ステータス （カットオフ日）	デザイン	治験薬及び用量	安全性解析対象被験者数	CSR へのリンク
ITP 被験者を対象とした試験				
ARGX-113-1603 完了	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験の後、非盲検投与期	main study（二重盲検比較期）：エフガルチギモド IV 5 mg/kg 又は 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回 3 週間、計 4 回投与＋標準治療 非盲検投与期：エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回、計 4 回投与する投与サイクル＋標準治療	二重盲検比較期： プラセボ群：12 エフガルチギモド 5 mg/kg 群：13 エフガルチギモド 10 mg/kg 群：13 非盲検投与期：12	5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR
ARGX-113-1801 完了	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	Visit 1～4 はエフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回投与し、Visit 5～16 は週 1 回又は 2 週に 1 回投与し、Visit 17～24 は Visit 16 での投与頻度（週 1 回か 2 週に 1 回）で投与する	エフガルチギモド群：86（日本人 5） プラセボ群：45（日本人 3）	5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR
ARGX-113-1803 進行中 （臨床：2022 年 9 月 28 日、生物学的分析：2022 年 8 月 10 日）	ARGX-113-1801 試験の非盲検継続投与試験	エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回投与する。治験実施計画書で規定した血小板数に基づく基準に従い、週 1 回から 2 週に 1 回へのエフガルチギモドの投与頻度の変更は Visit 1（ベースライン）から行ってもよい	101（日本人 5） 2022 年 9 月 28 日のデータカットオフ時点	5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR
gMG 被験者を対象とした試験				
ARGX-113-1602 完了	二重盲検プラセボ対照試験	エフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボを週 1 回、計 4 回投与	エフガルチギモド IV 群：12 プラセボ群：12	gMG IV CTD ARGX-113-1602 CSR
ARGX-113-1704 完了	二重盲検プラセボ対照試験	週 1 回、計 4 回投与の投与サイクルでのエフガルチギモド IV 10 mg/kg 又はプラセボ [a]	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）	gMG IV CTD ARGX-113-1704 CSR

試験名 ステータス （カットオフ日）	デザイン	治験薬及び用量	安全性解析対象被験者数	CSR へのリンク
ARGX-113-1705 進行中 （2022 年 1 月 31 日）	ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験	週 1 回、計 4 回投与の投与サイクルでのエフガルチギモド IV 10 mg/kg [a]	145（日本人 10） （2022 年 1 月 31 日のデータカットオフ時点）	5.3.5.4, ARGX-113-1705-IA4 CSR
ARGX-113-2001 完了	非盲検ランダム化並行群間試験	エフガルチギモド IV 10 mg/kg 週 1 回 3 週間、計 4 回投与又はエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 週 1 回 3 週間、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）	5.3.5.4, ARGX-113-2001 CSR
健康被験者を対象とした試験				
ARGX-113-1501 完了	二重盲検プラセボ対照単回投与用量漸増及び反復投与用量漸増試験	SAD：エフガルチギモド IV 又はプラセボ コホート 1：SAD：0.2 mg/kg コホート 2：SAD：2.0 mg/kg コホート 3：SAD：10 mg/kg コホート 4：SAD：25 mg/kg コホート 5：SAD：50 mg/kg MAD：エフガルチギモド IV 又はプラセボ コホート 7：MAD：10 mg/kg q4d × 6 コホート 8：MAD：25 mg/kg q7d × 4 コホート 9：MAD：10 mg/kg q7d × 4 コホート 10：MAD：25 mg/kg q7d × 4	SAD：プラセボ群：10 エフガルチギモド群：20 MAD：プラセボ群：8 エフガルチギモド群：24	gMG IV CTD ARGX-113-1501 CSR
ARGX-113-1702 完了	非盲検並行群間試験	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	gMG IV CTD ARGX-113-1702 CSR
ARGX-113-1907 完了	ランダム化非盲検並行群間試験	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	5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR

CSR=治験総括報告書； gMG=全身型重症筋無力症；ITP=免疫性血小板減少症；IV=静脈内；MAD=反復投与用量漸増；SAD=単回投与用量漸増；SC=皮下；q4d=4 日に 1 回；q7d=7 日に 1 回

[a] 再投与／次のサイクル投与は臨床評価に基づいて実施した。

2.7.4.8.2　付録 2：臨床検査評価項目

表 2.7.4-38　臨床検査値の評価

血液生化学検査	• 1603 試験：ナトリウム、カリウム、クロール、グルコース、重炭酸塩、クレアチニン、血中尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、C-反応性蛋白、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、尿酸、総蛋白及びアルブミン • 1801 試験及び 1803 試験：クレアチニン、クレアチニン・クリアランス（体表面積調整）、血中尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、C-反応性蛋白、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、尿酸、アルブミン、カリウム、ナトリウム、カルシウム
血液学的検査	• 1603 試験：ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤血球数、血小板数、白血球数及び白血球分画 • 1801 試験及び 1803 試験：ヘモグロビン、白血球数及び白血球分画
尿検査	• 1603 試験、1801 試験及び 1803 試験：色調、濁度／外観、比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ、及び赤血球数、白血球数、円柱、結晶、細菌を含む顕微鏡検査

2.7.4.8.3　付録 3：ベースラインの併用 ITP 治療別の感染症（AESI）

表 2.7.4-39　Pooling Block：ベースラインの併用 ITP 治療の有無別の感染症（AESI）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Receiving concurrent ITP therapy at baseline: yes (N=63)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: no (N=61)	
	n (%)	m	n (%)	m
Any AESI of infections	25 (39.7)	44	26 (42.6)	46
感染症および寄生虫症	25 (39.7)	44	26 (42.6)	46
ＣＯＶＩＤ－１９	12 (19.0)	14	13 (21.3)	14
インフルエンザ	1 (1.6)	2	4 (6.6)	5
上咽頭炎	5 (7.9)	5	0	0
上気道感染	2 (3.2)	2	3 (4.9)	6
歯髄炎	2 (3.2)	2	2 (3.3)	2
鼻炎	0	0	3 (4.9)	3
尿路感染	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2
気管支炎	2 (3.2)	2	0	0
ウイルス性気道感染	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1
扁桃炎	2 (3.2)	2	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (1.6)	1
急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.6)	1
無症候性細菌尿	1 (1.6)	1	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (1.6)	1
丹毒	0	0	1 (1.6)	2
毛包炎	0	0	1 (1.6)	1
胃腸炎	1 (1.6)	1	0	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (1.6)	1
帯状疱疹	0	0	1 (1.6)	1
膿痂疹	0	0	1 (1.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Total			
	Receiving concurrent ITP therapy at baseline: yes (N=63)		Receiving concurrent ITP therapy at baseline: no (N=61)	
	n (%)	m	n (%)	m
感染性骨膜炎	0	0	1 (1.6)	1
喉頭炎	1 (1.6)	1	0	0
無菌性髄膜炎	1 (1.6)	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.6)	3	0	0
急性中耳炎	1 (1.6)	2	0	0
肺炎	1 (1.6)	1	0	0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0	1 (1.6)	1
気道感染	1 (1.6)	3	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (1.6)	1
腟感染	0	0	1 (1.6)	1

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.10.3
AE=adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; ISS=integrated summary of safety; ITP=immune thrombocytopenia; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group in the subgroup; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Notes: The PTs are in decreasing order of the incidence of the total efgartigimod group. AEs were coded using MedDRA Version 24.1 (September 2021).

2.7.4.8.4　付録 4：併用 ITP 治療の種類別の感染症（AESI）

表 2.7.4-40　Pooling Block：ベースライン及び／又は試験期間中の併用 ITP 治療の種類別の感染症（AESI）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod Type of concurrent ITP therapy at baseline and/or during study Corticosteroids (N=37)		TPO-RA (N=33)		Immunosuppressants (N=13)		Other (N=7)		None (N=57)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AESI of infections	10 (27.0)	13	14 (42.4)	34	4 (30.8)	5	5 (71.4)	5	25 (43.9)	41
感染症および寄生虫症	10 (27.0)	13	14 (42.4)	34	4 (30.8)	5	5 (71.4)	5	25 (43.9)	41
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (10.8)	4	6 (18.2)	7	2 (15.4)	3	2 (28.6)	2	13 (22.8)	14
上咽頭炎	1 (2.7)	1	3 (9.1)	3	1 (7.7)	1	2 (28.6)	2	0	0
インフルエンザ	0	0	2 (6.1)	3	0	0	0	0	3 (5.3)	4
上気道感染	1 (2.7)	1	2 (6.1)	2	0	0	0	0	2 (3.5)	5
歯髄炎	1 (2.7)	1	1 (3.0)	1	0	0	0	0	2 (3.5)	2
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.3)	3
尿路感染	0	0	2 (6.1)	2	0	0	0	0	1 (1.8)	1
気管支炎	2 (5.4)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (3.0)	1	1 (7.7)	1	0	0	0	0
喉頭炎	1 (2.7)	1	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0
急性中耳炎	1 (2.7)	2	1 (3.0)	2	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (3.0)	1	0	0	0	0	1 (1.8)	1
扁桃炎	0	0	2 (6.1)	2	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
無症候性細菌尿	0	0	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	2
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1

System Organ Class Preferred Term	Total efgartigimod Type of concurrent ITP therapy at baseline and/or during study Corticosteroids (N=37)		TPO-RA (N=33)		Immunosuppressants (N=13)		Other (N=7)		None (N=57)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
感染性骨膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
無菌性髄膜炎	0	0	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.0)	3	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (2.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
気道感染	0	0	1 (3.0)	3	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1
腟感染	0	0	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS, Table 14.3.1.2.10.4
AE=adverse event; AESI=AE of special interest defined as any AE in the MedDRA SOC *Infections and infestations*; ISS=integrated summary of safety; ITP=immune thrombocytopenia; m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of participants in the treatment group in the subgroup; n=number of participants with event (participants with multiple events within the same PT are counted only once under those categories); PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TPO-RA=thrombopoietin receptor agonist
Notes: A participant having more than 1 type of concurrent ITP therapy is included in all the applicable categories. The PTs are in decreasing order of the incidence of the total efgartigimod group. Adverse events were coded using MedDRA version 24.1 (September 2021).

2.7.4.8.5　付録 5：内因性要因別部分集団解析の概要

表 2.7.4-41　Pooling Block：内因性要因（人口統計学的特性及びその他の疾患特性）別部分集団解析の参照元資料番号のまとめ（SAF）

Source tables (5.3.5.3, ARGX-113-9101-ISS)	**Subgroups**					
	Age	**Sex**	**Race**	**Ethnicity**	**eGFR category**	**Body weight or BMI**
Disposition (treatment and follow-up duration)	14.1.1.2.4 and 14.4.1					
Demographic data	14.1.2.2.1.2 and 14.4.2	14.1.2.2.1.6	14.1.2.2.1.3	14.1.2.2.1.4	14.1.2.2.1.10	14.1.2.2.1.11
Baseline disease characteristics	14.1.2.2.2.2 and 14.4.2	14.1.2.2.2.6	14.1.2.2.2.3	14.1.2.2.2.4	14.1.2.2.2.10	14.1.2.2.2.11
Exposure (ie, cumulative duration of dosing once every other week)	14.1.4.2.2					
Overview of AEs	14.3.1.2.1.3	14.3.1.2.1.7	14.3.1.2.1.4	14.3.1.2.1.5	14.3.1.2.1.8	14.3.1.2.1.9
AEs by SOC and PT	14.3.1.2.2.3	14.3.1.2.2.7	14.3.1.2.2.4	14.3.1.2.2.5	14.3.1.2.2.8	14.3.1.2.2.9
AESIs	Not performed				14.3.1.2.10.5	Not performed

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; BMI=body mass index; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ISS=integrated summary of safety; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class

2.7.4.8.6　付録 6：日本人／外国人別解析結果

表 2.7.4-42　1801 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
	Japanese (N=5)		Non-Japanese (N=81)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=42)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AE	4 (80.0)	15	76 (93.8)	500	2 (66.7)	8	41 (97.6)	336
血液およびリンパ系障害	0	0	16 (19.8)	25	1 (33.3)	1	8 (19.0)	11
貧血	0	0	6 (7.4)	8	0	0	3 (7.1)	4
出血性素因	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
免疫性血小板減少症	0	0	1 (1.2)	1	1 (33.3)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	4 (4.9)	5	0	0	1 (2.4)	1
リンパ節症	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	2 (2.5)	7	0	0	3 (7.1)	4
特発性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
血小板減少症	0	0	2 (2.5)	3	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
耳痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
耳鳴	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
眼障害	0	0	4 (4.9)	5	0	0	1 (2.4)	1
眼瞼炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
眼出血	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	1
硝子体出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
胃腸障害	1 (20.0)	2	22 (27.2)	53	1 (33.3)	2	19 (45.2)	53
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
腹痛	0	0	4 (4.9)	6	0	0	1 (2.4)	1
上腹部痛	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
齲歯	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
下痢	1 (20.0)	1	2 (2.5)	3	1 (33.3)	1	3 (7.1)	5
心窩部不快感	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	1
歯肉出血	0	0	4 (4.9)	6	0	0	6 (14.3)	12
痔出血	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
痔核	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
口腔内出血	0	0	7 (8.6)	13	0	0	8 (19.0)	10
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
悪心	0	0	5 (6.2)	9	0	0	2 (4.8)	2
口腔血性水疱	0	0	2 (2.5)	3	0	0	3 (7.1)	7
口腔粘膜血腫	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
直腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	7

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
	Japanese (N=5)		Non-Japanese (N=81)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=42)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
舌血腫	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
歯の脱落	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
歯槽出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
嘔吐	0	0	1 (1.2)	2	0	0	1 (2.4)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	2	16 (19.8)	32	0	0	7 (16.7)	9
適用部位出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
無力症	0	0	6 (7.4)	8	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (1.2)	5	0	0	0	0
悪寒	0	0	2 (2.5)	3	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
疲労	0	0	4 (4.9)	4	0	0	1 (2.4)	1
異常感	0	0	1 (1.2)	2	0	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
注入部位浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
注入部位静脈炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
倦怠感	1 (20.0)	2	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	3
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
発熱	0	0	1 (1.2)	4	0	0	1 (2.4)	1
ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.2)	1	0	0	2 (4.8)	2
胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
肝毒性	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
免疫系障害	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
低γグロブリン血症	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	1	24 (29.6)	36	0	0	10 (23.8)	12
急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
無症候性細菌尿	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	7 (8.6)	7	0	0	3 (7.1)	3
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
丹毒	0	0	1 (1.2)	2	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
	Japanese (N=5)		Non-Japanese (N=81)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=42)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
膿痂疹	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	1
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.2)	3	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
気道感染	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
ウイルス性気道感染	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
扁桃炎	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
上気道感染	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	1
尿路感染	0	0	2 (2.5)	2	0	0	2 (4.8)	3
膣感染	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	3	20 (24.7)	58	0	0	9 (21.4)	47
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
節足動物刺傷	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
挫傷	1 (20.0)	2	16 (19.8)	50	0	0	6 (14.3)	42
注入に伴う反応	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
関節脱臼	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
処置後挫傷	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
処置後発熱	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
処置によるめまい	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
交通事故	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
皮膚擦過傷	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
外傷性出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
創傷出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
臨床検査	0	0	37 (45.7)	76	0	0	19 (45.2)	39
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
血中尿酸増加	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	2
尿中血陽性	0	0	31 (38.3)	66	0	0	17 (40.5)	32
体温上昇	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
	Japanese (N=5)		Non-Japanese (N=81)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=42)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
体重増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
白血球数増加	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	8 (9.9)	12	0	0	4 (9.5)	6
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
高尿酸血症	0	0	3 (3.7)	3	0	0	1 (2.4)	1
低フェリチン血症	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	3 (3.7)	5	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	2
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
ビタミン B12 欠乏	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	15 (18.5)	22	0	0	8 (19.0)	8
関節痛	0	0	1 (1.2)	5	0	0	1 (2.4)	1
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
骨痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
胸壁血腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
側腹部痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
筋拘縮	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
筋不快感	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
筋肉疲労	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	3 (3.7)	5	0	0	0	0
頚部痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	5 (11.9)	5
顎痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
骨膜炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (2.5)	2	0	0	0	0
慢性骨髄単球性白血病	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
神経系障害	2 (40.0)	2	15 (18.5)	21	1 (33.3)	1	6 (14.3)	25
健忘	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
頭痛	0	0	14 (17.3)	20	1 (33.3)	1	5 (11.9)	21
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
錯感覚	1 (20.0)	1	0	0	0	0	1 (2.4)	1
腓骨神経麻痺	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
精神障害	0	0	3 (3.7)	3	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
	Japanese (N=5)		Non-Japanese (N=81)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=42)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
不安	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
神経過敏	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	15 (18.5)	33	0	0	9 (21.4)	17
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	2
糖尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
血尿	0	0	14 (17.3)	30	0	0	7 (16.7)	12
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
腎障害	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
尿路の炎症	0	0	1 (1.2)	2	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	6 (7.4)	12	0	0	4 (9.5)	7
重度月経出血	0	0	5 (6.2)	9	0	0	3 (7.1)	4
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
子宮出血	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
腟出血	0	0	2 (2.5)	2	0	0	1 (2.4)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	12 (14.8)	32	0	0	9 (21.4)	14
咳嗽	0	0	3 (3.7)	3	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.2)	1	0	0	2 (4.8)	2
鼻出血	0	0	8 (9.9)	24	0	0	8 (19.0)	12
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
ラ音	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	5	25 (30.9)	49	1 (33.3)	4	20 (47.6)	50
水疱性出血性皮膚症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	5
接触皮膚炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	5 (6.2)	10	0	0	6 (14.3)	13
紅斑	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
点状出血	0	0	13 (16.0)	21	0	0	12 (28.6)	20
そう痒症	0	0	4 (4.9)	4	0	0	1 (2.4)	1
紫斑	1 (20.0)	4	6 (7.4)	8	1 (33.3)	4	3 (7.1)	8
発疹	0	0	1 (1.2)	1	0	0	1 (2.4)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
日光皮膚炎	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.2)	2	0	0	0	0
血管障害	0	0	12 (14.8)	24	0	0	11 (26.2)	35
血腫	0	0	8 (9.9)	17	0	0	11 (26.2)	34
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1
高血圧	0	0	5 (6.2)	6	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Efgartigimod (N=86)				Placebo (N=45)			
	Japanese (N=5)		Non-Japanese (N=81)		Japanese (N=3)		Non-Japanese (N=42)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
低血圧	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Table 14.3.1.2.1
m=number of events; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients with event; N=total number of patients in the treatment group; AE= adverse event.
Notes: Patients with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.
The denominator for the percentage calculations is N.
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021).

表 2.7.4-43　1803 試験：全ての有害事象（日本人／外国人別）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
At least 1 TEAE	3 (100)	8	54 (90.0)	316	1 (50.0)	10	35 (97.2)	231	4 (80.0)	18	89 (92.7)	547
血液およびリンパ系障害	0	0	10 (16.7)	21	0	0	12 (33.3)	22	0	0	22 (22.9)	43
貧血	0	0	4 (6.7)	4	0	0	6 (16.7)	11	0	0	10 (10.4)	15
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0	0	1 (1.7)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	3
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
低色素性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
鉄欠乏性貧血	0	0	4 (6.7)	6	0	0	4 (11.1)	5	0	0	8 (8.3)	11
白血球減少症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
リンパ節症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	2	0	0	1 (1.0)	2
好中球減少症	0	0	1 (1.7)	6	0	0	1 (2.8)	1	0	0	2 (2.1)	7
特発性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
心臓障害	0	0	2 (3.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	3
心房細動	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
心筋梗塞	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
眼障害	0	0	1 (1.7)	1	0	0	3 (8.3)	3	0	0	4 (4.2)	4
白内障	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
結膜出血	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	2	0	0	2 (2.1)	2
眼血腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
胃腸障害	1 (33.3)	1	14 (23.3)	31	1 (50.0)	3	9 (25.0)	31	2 (40.0)	4	23 (24.0)	62
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
腹部膨満	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
腹痛	0	0	3 (5.0)	4	0	0	1 (2.8)	1	0	0	4 (4.2)	5
上腹部痛	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (20.0)	1	0	0
肛門出血	0	0	1 (1.7)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2
便秘	0	0	3 (5.0)	3	1 (50.0)	2	0	0	1 (20.0)	2	3 (3.1)	3
齲歯	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
下痢	1 (33.3)	1	2 (3.3)	3	0	0	3 (8.3)	4	1 (20.0)	1	5 (5.2)	7
消化不良	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
胃炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
歯肉出血	0	0	5 (8.3)	6	0	0	3 (8.3)	9	0	0	8 (8.3)	15
メレナ	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
口腔内出血	0	0	4 (6.7)	4	0	0	3 (8.3)	5	0	0	7 (7.3)	9
悪心	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	2 (2.1)	2
口腔血性水疱	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	6	0	0	1 (1.0)	6
直腸出血	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (2.8)	2	0	0	2 (2.1)	3
嘔吐	0	0	2 (3.3)	3	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	7 (11.7)	15	0	0	8 (22.2)	11	0	0	15 (15.6)	26
無力症	0	0	2 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	2
胸部不快感	0	0	1 (1.7)	4	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	4
胸痛	0	0	2 (3.3)	3	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	3
疲労	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (3.3)	2	0	0	2 (5.6)	2	0	0	4 (4.2)	4
注入部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
倦怠感	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
穿刺部位血腫	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
発熱	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	3	0	0	2 (2.1)	3
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
ワクチン接種部位内出血	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
ワクチン接種部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
ワクチン接種部位反応	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (1.7)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2
胆道仙痛	0	0	1 (1.7)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2
感染症および寄生虫症	0	0	22 (36.7)	40	0	0	12 (33.3)	13	0	0	34 (35.4)	53
ダニ皮膚炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
気管支炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	14 (23.3)	15	0	0	6 (16.7)	6	0	0	20 (20.8)	21
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
インフルエンザ	0	0	3 (5.0)	4	0	0	1 (2.8)	1	0	0	4 (4.2)	5
上咽頭炎	0	0	2 (3.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	3
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	2	0	0	1 (1.0)	2
肺炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
歯髄炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	2 (2.1)	2
気道感染	0	0	1 (1.7)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2
鼻炎	0	0	2 (3.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	3
副鼻腔炎	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
上気道感染	0	0	4 (6.7)	6	0	0	0	0	0	0	4 (4.2)	6
尿路感染	0	0	2 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	2

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
傷害、中毒および処置合併症	0	0	9 (15.0)	42	1 (50.0)	1	5 (13.9)	13	1 (20.0)	1	14 (14.6)	55
第２度熱傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
挫傷	0	0	7 (11.7)	39	0	0	3 (8.3)	11	0	0	10 (10.4)	50
大腿骨骨折	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (20.0)	1	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
処置後挫傷	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
皮下血腫	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
臨床検査	1 (33.3)	1	27 (45.0)	56	0	0	20 (55.6)	34	1 (20.0)	1	47 (49.0)	90
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	2 (2.1)	2
血中ビリルビン増加	0	0	2 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
血中尿酸増加	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	2 (2.1)	2
尿中血陽性	0	0	24 (40.0)	46	0	0	18 (50.0)	29	0	0	42 (43.8)	75
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
血小板数減少	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
尿潜血	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
尿潜血陽性	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
代謝および栄養障害	0	0	3 (5.0)	3	0	0	2 (5.6)	2	0	0	5 (5.2)	5
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
痛風	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
高コレステロール血症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
低カリウム血症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	8 (13.3)	8	1 (50.0)	3	6 (16.7)	9	1 (20.0)	3	14 (14.6)	17
関節痛	0	0	5 (8.3)	5	0	0	0	0	0	0	5 (5.2)	5
背部痛	0	0	1 (1.7)	1	0	0	2 (5.6)	3	0	0	3 (3.1)	4
筋痙縮	0	0	1 (1.7)	1	1 (50.0)	3	0	0	1 (20.0)	3	1 (1.0)	1
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	2	0	0	2 (2.1)	2
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
骨壊死	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	2	0	0	2 (2.1)	2
四肢痛	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	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	0	0	0	2 (5.6)	3	0	0	2 (2.1)	3
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	2	0	0	1 (1.0)	2
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
神経系障害	1 (33.3)	1	7 (11.7)	13	0	0	4 (11.1)	8	1 (20.0)	1	11 (11.5)	21
平衡障害	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
脳出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
浮動性めまい	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
頭痛	0	0	7 (11.7)	9	0	0	3 (8.3)	7	0	0	10 (10.4)	16
痙攣発作	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
傾眠	0	0	2 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	2
精神障害	0	0	2 (3.3)	2	0	0	2 (5.6)	2	0	0	4 (4.2)	4

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
不安	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
錯乱状態	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
不眠症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
腎および尿路障害	0	0	6 (10.0)	15	0	0	4 (11.1)	8	0	0	10 (10.4)	23
膀胱機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
慢性腎臓病	0	0	1 (1.7)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	3
血尿	0	0	4 (6.7)	11	0	0	3 (8.3)	7	0	0	7 (7.3)	18
腎結石症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
生殖系および乳房障害	0	0	2 (3.3)	3	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	4
乳汁漏出症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
月経中間期出血	0	0	1 (1.7)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2
腟出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	8 (13.3)	11	1 (50.0)	1	10 (27.8)	22	1 (20.0)	1	18 (18.8)	33
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
咳嗽	0	0	2 (3.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	0	0	3 (3.1)	3
呼吸困難	0	0	2 (3.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	2
鼻出血	0	0	3 (5.0)	3	1 (50.0)	1	6 (16.7)	15	1 (20.0)	1	9 (9.4)	18
鼻閉	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
咽頭出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
胸膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
湿性咳嗽	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
肺線維症	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	2	0	0	1 (1.0)	2
扁桃の炎症	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
喘鳴	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1

System Organ Class Preferred Term	EFG-EFG (N=63)				PBO-EFG (N=38)				Total (N=101)			
	Japanese (N=3) n (%)		Non-Japanese (N=60) n (%)		Japanese (N=2) n (%)		Non-Japanese (N=36) n (%)		Japanese (N=5) n (%)		Non-Japanese (N=96) n (%)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
皮膚および皮下組織障害	3 (100)	5	15 (25.0)	38	1 (50.0)	2	12 (33.3)	33	4 (80.0)	7	27 (28.1)	71
ざ瘡	0	0	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (20.0)	1	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (1.7)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	3
斑状出血	0	0	3 (5.0)	10	0	0	5 (13.9)	5	0	0	8 (8.3)	15
点状出血	0	0	11 (18.3)	15	0	0	6 (16.7)	16	0	0	17 (17.7)	31
そう痒症	0	0	3 (5.0)	5	0	0	0	0	0	0	3 (3.1)	5
紫斑	1 (33.3)	3	2 (3.3)	2	1 (50.0)	1	2 (5.6)	11	2 (40.0)	4	4 (4.2)	13
斑状丘疹状皮疹	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
皮膚出血	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (2.8)	1	0	0	2 (2.1)	2
皮膚病変	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
蕁麻疹	1 (33.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
抜歯	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1	0	0	1 (1.0)	1
血管障害	0	0	7 (11.7)	13	0	0	7 (19.4)	14	0	0	14 (14.6)	27
血腫	0	0	5 (8.3)	8	0	0	5 (13.9)	11	0	0	10 (10.4)	19
高血圧	0	0	2 (3.3)	2	0	0	2 (5.6)	3	0	0	4 (4.2)	5
低血圧	0	0	1 (1.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1
表在性静脈血栓症	0	0	1 (1.7)	2	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	2

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Table 14.3.1.2
m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants with event; N=total number of participants in the treatment group; TEAE=treatment-emergent adverse event. PBO=placebo; EFG=efgartigimod IV; IV=intravenous.
Notes: Participants with multiple events within the same System Organ Class or Preferred Term were only counted once under those categories. The denominator for the percentage calculations was N.
MedDRA version 24.1 (SEP2021) was used.

表 2.7.4-44　1801 試験：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF）

	Efgartigimod (N=86)		Placebo (N=45)	
	Japanese (N=5) n / T (%)	Non-Japanese (N=81) n / T (%)	Japanese (N=3) n / T (%)	Non-Japanese (N=42) n / T (%)
Heart Rate (bpm)				
Low (<40)	0	1 / 81 (1.2)	0	0
High (>100)	0	4 / 81 (4.9)	1 / 3 (33.3)	1 / 42 (2.4)
PR Interval (ms)				
Low (<120)	0	11 / 79 (13.9)	0	5 / 42 (11.9)
High (>220)	0	2 / 79 (2.5)	0	0
QRS Interval (ms)				
High (>120)	0	4 / 81 (4.9)	0	2 / 42 (4.8)
QTcF Interval (ms)				
]450; 480]	1 / 5 (20.0)	5 / 81 (6.2)	0	5 / 42 (11.9)
]480; 500]	0	2 / 81 (2.5)	1 / 3 (33.3)	0
Change from baseline of]30; 60]	0	17 / 78 (21.8)	0	4 / 41 (9.8)
Change from baseline of >60	0	0	1 / 3 (33.3)	0
QTcB Interval (ms)				
]450; 480]	1 / 5 (20.0)	15 / 81 (18.5)	0	6 / 42 (14.3)
]480; 500]	0	1 / 81 (1.2)	1 / 3 (33.3)	1 / 42 (2.4)
>500	0	2 / 81 (2.5)	0	0
Change from baseline of]30; 60]	0	17 / 78 (21.8)	0	3 / 41 (7.3)
Change from baseline of >60	0	4 / 78 (5.1)	0	0

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 PMDA analysis, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; ms=milliseconds; n=number of patients in a category; N=number of patients in the treatment group; T=number of patients with data in the treatment group.
Note: Most severe abnormalities considering all postbaseline assessments, including unscheduled assessments. The denominator for the percentage calculation was the total number of participants per treatment group per region in the safety analysis set with data.

表 2.7.4-45　1803 試験：心電図異常（日本人／外国人別）（SAF）

	EFG-EFG(N=63)		PBO-EFG(N=38)		Total(N=101)	
	Japanese (N=3) n / T (%)	Non-Japanese (N=60) n / T (%)	Japanese (N=2) n / T (%)	Non-Japanese (N=36) n / T (%)	Japanese (N=5) n / T (%)	Non-Japanese (N=96) n / T (%)
Heart rate (bpm)						
High (>100)	0	0	0	2 / 34 (5.9)	0	2 / 92 (2.2)
PR interval (ms)						
Low (<120)	0	5 / 56 (8.9)	0	5 / 34 (14.7)	0	10 / 90 (11.1)
High (>220)	0	1 / 56 (1.8)	0	1 / 34 (2.9)	0	2 / 90 (2.2)
QRS interval (ms)						
High (>120)	0	2 / 58 (3.4)	0	1 / 34 (2.9)	0	3 / 92 (3.3)
QTcF interval (ms)						
]450; 480]	0	3 / 58 (5.2)	1 / 2 (50.0)	3 / 34 (8.8)	1 / 5 (20.0)	6 / 92 (6.5)
]480; 500]	0	0	0	1 / 34 (2.9)	0	1 / 92 (1.1)
Change from baseline of >30-60	0	10 / 56 (17.9)	1 / 2 (50.0)	4 / 32 (12.5)	1 / 5 (20.0)	14 / 88 (15.9)

	EFG-EFG(N=63)		PBO-EFG(N=38)		Total(N=101)	
	Japanese (N=3) n / T (%)	Non-Japanese (N=60) n / T (%)	Japanese (N=2) n / T (%)	Non-Japanese (N=36) n / T (%)	Japanese (N=5) n / T (%)	Non-Japanese (N=96) n / T (%)
Change from baseline of >60	0	0	0	1 / 32 (3.1)	0	1 / 88 (1.1)
QTcB interval (ms)						
]450; 480]	0	9 / 58 (15.5)	1 / 2 (50.0)	7 / 34 (20.6)	1 / 5 (20.0)	16 / 92 (17.4)
]480; 500]	0	2 / 58 (3.4)	0	1 / 34 (2.9)	0	3 / 92 (3.3)
Change from baseline of >30-60	0	14 / 56 (25.0)	0	8 / 32 (25.0)	0	22 / 88 (25.0)
Change from baseline of >60	0	1 / 56 (1.8)	0	2 / 32 (6.3)	0	3 / 88 (3.4)

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 PMDA analysis, Tables 14.3.4.2 and 14.3.4.3
bpm=beats per minute; ms=milliseconds; n=number of participants in a category; N=number of participants in the treatment group; T=number of participants with data in the treatment group per region.
PBO=placebo; EFG=efgartigimod IV; IV=intravenous.
Note: Most severe abnormalities considering all postbaseline assessments, including unscheduled assessments. The denominator for the percentage calculation was the total number of participants per treatment group in the safety analysis set with data.

2.7.4.8.7　付録 7：全ての試験の重篤な有害事象一覧

表 2.7.4-46　重篤な有害事象一覧（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, 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/Resolved.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 23.1.

表 2.7.4-47　重篤な有害事象一覧（1603 試験）（SAF）

Treatment Group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse event (PT)	Day of onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Outcome
Efgartigimod 10 mg/kg	362-002	White	Non-Japanese	Male	5[redacted]	血小板減少症	15	4	Unlikely Related	Life threatening	Yes	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
	380-001	White	Non-Japanese	Male	4[redacted]	肺炎	168	24	Not Related	Moderate	Yes	Not applicable	Recovered/Resolved
	393-001	White	Non-Japanese	Female	3[redacted]	子宮ポリープ	270	8	Not Related	Moderate	Yes	Not applicable	Recovered/Resolved

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.4
ID=identification number; PT=preferred term
Note: Adverse events were coded by SOC and PT using MedDRA version 19.1.

表 2.7.4-48　重篤な有害事象一覧（1801 試験）（SAF）

Treatment	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Day of Onset	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /Not	Action Taken	Outcome
Efgartigimod	0340006156	White	Non-Japanese	F	2[redacted]	血小板減少症	8	3	UNL	4	Y	INT	Recovered/Resolved
						血小板減少症	31	>1	UNL	4	Y	WIT	Not Recovered/Not Resolved
	0360010021	White	Non-Japanese	M	6[redacted]	慢性骨髄単球性白血病	151	>40	NOT	1	Y	WIT	Not Recovered/Not Resolved
	0480013097	White	Non-Japanese	M	1[redacted]	血小板減少症	64	2	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
	0900016139	White	Non-Japanese	F	4[redacted]	頭痛	164	2	UNL	2	Y	NO	Recovered/Resolved
	0900017123	White	Non-Japanese	F	3[redacted]	腹痛	102	3	NOT	3	Y	NA	Recovered/Resolved
						筋骨格系胸痛	113	35	NOT	3	Y	NA	Recovered/Resolved
						筋骨格系胸痛	147	4	NOT	3	Y	NA	Recovered/Resolved
						腟出血	151	5	NOT	3	Y	NA	Recovered/Resolved
						サイトメガロウイルス感染	155	>29	NOT	3	Y	NA	Not Recovered/Not Resolved
	3800006005	White	Non-Japanese	F	3[redacted]	鉄欠乏性貧血	36	3	NOT	2	Y	NO	Recovered/Resolved
	9950009144	White	Non-Japanese	F	5[redacted]	丹毒	181	17	UNL	3	Y	NA	Recovered/Resolved
Placebo	0010042158	White	Non-Japanese	F	6[redacted]	血尿	139	2	UNL	2	Y	NO	Recovered/Resolved
	0070010229	White	Non-Japanese	M	6[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	60	12	NOT	3	Y	INT	Recovered/Resolved
	0320012080	White	Non-Japanese	M	8[redacted]	貧血	141	15	NOT	3	Y	NA	Recovered/Resolved
	0430002108	White	Non-Japanese	M	2[redacted]	交通事故	102	2	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved With Sequelae
	0810017008	Asian	Japanese	F	7[redacted]	免疫性血小板減少症	15	>3	NOT	4	Y	NO	Not Recovered/Not Resolved
	0900007128	White	Non-Japanese	M	6[redacted]	急性腎障害	71	4	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
						虫垂炎	134	21	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
	0900019095	White	Non-Japanese	M	4[redacted]	口腔内出血	63	6	NOT	2	Y	NO	Recovered/Resolved

Source: 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, Tables 16.2.4.1 and 16.2.7.2
Causality: NOT=Not related; UNL=Unlikely related.
Action taken: NO=Dose not changed; INT=Drug interrupted; WIT=Drug withdrawn; NA=Not applicable.
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021)

表 2.7.4-49　重篤な有害事象一覧（1803 試験）（SAF）

Treatment group	Subject ID	Race	Japanese/ Non-Japanese	Sex	Age	Adverse Event (PT)	Onset date*	Duration (Days)	Causality	Severity	Serious /not	Action taken	Outcome
Efgartigimod	0010040173	White	Non-Japanese	F	5[redacted]	直腸出血	28	86	NOT	4	Y	INT	Recovered/Resolved
						ヘモグロビン減少	113	5	NOT	3	Y	NA	Recovered/Resolved
	0390011068	White	Non-Japanese	F	8[redacted]	大腿骨骨折	15	3	NOT	5	Y	NO	Fatal
	0390018088	White	Non-Japanese	F	5[redacted]	胃炎	16	5	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
	0440012217	White	Non-Japanese	F	8[redacted]	下痢	127	3	UNL	3	Y	NO	Recovered/Resolved
						嘔吐	127	3	UNL	3	Y	NO	Recovered/Resolved
	0480013014	White	Non-Japanese	F	2[redacted]	慢性腎臓病	41	5	NOT	3	Y	INT	Recovered/Resolved With Sequelae
						慢性腎臓病	56	>11	NOT	3	Y	WIT	Not Recovered/Not Resolved
	0480026160	White	Non-Japanese	F	6[redacted]	心筋梗塞	183	3	NOT	3	Y	INT	Recovered/Resolved
	0900010190	White	Non-Japanese	M	6[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９	54	25	NOT	2	Y	INT	Recovered/Resolved
						ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	110	4	NOT	3	Y	INT	Recovered/Resolved
	3590002090	White	Non-Japanese	M	3[redacted]	血小板数減少	29	3	NOT	4	Y	NO	Recovered/Resolved
Placebo-Efgartigimod	0010042158	White	Non-Japanese	F	6[redacted]	頭蓋内出血	133	30	NOT	4	Y	NA	Recovered/Resolved With Sequelae
	0320012080	White	Non-Japanese	M	8[redacted]	肺の悪性新生物	90	273	NOT	3	Y	NO	Not Recovered/Not Resolved
						肺線維症	347	16	NOT	5	Y	NA	Fatal
	0430002108	White	Non-Japanese	M	2[redacted]	頭痛	43	2	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
						悪心	43	2	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
						嘔吐	43	2	NOT	3	Y	NO	Recovered/Resolved
	0900013178	White	Non-Japanese	F	6[redacted]	基底細胞癌	142	3	NOT	1	Y	NO	Recovered/Resolved
	9950012039	White	Non-Japanese	M	4[redacted]	急性呼吸不全	452	3	UNL	4	Y	NO	Not Recovered/Not Resolved
						全身性炎症反応症候群	452	3	UNL	4	Y	NO	Not Recovered/Not Resolved
						脳出血	454	1	NOT	5	Y	NO	Fatal

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803 CSR Section 16, Tables 16.2.4.1 and 16.2.7.2
*: Day of onset versus first study drug intake in ARGX-113-1803.
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021)
Causality: NOT=Not related; UNL=Unlikely related.

Action taken: NO=Dose not changed; INT=Drug interrupted; WIT=Drug withdrawn; NA=Not applicable.
MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities

表 2.7.4-50　重篤な有害事象一覧（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
	POL0001019	White	Non	M	6[redacted]	前立腺癌	30	>427	NOT	Grade 3	Yes	NO	RECI

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
			-Japanese			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: 5.3.5.4, ARGX-113-1705-IA4 CSR, Listings 16.2.4.1 and 16.2.7.2
EFG=Efgartigimod; PBO-EFG=Placebo-Efgartigimod.
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.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

表 2.7.4-51　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: 5.3.5.4, 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/Resolved; RECI=Recovering/Resolving; RECS=Recovered/Resolved with sequelae.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.1.

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　2.7.1 で使用した参考文献

「Section 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

「Section 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

「Section 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

「Section 2.7.4.7 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

2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　ARGX-113-1907.....5
2.7.6.2　ARGX-113-1603.....5
2.7.6.3　ARGX-113-1801.....5
2.7.6.4　ARGX-113-1803.....5
2.7.6.5　ARGX-113-1705.....5
2.7.6.6　ARGX-113-2001.....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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ASH	American Society of Hematology	米国血液学会
AUC	area under the concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	時間 0 から無限時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	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
$AUC_{overall}$	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity over the entire course of therapy using time elapsed from the start of the first infusion	最初の点滴静注開始時点からの経過時間を用いて算出した全投与期間での時間 0 から無限時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\tau}$／AUC_{tau}	Area under the concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔ごとの AUC
AUEC	area under the effect curve	効果－時間曲線下面積
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
C_{max}	maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
CMI	clinically meaningful improvement	臨床的に意味のある改善
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	serum concentration observed predose	血清中トラフ濃度
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
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
E_{max}	maximum percentage reduction compared with baseline	最大効果
EoT	end-of-treatment	投与終了
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale	－
FACT-Th6	Functional Assessment of Cancer Therapy Thrombocytopenia 6-Item	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
ICF	informed consent form	同意説明文書

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgD	immunoglobulin D	免疫グロブリン D
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IRR	infusion-related reaction	－
ITP	immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
ITP-BAT	ITP-specific bleeding assessment tool	－
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous(ly)	静脈内
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
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
NCI	National Cancer Institute	－
NSID	nonsteroidal immunosuppressive drug	非ステロイド性免疫抑制剤
OR	odds ratio	オッズ比
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PP	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
Q1	first quartile	第 1 四分位数
Q3	third quartile	第 3 四分位数
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	－
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio	蓄積係数
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
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	36-Item Short Form Survey	－
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$t_{1/2}$／$t_{1/2\lambda z}$	terminal phase half-life expressed in time units	終末相消失半減期
T_{max}／t_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関
λ_z	terminal phase rate constant	終末相消失速度定数
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for intravenous infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod for subcutaneous administration coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20	エフガルチギモド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　ARGX-113-1907

2.7.6.2　ARGX-113-1603

2.7.6.3　ARGX-113-1801

2.7.6.4　ARGX-113-1803

2.7.6.5　ARGX-113-1705

2.7.6.6　ARGX-113-2001

2.7.6.1　第 1 相試験 ARGX-113-1907 試験

5.3.3.1, ARGX-113-1907 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

2.7.6.1.1.2　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

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）

2.7.6.1.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.1.1.6　目的

主要目的：

- 健康被験者に、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。

副次目的：

- 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。
- 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。

2.7.6.1.1.7　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。

2.7.6.1.1.8　被験者数

計画：最大 54 名

解析対象：54 名

2.7.6.1.1.9　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

2.7.6.1.1.10　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

- エフガルチギモド 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]

2.7.6.1.1.11　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。

2.7.6.1.1.12　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、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図

2.7.6.1.1.13　統計手法

2.7.6.1.1.13.1　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。

2.7.6.1.1.13.2　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。

2.7.6.1.1.13.3　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。

2.7.6.1.1.13.4　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。

2.7.6.1.1.13.5 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、重篤な有害事象、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。

有害事象は、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、又は重篤な有害事象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。

2.7.6.1.2　試験の結果の概要及び結論

2.7.6.1.2.1　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。

2.7.6.1.2.2　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。

2.7.6.1.2.3　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。

2.7.6.1.2.4　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。

2.7.6.1.2.5　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 つの有害事象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、最もよく見られた有害事象（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有害事象は 3 名（5.6%）の被験者で発現した。2 件の重篤な有害事象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。

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 群での有害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有害事象は、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有害事象は、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）が有害事象として報告された（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。

2.7.6.1.2.6　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有害事象が認められ、両投与群を通じて最もよく見られた有害事象は、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有害事象［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。

2.7.6.1.2.7　治験総括報告書の報告日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2　第 2 相試験　ARGX-113-1603 試験

5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR

2.7.6.2.1　試験の概要

2.7.6.2.1.1　試験タイトル

一次性免疫性血小板減少症患者を対象にエフガルチギモドの安全性、有効性、薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験及びその後の非盲検投与期

2.7.6.2.1.2　開発相

第 2 相

2.7.6.2.1.3　治験実施施設

二重盲検比較期に 1 名以上の被験者をランダム化した施設として、8 ヵ国（ベルギー、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、ポーランド、スペイン、ウクライナ及び英国）の 19 施設

非盲検投与期に 1 名以上の被験者を登録した施設として、5 ヵ国（チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド、スペイン及びウクライナ）の 9 施設

2.7.6.2.1.4　試験期間

2017 年 3 月 30 日（最初の被験者の組み入れ日）～2019 年 4 月 9 日（最終被験者の最終来院日）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の非盲検投与期開始日）～2019 年 5 月 [redacted] 日（最終のデータベースロック日）

2.7.6.2.1.5　公表文献（参考文献）

Adrian CN, Blanca SG, László R, et,al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2020;95:178-87.

2.7.6.2.1.6　目的

主要目的：

- エフガルチギモドの安全性及び忍容性を評価する（短期及び長期）。
- エフガルチギモドを繰り返し使用したときの安全性を評価する。

副次目的：

- 初回奏効（血小板数が 30×10^9/L 以上及び／又はベースライン値の 2 倍以上に改善し、かつ出血症状が認められない）を示した被験者を評価する。
- 以下に対する、エフガルチギモドの臨床効果（短期及び長期）を評価する：
  - 血小板数

- レスキュー療法の実施
- 出血性イベント

- エフガルチギモドの反復投与の有効性を評価する。
- QOL*に対するエフガルチギモドの効果を評価する。
- エフガルチギモドの薬物動態を評価する*。
- エフガルチギモドの薬力学的作用を評価する*。
- エフガルチギモドの免疫原性を評価する*。
- 延長フォローアップ期間について：
  投与期間中に再発しなかったすべての被験者を対象に、以下に基づき治療効果の持続期間を評価する：
  - 施設測定の血小板数
  - レスキュー療法の実施
  - 出血性イベント

* 延長フォローアップ期間では評価しない。薬物動態は非盲検投与期のサイクル 1 のみ評価する。

2.7.6.2.1.7　試験方法

2.7.6.2.1.7.1　二重盲検比較期

本試験はエフガルチギモドの安全性及び忍容性、有効性及び薬物動態／薬力学を探索する第2相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。約36名の被験者を対象として、エフガルチギモド 5 mg/kg 群又はエフガルチギモド 10 mg/kg 群（体重より算出）、若しくはプラセボ群に 1：1：1 の比率でランダムに割り付け、週 1 回で 4 回、標準治療との併用で投与した。

ランダム化された被験者は全員、治験実施施設で標準治療（「待機及び観察」アプローチを含む）として一次性免疫性血小板減少症（ITP）に対する治療を受けた。エフガルチギモドの安全性及び有効性を評価するため、対照としてプラセボ群を設定した。二重盲検比較期には、2 週間のスクリーニング期間、3 週間の投与期間（Visit 1 から Visit 7 まで）、8 週間のフォローアップ期間（Visit 8 から Visit 16 まで）が含まれた。

治験責任医師が医学的に必要と判断した場合、被験者は試験期間中にレスキュー療法を受けることができた。レスキュー療法とは、標準治療の増量又は投与頻度の増加、若しくは ITP に対する新たな治療の開始と定義した。治験実施計画書で許容されたレスキュー療法は、免疫グロブリン大量静注療法、高用量副腎皮質ステロイド、静注抗D免疫グロブリン、血小板輸血であった。

2.7.6.2.1.7.2　延長フォローアップ期間

最初の 8 週間のフォローアップ期間（Visit 16）を完了し、レスキュー療法を行っていない被験者には、Visit 16 後、最長 13 週間までの延長フォローアップ期間に参加する選択肢を提示した。再発及び／又は新たな ITP 療法開始までの期間は、通常診療の来院時のデータから、血小板数、レスキュー療法、出血性イベント、有害事象及び重篤な有害事象の情報を収集した。

延長フォローアップ期間中のレスキュー療法とは、標準治療の増量又は投与頻度の増加、若しくはITPに対する新たな治療の開始と定義した。治験責任医師が医学的に必要と判断した場合、レスキュー療法を実施することとした。

2.7.6.2.1.7.3　非盲検投与期

第2相試験の一年間の非盲検投与期で、被験者が非盲検投与期の同意説明文書に署名した時点から開始とした。二重盲検比較期の標準治療実施中に再発した評価可能な被験者には、非盲検投与期に移行する選択肢が提示された。エフガルチギモドの安全性、忍容性、有効性、薬物動態／薬力学を検討するため、標準治療との併用でエフガルチギモドを10 mg/kg（体重より算出）の用量で週1回4回静脈内投与した。

2.7.6.2.1.8　被験者数（計画時及び解析時）

電子症例報告書（eCRF）によると、62名が二重盲検比較期のスクリーニングを受け、24名がスクリーニング失敗となり、38名がランダム化され1回以上の治験薬投与を受けた。13名がエフガルチギモド5 mg/kg群、13名がエフガルチギモド10 mg/kg群、12名がプラセボ群にランダムに割り付けられた。全体では、38名中35名（92.1%）が投与期間及び2週間以上のフォローアップ期間を完了し、38名中32名（84.2%）がVisit 16までの二重盲検比較期を完了した。合計14名が二重盲検比較期の延長フォローアップ期間に参加した（エフガルチギモド5 mg/kg群6名、エフガルチギモド10 mg/kg群6名、プラセボ群2名）。

エフガルチギモド5 mg/kg群の2名（15.4%）、エフガルチギモド10 mg/kg群の6名（46.2%）、プラセボ群の4名（33.3%）の計12名が非盲検投与期のサイクル1に移行した。

2.7.6.2.1.9　主な選択・除外基準

18歳以上85歳以下の男性又は女性で、米国血液学会（ASH）Criteria 2011の基準（平均血小板数が30×10^9/L未満で、スクリーニング前4週間以内の大出血なし）に基づき、ITPと確定診断された者。ASHガイドライン及びInternational Working Group（IWG）に基づいたITPの標準治療を受けており、スクリーニング前少なくとも4週間は標準治療の用量及び投与頻度が一定していること。患者を過度の危険にさらし得ると治験責任医師に判断された、ITP以外の明らかに安定していない又はコントロール不能な急性又は慢性の疾患がある患者は除外とした。

2.7.6.2.1.10　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

被験薬はヒトFcRnの天然リガンドであるヒトIgG1のFcフラグメントであるエフガルチギモドであった。

二重盲検比較期には、5又は10 mg/kg（体重より算出）のエフガルチギモドを週1回、Visit 1、3、5及び7に2時間かけて静脈内投与した。

非盲検投与期には、サイクル1のVisit 17、19、21及び23、その後のすべての非盲検再投与サイクルのVisit 29、30、31及び32に10 mg/kg（体重より算出）のエフガルチギモドを2時間かけて静脈内投与した。なお、体重120 kg以上の被験者では、1回あたりの投与量を1200 mgとした。

バッチ番号：[redacted]

2.7.6.2.1.11　対照薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

二重盲検比較期には、被験薬と同一の緩衝液で有効成分を含まないプラセボを Visit 1、3、5 及び 7 に 2 時間かけて静脈内投与した。

非盲検投与期には、対照薬は設定されなかった。

バッチ番号：[redacted]

2.7.6.2.1.12　試験期間及び投与期間

二重盲検比較期及び延長フォローアップ期間：最長 26 週間［2 週間のスクリーニング期間、3 週間の投与期間（1 週間間隔で 4 回の静脈内投与）、最長 21 週間のフォローアップ期間］。

非盲検投与期（投与サイクル及びその間のフォローアップ期間）は、同意説明文書への署名から最長 1 年間とした。

2.7.6.2.1.13　評価項目

特に指定のない限り、延長フォローアップ期間を含む二重盲検比較期及び非盲検投与期の両方に以下の評価項目を設定した。

<u>主要評価項目：</u>

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合##及び重症度
- バイタルサイン、ECG パラメータ、身体的所見及び臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値、中央値、最小値及び最大値、推移）*

<u>副次評価項目：</u>

- 初回奏効（試験期間中のいずれかの時期に血小板数 30×10^9/L 以上、及び／又はベースライン値の 2 倍以上に改善し、出血症状がない）を示した被験者の頻度及び割合
- 血小板数のベースライン値からの平均変化量
- 試験期間中のいずれかの時期に以下の効果を示した被験者の頻度及び割合：
  - 完全奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 100×10^9/L 以上で、出血症状がない
  - 奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 30×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超に改善し、出血症状がない
  - 不変：血小板数が 30×10^9/L 未満又はベースライン値の 2 倍未満、又は出血症状がある
- 初回奏効までの期間：治療開始時点から完全奏効又は奏効に達するまでの期間
- 奏効期間：完全奏効又は奏効に到達してから完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間
- 血小板数 50×10^9/L 以上に改善した被験者の頻度及び割合：試験期間のいずれかの測定時点で、血小板数が 50×10^9/L 以上となった被験者の頻度及び割合
- レスキュー療法が必要となった被験者の頻度及び割合。

- 世界保健機関（WHO）の出血スケール及び ITP 特異的出血評価ツール（ITP-BAT）の Skin, visible Mucosae, and Organs with Gradation of Severity（SMOG） index による全般的な出血症状評価*
- Short Form-36（SF-36）item の健康状態質問票及び Functional Assessment of Cancer Therapy（FACT-Th6）のベースラインからの変化*
- エフガルチギモドの C_{max}、t_{max}、C_{trough}、$t_{1/2\lambda z}$、R_{ac}、AUC_{tau} を含む薬物動態パラメータ*
- 薬力学的マーカーの評価*：総 IgG、IgG サブタイプ**（IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4）及び抗血小板抗体値。IgA、IgD、IgE 及び IgM も評価した**
- エフガルチギモドに対する ADA の発現割合##の評価*

*　延長フォローアップ期間では評価対象外（WHO の出血スケールを除く）

**　非盲検投与期は IgG サブタイプ及び IgA、IgD、IgE、IgM の評価対象外

##　「発現割合」は、試験期間中の発現割合とした

2.7.6.2.1.14　統計手法

安全性、忍容性、有効性、薬物動態、薬力学、及びアンケートデータを一覧記述し、記述統計量を用いて治療群ごとに要約した。データを必要に応じて、図で示した。

連続変数は記述統計量［(n)、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値］により要約した。カテゴリー変数は頻度表（頻度及び割合）により要約した。

すべての安全性解析は安全性解析対象集団で、すべての有効性解析は FAS で、すべての薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団で、すべての薬力学的作用の解析は薬力学的作用解析対象集団で実施した。

2.7.6.2.1.14.1　主要評価項目

安全性の主要評価項目は以下のとおり：

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合*及び重症度
- バイタルサイン
- 身体的所見
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）
- ECG

*　「発現割合」は、試験期間中の発現割合とした。

2.7.6.2.1.14.2　副次評価項目

以下の有効性評価項目を定義した：

- 初回奏効（試験期間中のいずれかの時期に血小板数 30×10^9/L 以上、又はベースライン値の 2 倍以上に改善し、出血症状がない）を示した被験者の頻度及び割合。
- 血小板数のベースライン値からの平均変化量。
- 試験期間中のいずれかの時期に以下の効果を示した被験者の頻度及び割合：

- 完全奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 100×10^9/L 以上で、出血症状がない
- 奏効：7 日以上の間隔を空けて測定した血小板数が 2 回連続して 30×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満で、かつベースライン値の 2 倍超に改善し、出血症状がない
- 不変：血小板数が 30×10^9/L 未満又はベースライン値の 2 倍未満、又は出血症状がある

- 初回奏効までの時間：治療開始時点から完全奏効又は奏効に達するまでの時間。完全奏効又は奏効を認めなかった被験者は、血小板数の最終評価日を打ち切りデータとした。
- 奏効期間：完全奏効又は奏効に到達してから完全奏効又は奏効でなくなるまでの期間；完全奏効又は奏効の消失を認めなかった被験者は、血小板数の最終評価日を打ち切りデータとした。完全奏効又は奏効を認めない被験者は本解析から除外した。
- 血小板数 50×10^9/L 以上に改善した被験者の頻度及び割合：試験期間中のいずれかの測定時点で血小板数が 50×10^9/L 以上となった被験者の頻度及び割合。
- レスキュー療法が必要となった被験者の頻度及び割合。

2.7.6.2.1.14.3 薬物動態

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団で実施した。採血時別のエフガルチギモドの血清中濃度を以下の要約統計量により要約した：

- 算術平均値
- 標準偏差
- 最小値
- 中央値
- 最大値
- 観察数
- 定量下限以上の観察数

治験実施計画書で規定した採血時別の血清中濃度の平均値±SD は、被験者別に線形スケール及び対数スケールの両方で提示した。

t_{max} を除くすべての薬物動態パラメータについて、以下の要約統計量を示した：

- 幾何平均
- 幾何変動係数（GCV）
- 算術平均値
- 標準偏差
- 最小値
- 中央値
- 最大値
- 観察数

薬物動態パラメータ t_{max} について、以下の要約統計量を提示した：

- 観察数
- 中央値

- 最小値
- 最大値

2.7.6.2.1.14.4　薬力学マーカー

薬力学的作用の解析は薬力学的作用解析対象集団で実施した。薬力学的マーカーの総 IgG、IgG のサブタイプ及び抗血小板抗体、並びにそれぞれのベースラインからの変化を、治療群及び Visit ごとに記述的に解析した（該当する場合）。治療群別に、時間別の個々の値及び平均値を示す線プロットを作成した。薬力学的マーカーと疾患状態との相関を評価することができた。詳細は統計解析計画書に記載した。

2.7.6.2.2　試験の結果の概要及び結論

2.7.6.2.2.1　被験者の人口統計学的特性

eCRF によると、62 名が二重盲検比較期のスクリーニングを受け、そのうち、24 名がスクリーニング失敗となり、38 名がランダム化され、1 回以上の治験薬投与を受けた。そのうち、13 名がエフガルチギモド 5 mg/kg 群、13 名がエフガルチギモド 10 mg/kg 群、12 名がプラセボ群にランダムに割り付けられた。全体では、38 名中 35 名（92.1%）が投与期間と 2 週間以上のフォローアップ期間を完了し、38 名中 32 名（84.2%）が Visit 16 までの二重盲検比較期を完了した。合計 14 名が二重盲検比較期の延長フォローアップ期間に参加した（エフガルチギモド 5 mg/kg 群 6 名、10 mg/kg 群 6 名、プラセボ群 2 名）。

エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 2 名（15.4%）、10 mg/kg 群の 6 名（46.2%）、プラセボ群の 4 名（33.3%）の計 12 名が非盲検投与期のサイクル 1 に移行した。サイクル 2 に移行した被験者は 3 名（各群 1 名）（7.9%）であり、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 1 名（2.6%）が非盲検投与期のサイクル 3 に移行した。

人口統計学的特性は、治療群間で概ね均衡がとれていた。すべての被験者の平均（SD）年齢は 44.4（15.68）歳であった。男性［18 名（47.4%）］と女性［20 名（52.6%）］は同程度であった。

ベースラインの疾患特性において、被験者の大部分は罹病期間が長く、ITP の前治療歴があり、ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であったことから、被験者集団は主に過去の ITP 治療に対し難治性の患者集団であったと言える。ほとんどの被験者は慢性 ITP（罹病期間が 12 ヵ月以上）に分類され、罹病期間の中央値はエフガルチギモド 5 mg/kg 群で 4.46 年（範囲 0.1～34.2 年）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 5.42 年（0.7～28.7 年）、プラセボ群で 3.51 年（0.3～47.8 年）であった。少なくとも 1 種類の ITP 治療歴がある、又はベースライン時点で治療を継続していた被験者は 38 名中 37 名（97.4%）であった。ITP に対する前治療数の中央値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群、エフガルチギモド 10 mg/kg 群、プラセボ群でそれぞれ 2.0（範囲 1.0～8.0）、1.0（0.0～10.0）、2.0（1.0～7.0）であった。ベースライン時点で 1 種類以上の ITP 治療薬を受けていた被験者は 38 名中 27 名（71.1%）であった。トロンボポエチン受容体作動薬の治療歴がある被験者は 14 名（36.8%）で、そのうち 10 名（26.3%）は本試験参加時点でも治療を受けていた。ベースライン時の血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者は 38 名中 20 名（52.6%）であった。

2.7.6.2.2.2　安全性に関する結論

エフガルチギモドの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは健康被験者を対象とした第 1 相試験（ARGX-113-1501）及び gMG を対象とした第 2 相 Proof of Concept 試験（ARGX-113-1602）と同様であった。

全ての有害事象を SOC 及び PT 別にそれぞれ表 2.7.6.2-1（二重盲検比較期）表 2.7.6.2-2（非盲検投与期）に示す。全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-3（二重盲検比較期）に示す。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, 14.3.10, Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Clinically Relevant Adverse Events に記載した。

- 二重盲検比較期では、プラセボ群を含め、全体で 27 名（71.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。
- 非盲検投与期では全体で、12 名中 7 名（58.3%）で 1 件以上の有害事象が認められた。
- 二重盲検比較期に、プラセボ群と比較してエフガルチギモド群で発現割合が高かった有害事象は、点状出血［5 mg/kg 群 2 名（15.4%）、10 mg/kg 群 2 名（15.4%）、プラセボ群 1 名（8.3%）］、血腫［5 mg/kg 群 3 名（23.1%）、10 mg/kg 群 2 名（15.4%）］、紫斑［5 mg/kg 群 2 名（15.4%）、10 mg/kg 群 1 名（7.7%）］、高血圧［10 mg/kg 群 2 名（15.4%）、プラセボ群 1 名（8.3%）］、及び嘔吐［10 mg/kg 群 2 名（15.4%）］であった。
- 非盲検投与期に発現割合の高かった有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2 名（16.7%）、各 1 件］、貧血及び肺炎［各 1 名（8.3%）、それぞれ 2 件］であった。
- 二重盲検比較期では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者は 38 名中 3 名（7.9%）であり、その内訳はプラセボ群 2 名、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 1 名であった。
- 非盲検投与期には治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。
- エフガルチギモド 10 mg/kg 群では、13 名中 1 名（7.7%）に二重盲検比較期に重篤な有害事象が 1 件報告された。重篤な有害事象は治験薬との因果関係なしと判定された。

  重篤な有害事象の血小板減少症を発現した被験者は、治験薬の投与及び試験を中止した。この血小板減少症は、唯一の CTCAE Grade 4（生命を脅かす）の事象であった。

  非盲検投与期では、2 名（16.7%）で重篤な有害事象が報告され、いずれの被験者もエフガルチギモド 10 mg/kg 投与を受けていた（肺炎及び子宮ポリープ）。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。非盲検投与期において投与中止又は試験中止に至った有害事象は報告されていない。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Section 14.3.10 に示した。
- 二重盲検比較期及び非盲検投与期ともに、治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 4 又は 5（それぞれ、生命を脅かす又は致死的）の有害事象は認められなかった。
- 二重盲検比較期及び非盲検投与期ともに死亡は報告されなかった。

- 二重盲検比較期及び非盲検投与期中、血液学的検査及び血液生化学検査値の個々の数値に散発的な外れ値が認められたものの、異常傾向は認められなかった。エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 1 名で、二重盲検比較期中に貧血及び低カリウム血症が報告された。エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 1 名では、血小板減少症の重篤な有害事象が認められた。
  非盲検投与期中に、4 名で血液生化学検査又は血液学的検査項目に関連する有害事象が認められた。1 名に中等度の貧血の有害事象が 2 件、軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が 1 件認められた。1 名は軽度の鉄欠乏性貧血で、後に高度の免疫性血小板減少性紫斑病が発現した。1 名は軽度の好中球増加症、別の 1 名は中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並びに軽度の血中アルカリホスファターゼ増加が認められた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判定された。
  試験期間中に 2 名で体温関連の事象が認められたが、バイタルサインの平均値及び身体的所見に、両群間に臨床的に重要な差は認められなかった。これらの事象は治験薬との因果関係を否定された。
- 試験期間を通して、被験者の多くに ECG 異常は認められなかった。二重盲検比較期の Visit 7 及び 16 に計 4 名、Visit 9 に 6 名の被験者で ECG 異常が報告されたが、いずれも臨床的に重要ではなかった。1 名で軽度の洞性徐脈が報告された。
  非盲検投与期の Visit 17、23 及び 25 に合計 2 名、Visit 28 に 4 名で ECG 異常が報告されたが、臨床的に重要ではないと判断された。
- 総じて、エフガルチギモドの忍容性は高く、二重盲検比較期及び非盲検投与期ともに、第 1 相試験データ（ARGX-113-1501）と一致した良好な安全性プロファイルを示した。試験を通して感染や頭痛の傾向も見られなかったことから、良好で一貫した安全性及び忍容性プロファイルが裏付けられた。全体として、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められず、死亡も報告されなかった。全体的にエフガルチギモドの安全性プロファイルは良好であった。

2.7.6.2.2.3　有効性の結論

有効性は、血小板数の変化、出血スケールを用いた出血症状の解析、及び血小板数の増加と出血症状の評価を統合した評価項目（奏効及び完全奏効の評価等）、レスキュー療法の使用、出血イベントの評価、及び QOL により評価された。エフガルチギモドの臨床効果の大きさ及び持続期間を明らかにするため、追加の事後解析を実施した。

複数の血小板数閾値について、プラセボ群と比較して多くのエフガルチギモド群の被験者が、二重盲検比較期及び延長フォローアップ期間に血小板数増加を達成した。以下に示すように、血小板数の閾値が高くなるにつれて、エフガルチギモド群とプラセボ群との数値の差が大きくなった：

- 血小板数 50×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 7 名（53.8%）、プラセボ群 12 名中 6 名（50.0%）］。
- 血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超に改善［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 7 名（53.8%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 6 名（46.2%）、プラセボ群 12 名中 5 名（41.7%）］。

- 血小板数 100×10^9/L 以上［エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 6 名（46.2%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 5 名（38.5%）、プラセボ群 12 名中 1 名（8.3%）］。

IWG 分類に基づく効果の評価（7 日以上の血小板数の閾値達成及び出血症状がないこと）を実施し、エフガルチギモド 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群のいずれにおいても、13 名中 5 名（38.5%）で完全奏効又は奏効が確認されたのに対し、プラセボ群では 12 名中 2 名（16.7%）であった。完全奏効の最も高い閾値（血小板数 100×10^9/L 以上を 7 日間以上かつ出血症状がないこと）は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 13 名中 2 名（15.4%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群の 13 名中 3 名（23.1%）で達成されたのに対し、プラセボ群では達成されなかった。

初回の完全奏効又は奏効の持続期間の中央値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群で 39.0 日（25 パーセンタイル：23.0 日；p=0.3778）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群で 69.0 日（25 パーセンタイル：31.0 日；p=0.7624）であった。

血小板数の平均値の増加は、エフガルチギモド群では Visit 2 と早期に観察された（ベースラインからの平均変化量は 5 mg/kg 群で 2.7×10^9/L、10 mg/kg 群では 2.1×10^9/L）。血小板数のベースラインからの平均変化量の最大値は、エフガルチギモド 5 mg/kg 群では Visit 4 で 63.7×10^9/L、エフガルチギモド 10 mg/kg 群では Visit 16／試験終了時で 55.5×10^9/L であった。

高い閾値（2 回以上の 50×10^9/L 以上の血小板数を要する）については、エフガルチギモド 5 mg/kg 群 13 名中 6 名（46%）、エフガルチギモド 10 mg/kg 群 13 名中 6 名（46%）、プラセボ群 12 名中 3 名（25%）で、改善が確認された。

追加の事後解析において、臨床的に意義のある血小板数の増加（50×10^9/L 以上）が 2 回以上認められた被験者において、血小板数が 50×10^9/L 以上を維持した期間を評価した。エフガルチギモド群 12 名（5 mg/kg 群 13 名中 6 名及び 10 mg/kg 群 13 名中 6 名）に対して保守的アプローチを用いたところ、臨床的に意義のある血小板反応を維持した累積期間の平均値は 24.6 日（SD 20.64）であり、範囲は 3～73 日であった。プラセボ群の 12 名中 3 名について、臨床的に意義のある血小板反応の平均持続期間は 7.7 日（SD 3.21）であり、その範囲は 4～10 日であった。

保守的アプローチの方法論を用いて、臨床的に意義のある血小板反応の閾値を 10 日間以上維持した被験者を解析した。この評価項目を達成したプラセボ投与被験者はいなかったが［0.00%、Clopper-Pearson 95%CI（0.00～26.46）］、エフガルチギモド群 26 名中 10 名［38.46%、Clopper-Pearson 95%CI（20.23～59.43）］では 10 日間以上の累積期間が確認された。正確な OR（エフガルチギモド群全体対プラセボ群）は 10.24（1.86～∞）であり、p=0.0180 であった。最長持続期間のアプローチを用いたところ、プラセボ群の 1 名が 10 日以上の臨床的に意義のある血小板反応を達成した［8.33%（0.21～38.48）］。エフガルチギモド群では、26 名中 10 名［38.46%（20.23～59.43）］が 10 日間以上の累積期間を示した。正確な OR（エフガルチギモド群対プラセボ群）は 6.53（0.74～320.07）であり、p=0.1193 であった。

ITP の分類別（新規発症、持続性、又は慢性 ITP）又はトロンボポエチン受容体作動薬の治療歴又は継続使用の有無に基づく部分集団解析を行ったが、明確な差は見られなかった。これらのサブカテゴリーのそれぞれで、エフガルチギモド投与被験者で明らかな有効性（血小板数の改善）を示した例が認められた。

WHO の出血スケール及び ITP-BAT の 2 種類のスケールに基づき、出血症状の発現割合、発現部位及び重症度を記録した。一部の被験者では出血徴候／症状の報告が減少している例があり、また、時に出血徴候／症状の新規発現も見られており、これは短期投与サイクルの完了後に発症することが一般的であった。WHO の出血スケールでは、出血が認められた被験者（WHO スコア>0）の割合は、エフガルチギモド群ではベースラインから Visit 9（治験薬の最終投与）及び Visit 16（試験終了時）で減少した。

非盲検投与期のサイクル 1 において、12 名全員にエフガルチギモド 10 mg/kg が投与され、7 名（58.3%）は血小板数が 50×10^9/L 以上、2 名（16.7%）は血小板数が 100×10^9/L 以上に改善し、6 名（50.0%）が血小板数 30×10^9/L 以上かつベースライン値の 2 倍超の改善を達成した。

非盲検投与期に移行した 12 名のうち、8 名はサイクル 1 後に 2 回以上の血小板数 50×10^9/L 以上を達成した（事後解析）。この中には、レスキュー療法を受けていたが、非盲検投与期に移行した被験者が含まれていた。この 8 名のうち、エフガルチギモド 5 mg/kg 群の 2 名及びプラセボ群の 3 名は二重盲検比較期にはこの閾値を達成していなかったが、二重盲検比較期にこの閾値を達成していたエフガルチギモド 10 mg/kg 群の 3 名は、二重盲検比較期と非盲検投与期の両方でこの閾値を達成した。

2.7.6.2.2.4　薬物動態及び薬力学的作用の結論

- 投与後エフガルチギモド濃度は低下し、その推移は二相性を示した。エフガルチギモドを 5 又は 10 mg/kg で週 1 回 4 回投与しても蓄積は見られなかった。
- $AUC_{overall}$ の幾何平均値から、エフガルチギモドの 5 mg/kg 投与と比較して 10 mg/kg 投与で曝露量は 1.7 倍に増加することが確認された。
- 両エフガルチギモド群で IgG の迅速かつ顕著な減少が認められた。エフガルチギモドの各投与後に総 IgG は減少し、ベースラインからの平均減少率の最大値は Day 25（Visit 8／フォローアップ期間 Week 1、最終投与 3 日後）に 60.4%（エフガルチギモド 5 mg/kg）及び 63.7%（エフガルチギモド 10 mg/kg）であったが、プラセボ群ではベースラインからの明らかな変化は認められなかった。すべての IgG サブタイプについて同様の減少が観察された。いずれの群においても、IgM、IgA、IgD 及び IgE 濃度のベースラインからの有意な変化は認められなかった。
- 血小板関連自己抗体は、ランダム化されたすべての被験者で検出され、エフガルチギモド投与被験者の多くで、投与によりベースラインからの自己抗体の減少が観察された。
- 試験期間を通じて、エフガルチギモド 5 mg/kg 群、10 mg/kg 群ともに 13 名中 5 名（38.5%）、プラセボ群では 12 名中 2 名（16.7%）で ADA 陽性が認められた。投与後の ADA 陽性によるエフガルチギモドの薬物動態又は薬力学的作用への明らかな影響は認められなかった。
- 全体として、非盲検投与期には、エフガルチギモド 10 mg/kg の投与後に総 IgG の顕著な減少が認められ、ベースラインからの平均減少率の最大値は Visit 23 に 63.7%（二重盲検比較期にエフガルチギモド群であった被験者では 65.9%、プラセボ群であった被験者では 58.6%）と高かった。

2.7.6.2.2.5　全体的な結論

全体として、エフガルチギモドの忍容性は良好であり、第 1 相試験データと一致する良好な安全性プロファイルが示された。二重盲検比較期及び非盲検投与期において、エフガルチギモドに関連する安全性に関する懸念は認められなかった。エフガルチギモド投与により、総 IgG 及び IgG サブタイプは速やかかつ顕著に減少した。薬物動態、薬力学、免疫原性プロファイルは第 1 相試験のデータと一致していた。血小板関連自己抗体は、ランダム化されたすべての被験者で検出され、エフガルチギモド投与被験者の大多数では、投与によりベースラインからの自己抗体の減少が観察された。

本試験の被験者はこれまでの ITP 治療が無効であった ITP 患者が大部分であり、ほとんどの被験者は罹病期間が長く、ITP の治療歴があり、ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であったが、エフガルチギモド 5 又は 10 mg/kg の短期投与サイクルにより、プラセボ群よりも多くの被験者で血小板数が改善した。血小板数閾値が高くなるにつれて、エフガルチギモド群とプラセボ群との数値的な差が大きくなり、事後解析では、臨床的に意義のある効果の持続期間が長く、血小板数が 50×10^9/L 以上に改善した累積日数が 10 日以上であった被験者は統計学的に有意に多かった。

2.7.6.2.2.6　治験総括報告書の報告日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第[redacted]版

2.7.6.2.3　付録

表 2.7.6.2-1　全ての有害事象－1603 試験（SAF、二重盲検比較期）

器官別大分類 基本語	efgartigimod 5 mg/kg (N=13) n (%) m	efgartigimod 10 mg/kg (N=13) n (%) m	Placebo (N=12) n (%) m	Total (N=38) n (%) m
有害事象を 1 件以上発現した被験者数	9 (69.2) 39	11 (84.6) 36	7 (58.3) 20	27 (71.1) 95
血液およびリンパ系障害	1 (7.7) 2	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 3
貧血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
鉄欠乏性貧血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
血小板減少症	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
心臓障害	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
洞性徐脈	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
耳および迷路障害	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
耳閉	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
内分泌障害	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
クッシング様症状	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
胃腸障害	1 (7.7) 2	3 (23.1) 5	3 (25.0) 4	7 (18.4) 11
嘔吐	0	2 (15.4) 2	0	2 (5.3) 2
腹痛	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
水疱性出血性口峡炎	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
便秘	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1

器官別大分類 基本語	efgartigimod 5 mg/kg (N=13) n (%) m	efgartigimod 10 mg/kg (N=13) n (%) m	Placebo (N=12) n (%) m	Total (N=38) n (%) m
下痢	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
消化不良	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
口腔内出血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
悪心	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
口腔粘膜水疱形成	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
歯痛	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4) 3	1 (7.7) 1	0	3 (7.9) 4
無力症	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
末梢性浮腫	1 (7.7) 2	0	0	1 (2.6) 2
発熱	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
肝胆道系障害	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
肝腫大	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
感染症および寄生虫症	2 (15.4) 4	2 (15.4) 3	0	4 (10.5) 7
膀胱炎	1 (7.7) 1	1 (7.7) 2	0	2 (5.3) 3
気管支炎	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
口腔ヘルペス	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
扁桃炎	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
ウイルス性上気道感染	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7) 1	2 (15.4) 2	2 (16.7) 2	5 (13.2) 5
挫傷	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	1 (8.3) 1	3 (7.9) 3
引っかき傷	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
皮下血腫	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
臨床検査	0	1 (7.7) 2	0	1 (2.6) 2
体温上昇	0	1 (7.7) 2	0	1 (2.6) 2
代謝および栄養障害	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 2
食欲減退	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
低カリウム血症	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7) 2	3 (23.1) 4	1 (8.3) 2	5 (13.2) 8
背部痛	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
線維筋痛	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
関節腫脹	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
筋浮腫	1 (7.7) 2	0	0	1 (2.6) 2
恥骨痛	0	0	1 (8.3) 2	1 (2.6) 2
腱炎	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
神経系障害	1 (7.7) 1	0	2 (16.7) 2	3 (7.9) 3
頭痛	1 (7.7) 1	0	2 (16.7) 2	3 (7.9) 3
精神障害	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
抑うつ気分	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
腎および尿路障害	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
糖尿	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
生殖系および乳房障害	1 (7.7) 1	0	2 (16.7) 4	3 (7.9) 5

器官別大分類 基本語	efgartigimod 5 mg/kg (N=13) n (%) m	efgartigimod 10 mg/kg (N=13) n (%) m	Placebo (N=12) n (%) m	Total (N=38) n (%) m
無月経	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
月経過多	0	0	1 (8.3) 2	1 (2.6) 2
不正子宮出血	1 (7.7) 1	0	0	1 (2.6) 1
腟分泌物	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	2 (16.7) 2	4 (10.5) 4
湿性咳嗽	1 (7.7) 1	0	1 (8.3) 1	2 (5.3) 2
カタル	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
呼吸困難	0	0	1 (8.3) 1	1 (2.6) 1
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5) 12	5 (38.5) 9	1 (8.3) 1	11 (28.9) 22
点状出血	2 (15.4) 2	2 (15.4) 2	1 (8.3) 1	5 (13.2) 5
紫斑	2 (15.4) 2	1 (7.7) 1	0	3 (7.9) 3
斑状出血	1 (7.7) 7	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 8
発疹	1 (7.7) 1	1 (7.7) 1	0	2 (5.3) 2
皮膚炎	0	1 (7.7) 1	0	1 (2.6) 1
そう痒症	0	1 (7.7) 3	0	1 (2.6) 3
血管障害	3 (23.1) 6	4 (30.8) 6	1 (8.3) 1	8 (21.1) 13
血腫	3 (23.1) 6	2 (15.4) 4	0	5 (13.2) 10
高血圧	0	2 (15.4) 2	1 (8.3) 1	3 (7.9) 3

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.1.2a
m=number of events; N=number of participants per treatment arm; n=number of participants with the event; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AE=adverse event
Notes: Adverse event terms were coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1. Participants who had multiple events within the same SOC or PT were counted once in those categories. A participant could have had 1 or more PTs reported in a given SOC.

表 2.7.6.2-2　全ての有害事象－1603 試験（SAF、非盲検投与期）

器官別大分類 基本語	Total (N=12) n (%) m
有害事象を 1 件以上発現した被験者数	7 (58.3) 21
血液およびリンパ系障害	3 (25.0) 5
貧血	1 (8.3) 2
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (8.3) 1
鉄欠乏性貧血	1 (8.3) 1
好中球増加症	1 (8.3) 1
感染症および寄生虫症	2 (16.7) 4
咽頭炎	1 (8.3) 1
肺炎	1 (8.3) 2
軟部組織感染	1 (8.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3) 1
外傷性血腫	1 (8.3) 1
臨床検査	2 (16.7) 5

器官別大分類 基本語	Total (N=12) n (%) m
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7) 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3) 1
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (8.3) 1
体温上昇	1 (8.3) 1
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3) 1
背部痛	1 (8.3) 1
腎および尿路障害	1 (8.3) 1
血尿	1 (8.3) 1
生殖系および乳房障害	1 (8.3) 1
子宮ポリープ	1 (8.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3) 1
口腔咽頭痛	1 (8.3) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3) 2
斑状出血	1 (8.3) 1
皮膚病変	1 (8.3) 1

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR, Table 14.3.1.2b
m=the number of events; N=number of participants treatment arm; n=number of participants with the event; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; AE= adverse event
Notes: Adverse event terms are coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1. Participants who had multiple events within the same SOC or PT were counted once in those categories. A participant could have had 1 or more PTs reported in a given SOC. Data were presented by treatment arm as randomized in the main study; in the open-label treatment period all participants received efgartigimod 10 mg/kg.

表 2.7.6.2-3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象－1603 試験（SAF、二重盲検比較期）

器官別大分類 基本語	**ARGX-113 5 mg/kg (N=13) n (%)**	**ARGX-113 10 mg/kg (N=13) n (%)**	**PLACEBO (N=12) n (%)**	**TOTAL (N=38) n (%)**
ANY TREATMENT-RELATED AE	0	1 (7.7)	2 (16.7)	3 (7.9)
胃腸障害	0	1 (7.7)	0	1 (2.6)
嘔吐	0	1 (7.7)	0	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)
恥骨痛	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)
神経系障害	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)
頭痛	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)
無月経	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)
腟分泌物	0	0	1 (8.3)	1 (2.6)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1603 CSR Section 14, Table 14.3.1.3a
n=number of patients with event; N=total number of patients in the treatment group; AE=adverse event
Notes: Adverse event terms were coded by SOC and PT using MedDRA Version 19.1. Patients with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.
The denominator for the percentage calculations is N.

Categories collected in the eCRF namely 'Related', 'Possibly' and 'Probable' is mapped as 'Related' and 'Unrelated', 'Unlikely' are mapped as "Unrelated".

2.7.6.3　第 3 相試験　ARGX-113-1801 試験

5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR

2.7.6.3.1　試験の概要

2.7.6.3.1.1　試験タイトル

成人の一次性免疫性血小板減少症患者を対象としてエフガルチギモド（ARGX-113）10 mg/kg 静脈内投与の有効性及び安全性を評価する第 3 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験

2.7.6.3.1.2　開発相

第 3 相

2.7.6.3.1.3　治験実施施設

被験者をランダム化した施設として 71 施設（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、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、トルコ、ウクライナ、英国及び米国）。

2.7.6.3.1.4　試験期間

2019 年 12 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初の来院日）～2022 年 2 月 3 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　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
● 慢性 ITP 被験者を対象とし、持続的血小板数反応を指標として、エフガルチギモドの有効性をプラセボと比較し評価する。持続的血小板数反応とは、Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成と定義。	● 持続的血小板数反応（定義：Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成）が認められた慢性 ITP 被験者の割合
主要な副次	
● 全体的な血小板数反応を指標としてエフガルチギモドの有効性をプラセボと比較し評価する。	● 慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール期間（定義：規定の 24 週間の治験薬投与期間のうち、血小板数 50×10^9/L 以上となった累積週数）（主要な副次評価項目 1）

目的	評価項目
	● 全被験者（慢性 ITP 及び持続性 ITP）を対象とした持続的血小板数反応（定義：Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成）が認められた被験者の割合（主要な副次評価項目 2） ● 全被験者を対象とした Week 17～24 の 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合（主要な副次評価項目 4）
● エフガルチギモド投与中の出血性イベントの発現割合及び重症度をプラセボと比較し評価する。	● 全被験者を対象とした WHO スケールによる出血性イベントの発現及び重症度（主要な副次評価項目 3）
その他の副次	
● 全体的な血小板数反応を指標としてエフガルチギモドの有効性をプラセボと比較し評価する。	● 全般的血小板数反応（定義：24 週間の治験薬投与期間中に血小板数 50×10^9/L 以上を 4 回以上達成）が認められた被験者の割合 ● 病勢コントロール期間（定義：Week 12 までに血小板数 50×10^9/L 以上となった累積週数） ● 全般的血小板数反応（定義：Week 12 までのいずれかの時点で血小板数 50×10^9/L 以上を 4 回以上達成）が認められた被験者の割合 ● 各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量 ● 効果発現までの期間（定義：2 回連続で血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間） ● 規定の 24 週間の治験薬投与期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した累積週数 ● ベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満の被験者を対象として規定の 24 週間の治験薬投与期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した累積週数
● エフガルチギモドを週 1 回又は 2 週に 1 回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	● 有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 ● バイタルサイン、心電図及び臨床検査値
● エフガルチギモド投与中のレスキュー療法の実施及び併用 ITP 治療の変更をプラセボと比較し評価する。	● レスキュー療法実施率（回数／被験者／月） ● Week 12 以降に、併用 ITP 治療の用量及び／又は投与頻度が増加した被験者の割合

目的	評価項目
● QOL 評価及び患者報告アウトカム（PRO）に対するエフガルチギモド投与の効果をプラセボと比較し評価する。	● 規定来院時の PRO（FACIT-Fatigue、FACT-Th6）及び QOL（SF-36）のベースラインからの変化量
● エフガルチギモドの薬物動態を評価する。	● 最高血清中濃度（C_{max}）及び投与前の血清中濃度（C_{trough}）
● エフガルチギモドの薬力学的作用を評価する。	● 総 IgG、IgG アイソタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）及び抗血小板抗体濃度
● エフガルチギモドの免疫原性を評価する。	● エフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合
探索的	
● 病因となる自己抗体の作用に対するエフガルチギモドの効果を探索する。	● 血小板の機能性及び幼若血小板比率

評価項目では「Visit」ではなく「Week」で表記しており、投与終了（EoT）来院時（Visit 24 の 1 週間後）の血小板数が、Week 24 の血小板数となる。すなわち、投与開始後 n 週時又は投与開始 n 週後の血小板数は、Visit n の 1 週間後に測定された血小板数となる（例：投与開始後 19 週時の血小板数は Visit 20 の血小板数に対応）。

2.7.6.3.1.7　統計手法

主要評価項目は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、ランダム化の層別因子（脾臓摘出術の既往及びベースライン時の併用 ITP 治療）並びにベースラインの血小板数カテゴリー（15×10^9/L 未満 vs 15×10^9/L 以上）で層別解析を行った。

主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、全体の第 1 種過誤確率を制御するため、階層手順にて検定を実施した（順序は上表中に記載）。各検定の名目上の第 1 種過誤確率は 5%とした。事前に規定した順序で検定を実施し、先に実施した全ての評価項目の解析で p 値が 0.05 未満であった場合にのみ、次の評価項目の検定を実施した。

病勢コントロール期間は、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定を用いて、ランダム化の層別因子（脾臓摘出術の既往及びベースライン時の併用 ITP 治療）並びにベースラインの血小板数カテゴリー（15×10^9/L 未満 vs 15×10^9/L 以上）で層別解析を行った。

持続的血小板数反応及び全般的血小板数反応に関連する全ての副次評価項目は、主要評価項目と同様の解析を実施した。

出血性イベント（WHO Grade 1 以上）の件数及び重大な出血性イベント（WHO Grade 2 以上）の件数は、zero-inflated negative binomial model を用いて解析した。

血小板数及び PRO／QOL 測定値のベースラインからの変化量については、mixed models for repeated measures（MMRM）を用いて投与群間の差を解析した。

臨床的有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）、FAS-慢性 ITP、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP）及び PP-慢性 ITP を対象として実施した。また、薬力学的作用の解析は、薬力学的作用解析対象集団を対象として実施した。人口統計学的及び他の基準値の特性、安全性、並びに免疫原性の解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。薬物動態の解析には、薬物動態解析対象集団を用いた。

有害事象は記述的に要約した。有害事象は全て、治験薬による治療下で発現したもの（TEAE）である。

2.7.6.3.1.8　試験方法

ARGX-113-1801 試験は、一次性 ITP 患者を対象とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化二重盲検、プラセボ対照、31 週間の並行群間比較試験であった。本試験の対象集団は、平均血小板数が 30×10^9/L 未満の一次性 ITP 患者とした。慢性 ITP 約 117 名及び持続性 ITP 最大 39 名の被験者を、エフガルチギモド IV 10 mg/kg 投与（エフガルチギモド群）又はプラセボ投与（プラセボ群）に 2:1 の比率でランダム化する計画とした。日本人以外の被験者では、脾臓摘出術の既往（あり vs なし）及びベースライン時の併用 ITP 治療（あり vs なし）に従って層別ランダム化した。治験薬は Visit 1～4 は週 1 回投与とした。Visit 5～16 は、以下の基準に従い、血小板数に応じて投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に調節可能とした。

- 以下のいずれかに該当した被験者は、投与頻度を週 1 回から 2 週に 1 回に減らした。
  - 連続した 4 回の来院（4 回目の来院が判定時の来院）のうち 3 回で血小板数が 100×10^9/L 以上となり、かつこれら 4 回の最後の来院時に 100×10^9/L 以上
    又は
  - 血小板数が連続した 3 回の来院で 100×10^9/L 以上
- 以下のいずれかに該当した被験者は、投与頻度を 2 週に 1 回から週 1 回に増やした。
  - 連続した 2 回の来院で血小板数が 100×10^9/L 未満
    又は
  - 1 回の来院で血小板数が 30×10^9/L 未満

  又は
- レスキュー療法を受けた被験者は、投与頻度を 2 週に 1 回から週 1 回に増やした。

Visit 17～24 は、各被験者の投与頻度を Visit 16（又は最後に治験薬の投与を受けた来院時）の投与頻度で固定した。

2.7.6.3.1.9　被験者数（計画時及び解析時）

慢性 ITP 約 117 名及び持続性 ITP 最大 39 名を組み入れ、ランダム化する計画とした。合計 131 名の被験者が、エフガルチギモド群に 86 名、プラセボ群に 45 名、ランダム化された。

2.7.6.3.1.10　診断及び主な選択基準

以下の基準を満たした持続性 ITP 又は慢性 ITP の被験者を本試験に組み入れた。

- ランダム化の 3 ヵ月以上前に一次性 ITP の診断を受けた成人で、以下により確認できる
  - 米国血液学会の診断基準に従った診断が文書で確認され、かつ血小板減少症の他の病因が認められない
  - 以前に ITP に対する治療［トロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）を除く］に反応したことがある
- スクリーニング時とベースライン時に測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L 未満である

- 過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがあり、かつ以下のいずれかに該当する
  - 治験実施計画書で規定された併用 ITP 治療を 1 種類以上、ランダム化の 4 週間以上前から一定の用量及び投与頻度で受けている
  - 併用 ITP 治療を実施中でない場合、過去に ITP 治療を 2 種類以上受けたことがある

2.7.6.3.1.11　被験薬、用法用量、投与方法、バッチ番号

エフガルチギモド IV10 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与した。

バッチ番号

- エフガルチギモド IV：[redacted]、[redacted]、[redacted]
- プラセボ：[redacted]、[redacted]

治験薬は Visit 1～4 は週 1 回投与とした。Visit 5～16 は、血小板数に応じて投与頻度を週 1 回又は 2 週に 1 回に調節可能とした。Visit 17～24 は、各被験者の投与頻度を Visit 16（又は最後に治験薬の投与を受けた来院時）の投与頻度で固定した。

2.7.6.3.1.12　試験期間及び投与期間

試験期間は最長約 31 週間であり、以下が含まれた。

- スクリーニング期：約 2 週間
- 治験薬投与期：24 週間
- 投与終了（EoT）来院日：Visit 24 の 1 週間後
- フォローアップ期：4 週間

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：

慢性 ITP 被験者 118 名（90.1%）及び持続性 ITP 被験者 13 名（9.9%）、合計 131 名の被験者を組み入れ、ランダム化した。内訳は、エフガルチギモド群 86 名及びプラセボ群 45 名であった。ほとんどの被験者が治験薬投与及び試験を完了した：それぞれ 96 名（73.3%）及び 106 名（80.9%）。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

人口統計学的特性のほとんどは、投与群間で均衡がとれていた。全被験者の年齢の中央値は 47.0 歳であり、被験者の 81.7%が 18 歳以上 65 歳未満の年齢カテゴリーに含まれた。

- 高年齢のカテゴリー（65 歳以上 75 歳未満）に該当する被験者の割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群より低かった（それぞれ 8.1% vs 17.8%）。
- 高体重のカテゴリー（75 kg 以上 120 kg 未満）に該当する被験者の割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群より高かった（それぞれ 57.0% vs 42.2%）。

概して、被験者の大半は白人（92.4%）で、非ヒスパニック系／非ラテン系（89.3%）であった。両投与群ともに女性が男性より多かった。

ベースラインの疾患特性のほとんどは、両投与群間で顕著な差は認められなかった。ベースラインの血小板数の中央値は 17×10^9/L であった。血小板数が 15×10^9/L 未満であった被験者の割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群より低かった（それぞれ 43.0% vs 55.6%）。被験者のほとんど（90.1%）が慢性 ITP と診断されていた。最初の診断からの期間の中央値は 4.57 年であった。相当の割合の被験者（37.4%）に脾臓摘出術の既往があった。被験者の大半（67.2%）は過去に 3 種類以上の ITP 治療を受けていた。半数を超える被験者でベースライン時の WHO の出血スケール Grade 1 以上であった。ベースラインの WHO の出血スケール Grade 1 以上であった被験者の割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群より低かった（それぞれ 48.8% vs 64.4%）。

治験薬への曝露：

試験期間中に全被験者の 131 名が本試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた。治験薬投与回数の平均値は両投与群間でほぼ同じであった。治験薬投与の遵守割合の平均値（標準偏差）は 92.3%（10.19）であり、投与群間で意味のある差は認められなかった。

投与頻度固定期間（Week 16～23）に 2 週に 1 回の治験薬投与を受けた被験者の割合は、エフガルチギモド群（14.9%）がプラセボ群（2.9%）より高かった。

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、持続的血小板数反応（定義：Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成）が認められた慢性 ITP 被験者の割合とした。

主要評価項目は達成された。持続的血小板数反応が認められた慢性 ITP 被験者の割合は、エフガルチギモド群（21.8%）がプラセボ群（5.0%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0316；Cochran-Mantel-Haenszel test；両側 p 値）。

主要な副次評価項目：

（1） 慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール期間（血小板数 50×10^9/L 以上）の累積週数は、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長かった（p=0.0009；stratified Mann-Whitney test；両側 p 値）

（2） 全被験者（慢性 ITP 被験者及び持続性 ITP 被験者の合計）を対象とした持続的血小板数反応が認められた被験者の割合は、エフガルチギモド群（25.6%）がプラセボ群（6.7%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0108；Cochran-Mantel-Haenszel test；両側 p 値）

（3） 全被験者を対象とした出血性イベント（WHO Grade1 以上）の発現回数の中央値は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも数値的に低かった（それぞれ 4.0 回 vs 5.0 回）。しかしながら、群間差は統計学的に有意ではなかった（p=0.8287；zero-inflated negative binomial regression；両側 p 値）

（4） 全被験者を対象とした Week 17～24 の 8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合は、階層的検定手順に従い、正式な統計学的有意性を

結論付けることはできなかったが、エフガルチギモド群（22.1%）の方がプラセボ群（6.7%）と比較して高かった（多重性を考慮しない名目上 p=0.0265；Cochran-Mantel-Haenszel test）

2.7.6.3.2.3　安全性の結果

一次性 ITP 被験者に対し、エフガルチギモド IV の忍容性は高く、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は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。エフガルチギモド群では 515 件中 22 件及びプラセボ群では 344 件中 13 件が CTCAE Grade 3 以上であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、エフガルチギモド群 12.8%及びプラセボ群 20.0%で報告された。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が、エフガルチギモド群 15 名（17.4%）及びプラセボ群 10 名（22.2%）で報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、エフガルチギモド群 4 名（4.7%）及びプラセボ群 1 名（2.2%）で報告された。治験の中止に至った有害事象は、エフガルチギモド群 3 名（3.5%）及びプラセボ群 0 名で報告された。

本試験で死亡はなく、また治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も報告されなかった。

最も多く報告された（いずれかの投与群の被験者の 10%以上）PT 別の有害事象は、尿中血陽性、挫傷、斑状出血、鼻出血、歯肉出血、血腫、血尿、頭痛、口腔内出血、四肢痛及び点状出血であった。

ほとんどの重篤な有害事象は、両投与群を通じて各 1 名で認められた。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された重篤な有害事象は血小板減少症のみであり、エフガルチギモド群の 2 名（2.3%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。

いずれかの投与群で 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、悪寒、頭痛及びそう痒症であった。その他の全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1 投与群あたり 1 名で報告された。

Grade 3 以上の有害事象のほとんどは、1 投与群あたり 1 名で報告された。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された Grade 3 以上の有害事象は、エフガルチギモド群では高血圧及び血小板減少症、プラセボ群では好中球減少症であった。

本試験では、2 種類の AESI を定義した。

- 出血性事象：基礎疾患（一次性 ITP）の臨床徴候と関連する出血で、治験責任医師が出血事象であると判断した有害事象を AESI と定義した。
- 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に分類される PT ごとの有害事象：エフガルチギモドによる IgG の減少

感染 AESI は、エフガルチギモド群 29.1%及びプラセボ群 22.2%で報告された。

出血 AESI は、エフガルチギモド群 70.9%及びプラセボ群 86.7%で報告された。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査結果のベースラインからの経時的な変化に、臨床的意義のあるものは認められなかった。バイタルサインのベースラインからの変化に臨床

的意義のあるものは認められなかった。心電図異常は両投与群間で類似しており、その多くは臨床的意義がないと評価された。

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を SOC 及び PT 別にそれぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示す。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.1, ARGX-113-1801 CSR, 14.3, Table 41 を参照。

2.7.6.3.2.4　薬物動態の結果

静脈内投与後の C_{max} の平均値は、治験薬投与期の最初の 4 週間を通して一定であった。初回投与後及び Week 3 の C_{max} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 229（83.0） µg/mL 及び 252（123） µg/mL であった。投与頻度固定期間（Week 16～23）でも、週 1 回投与の被験者（57 名）で同様の C_{max} の平均値が認められた。投与頻度固定期間では、週 1 回投与の被験者と 2 週に 1 回投与の被験者（10 名）の C_{max} の平均値に差は認められなかった。

C_{trough} の平均値は治験薬投与期の最初の 4 週間を通して一定であった。初回投与後及び Week 3 の C_{trough} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 10.3（5.75） µg/mL 及び 17.4（29.5） µg/mL であった。投与頻度固定期間（Week 16～23）でも、週 1 回投与の被験者（57 名）で同様の C_{trough} の平均値が認められた。

エフガルチギモドの投与前の濃度は、2 週に 1 回投与の被験者（10 名）で週 1 回投与の被験者よりも低かった。Week 16 及び Week 23 の C_{trough} の平均値（標準偏差）は、週 1 回投与の被験者でそれぞれ 11.9（7.23） µg/mL 及び 12.5（8.35） µg/mL、2 週に 1 回投与の被験者でそれぞれ 5.80（4.71） µg/mL 及び 3.03（0.92） µg/mL であった。

2.7.6.3.2.5　薬力学的作用の結果

エフガルチギモドの作用機序と一致して、エフガルチギモド投与により血清中 IgG が減少した。総 IgG は、エフガルチギモド IV の週 1 回投与開始後の最初の 4 週間を通して減少し、Week 4 にほぼ最大の減少に達した。その後、総 IgG のベースラインからの平均減少率は、治験薬投与期を通して 60%超を維持した。

投与頻度固定期間（Week 16～23）の総 IgG のベースラインからの平均減少率は、週 1 回投与及び 2 週に 1 回投与ともにほぼ 60%超を維持した。

2.7.6.3.2.6　免疫原性の結果

エフガルチギモド IV の連続投与後の ADA 及び中和抗体の発現割合は低かった（ADA：エフガルチギモド群 3.5%及びプラセボ群 4.4%、中和抗体：エフガルチギモド群 1.2%及びプラセボ群 0.0%）。ADA 及び中和抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び有効性に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.6.3.3　結論

本試験に組み入れられた被験者は、過去に複数の ITP 治療に対して十分に反応しなかった一次性 ITP 患者集団に相当していた。

主要評価項目は達成された［持続的血小板数反応（定義：Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成）が認められた慢性 ITP 被験者の割合］。持続的

血小板数反応が認められた慢性 ITP 被験者の割合は、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=0.0316）。

階層的検定手順により、最初の 2 つの主要な副次評価項目（慢性 ITP 被験者を対象とした病勢コントロール期間、及び全被験者を対象とした持続的血小板数反応）で、エフガルチギモドのプラセボに対する統計学的優越性が確認された。

血小板数はエフガルチギモド初回投与後 1 週間で速やかに増加し、治験薬投与期を通じて維持された。

血小板数に関連する全ての評価項目で、慢性 ITP 被験者及び全被験者（慢性及び持続性 ITP 被験者）で一貫した有効性シグナルが認められた。

出血性イベント有無の評価が含まれる国際ワーキンググループ（IWG）の評価基準を用いた解析では、結果はエフガルチギモド群が優位であり、臨床的に意味があった。

いずれの部分集団でも、有効性は一貫してエフガルチギモドがプラセボを上回った。

エフガルチギモドの作用機序と一致して、エフガルチギモド IV の週 1 回投与により、治験薬投与期の最初の 4 週間に血清中 IgG が速やかに減少した。治験薬投与期の最初の 4 週間の血清中 IgG 濃度の速やかな減少は、治験薬投与期を通して維持され、血小板数の増加と合致していた。

週 1 回投与及び 2 週に 1 回投与で C_{max} の平均値は類似していた。

エフガルチギモド IV を連続して投与した 24 週間の治験薬投与期の後、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体の発現割合及び保有割合は低かった。

一次性 ITP 被験者に対し、エフガルチギモド IV の忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。

エフガルチギモド IV の連続投与は、全身型重症筋無力症（gMG）に対する用法であるサイクル投与と比較して、感染症リスクは高くなかった。

概してエフガルチギモド IV の連続投与の安全性プロファイルは、gMG 被験者を対象とした過去の臨床試験で確立されたエフガルチギモドの安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性シグナルは認められなかった。

一次性 ITP 被験者に対するエフガルチギモドの全体的なベネフィットーリスクは、ベネフィットがリスクを上回ると考えられた。

2.7.6.3.4　治験総括報告書の報告日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.5　付録

表 2.7.6.3-1　全ての有害事象（1801 試験）（SAF）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFGARTIGIMOD (N=86) n (%)	PLACEBO (N=45) n (%)
≥ 1AE	**80 (93.0)**	**43 (95.6)**
血液およびリンパ系障害	**16 (18.6)**	**9 (20.0)**
貧血	6 (7.0)	3 (6.7)
出血性素因	0	1 (2.2)
免疫性血小板減少症	1 (1.2)	1 (2.2)
鉄欠乏性貧血	4 (4.7)	1 (2.2)
リンパ節症	1 (1.2)	0
好中球減少症	2 (2.3)	3 (6.7)
特発性血腫	0	1 (2.2)
血小板減少症	2 (2.3)	0
心臓障害	**1 (1.2)**	**0**
頻脈	1 (1.2)	0
耳および迷路障害	**2 (2.3)**	**0**
耳痛	1 (1.2)	0
耳鳴	1 (1.2)	0
眼障害	**4 (4.7)**	**1 (2.2)**
眼瞼炎	1 (1.2)	0
結膜出血	1 (1.2)	0
眼出血	2 (2.3)	1 (2.2)
硝子体出血	1 (1.2)	0
胃腸障害	**23 (26.7)**	**20 (44.4)**
腹部膨満	0	1 (2.2)
腹痛	4 (4.7)	1 (2.2)
上腹部痛	2 (2.3)	0
便秘	1 (1.2)	0
齲歯	1 (1.2)	0
下痢	3 (3.5)	4 (8.9)
心窩部不快感	1 (1.2)	0
鼓腸	2 (2.3)	1 (2.2)
歯肉出血	4 (4.7)	6 (13.3)
痔出血	0	1 (2.2)
痔核	1 (1.2)	0
下部消化管出血	0	1 (2.2)
口腔内出血	7 (8.1)	8 (17.8)
口腔内潰瘍形成	0	1 (2.2)
悪心	5 (5.8)	2 (4.4)
口腔血性水疱	2 (2.3)	3 (6.7)
口腔粘膜血腫	1 (1.2)	1 (2.2)
直腸出血	1 (1.2)	1 (2.2)
舌血腫	0	1 (2.2)
歯の脱落	1 (1.2)	0
歯槽出血	1 (1.2)	1 (2.2)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFGARTIGIMOD (N=86) n (%)	PLACEBO (N=45) n (%)
上部消化管出血	0	1 (2.2)
嘔吐	1 (1.2)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**17 (19.8)**	**7 (15.6)**
適用部位出血	1 (1.2)	0
無力症	6 (7.0)	0
胸部不快感	1 (1.2)	0
悪寒	2 (2.3)	0
顔面浮腫	1 (1.2)	0
疲労	4 (4.7)	1 (2.2)
異常感	1 (1.2)	0
冷感	0	1 (2.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)	1 (2.2)
注入部位浮腫	0	1 (2.2)
注入部位静脈炎	1 (1.2)	0
倦怠感	1 (1.2)	0
粘膜出血	0	1 (2.2)
末梢性浮腫	0	1 (2.2)
発熱	1 (1.2)	1 (2.2)
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.2)	0
血管穿刺部位出血	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	**1 (1.2)**	**2 (4.4)**
胆石症	0	1 (2.2)
肝毒性	1 (1.2)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (2.2)
免疫系障害	**1 (1.2)**	**0**
低γグロブリン血症	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	**25 (29.1)**	**10 (22.2)**
急性副鼻腔炎	1 (1.2)	0
虫垂炎	0	1 (2.2)
無症候性細菌尿	1 (1.2)	0
気管支炎	1 (1.2)	0
COVID-19	7 (8.1)	3 (6.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)	0
丹毒	1 (1.2)	0
毛包炎	1 (1.2)	0
歯肉膿瘍	1 (1.2)	0
帯状疱疹	1 (1.2)	0
膿痂疹	1 (1.2)	0
インフルエンザ	2 (2.3)	0
喉頭炎	1 (1.2)	0
無菌性髄膜炎	1 (1.2)	0
上咽頭炎	2 (2.3)	1 (2.2)
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0
歯髄炎	1 (1.2)	1 (2.2)
気道感染	1 (1.2)	1 (2.2)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFGARTIGIMOD (N=86) n (%)	PLACEBO (N=45) n (%)
ウイルス性気道感染	2 (2.3)	0
唾液腺炎	0	1 (2.2)
扁桃炎	2 (2.3)	0
上気道感染	2 (2.3)	1 (2.2)
尿路感染	2 (2.3)	2 (4.4)
膣感染	1 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	**22 (25.6)**	**9 (20.0)**
節足動物咬傷	0	1 (2.2)
節足動物刺傷	1 (1.2)	1 (2.2)
挫傷	17 (19.8)	6 (13.3)
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
関節脱臼	1 (1.2)	0
処置後挫傷	1 (1.2)	0
処置後発熱	1 (1.2)	0
処置によるめまい	0	1 (2.2)
交通事故	1 (1.2)	1 (2.2)
皮膚擦過傷	1 (1.2)	0
皮下血腫	1 (1.2)	0
外傷性出血	0	1 (2.2)
創傷出血	1 (1.2)	0
臨床検査	**37 (43.0)**	**19 (42.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.2)
血中尿酸増加	2 (2.3)	1 (2.2)
尿中血陽性	31 (36.0)	17 (37.8)
体温上昇	1 (1.2)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0
糸球体濾過率減少	1 (1.2)	0
リンパ球数減少	1 (1.2)	0
体重増加	0	1 (2.2)
白血球数増加	2 (2.3)	0
代謝および栄養障害	**8 (9.3)**	**4 (8.9)**
高カリウム血症	0	1 (2.2)
高尿酸血症	3 (3.5)	1 (2.2)
低フェリチン血症	1 (1.2)	0
低カリウム血症	3 (3.5)	0
低マグネシウム血症	0	1 (2.2)
低ナトリウム血症	1 (1.2)	0
鉄欠乏	0	1 (2.2)
ビタミンＢ１２欠乏	2 (2.3)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	**15 (17.4)**	**8 (17.8)**
関節痛	1 (1.2)	1 (2.2)
背部痛	0	1 (2.2)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFGARTIGIMOD (N=86) n (%)	PLACEBO (N=45) n (%)
骨痛	1 (1.2)	0
胸壁血腫	0	1 (2.2)
側腹部痛	1 (1.2)	0
四肢不快感	1 (1.2)	0
筋拘縮	1 (1.2)	0
筋不快感	1 (1.2)	0
筋肉疲労	1 (1.2)	0
筋痙縮	1 (1.2)	0
筋力低下	1 (1.2)	0
筋骨格系胸痛	3 (3.5)	0
頚部痛	1 (1.2)	0
四肢痛	1 (1.2)	5 (11.1)
顎痛	1 (1.2)	0
骨膜炎	1 (1.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (2.3)**	**0**
慢性骨髄単球性白血病	1 (1.2)	0
肝臓血管腫	1 (1.2)	0
神経系障害	**17 (19.8)**	**7 (15.6)**
健忘	0	1 (2.2)
浮動性めまい	0	1 (2.2)
頭痛	14 (16.3)	6 (13.3)
感覚鈍麻	0	1 (2.2)
錯感覚	1 (1.2)	1 (2.2)
腓骨神経麻痺	1 (1.2)	0
振戦	1 (1.2)	0
精神障害	**3 (3.5)**	**0**
不安	1 (1.2)	0
神経過敏	1 (1.2)	0
睡眠障害	1 (1.2)	0
腎および尿路障害	**15 (17.4)**	**9 (20.0)**
急性腎障害	0	1 (2.2)
慢性腎臓病	0	1 (2.2)
糖尿	0	1 (2.2)
血尿	14 (16.3)	7 (15.6)
蛋白尿	0	1 (2.2)
腎障害	1 (1.2)	0
尿路の炎症	1 (1.2)	0
生殖系および乳房障害	**6 (7.0)**	**4 (8.9)**
重度月経出血	5 (5.8)	3 (6.7)
前立腺炎	0	1 (2.2)
子宮出血	1 (1.2)	0
膣出血	2 (2.3)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (14.0)**	**9 (20.0)**
咳嗽	3 (3.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFGARTIGIMOD (N=86) n (%)	PLACEBO (N=45) n (%)
呼吸困難	1 (1.2)	2 (4.4)
鼻出血	8 (9.3)	8 (17.8)
口腔咽頭痛	1 (1.2)	0
ラ音	1 (1.2)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0
鼻漏	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**27 (31.4)**	**21 (46.7)**
水疱性出血性皮膚症	0	1 (2.2)
接触皮膚炎	1 (1.2)	0
皮膚乾燥	1 (1.2)	0
斑状出血	5 (5.8)	6 (13.3)
紅斑	1 (1.2)	0
点状出血	13 (15.1)	12 (26.7)
そう痒症	4 (4.7)	1 (2.2)
紫斑	7 (8.1)	4 (8.9)
発疹	1 (1.2)	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)
そう痒性皮疹	0	1 (2.2)
日光皮膚炎	1 (1.2)	0
蕁麻疹	1 (1.2)	0
血管障害	**12 (14.0)**	**11 (24.4)**
血腫	8 (9.3)	11 (24.4)
ほてり	0	1 (2.2)
高血圧	5 (5.8)	0
低血圧	1 (1.2)	0

Source: 5.3.5.1-2, ARGX-113-1801 CSR, Table 14.3.1.2.1
n=number of patients with event; N=total number of patients in the treatment group; AE=adverse event
Notes: Patients with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.
The denominator for the percentage calculations is N.
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021)

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（1801 試験）（SAF）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Efgartigimod (N=86) n (%)	Placebo (N=45) n (%)
≥ 1 treatment related AE	**15 (17.4)**	**10 (22.2)**
胃腸障害	**1 (1.2)**	**2 (4.4)**
下痢	1 (1.2)	0
悪心	0	1 (2.2)
嘔吐	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (5.8)**	**0**
無力症	1 (1.2)	0
悪寒	2 (2.3)	0
注入部位静脈炎	1 (1.2)	0
倦怠感	1 (1.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Efgartigimod (N=86) n (%)	Placebo (N=45) n (%)
発熱	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	**1 (1.2)**	**0**
肝毒性	1 (1.2)	0
免疫系障害	**1 (1.2)**	**0**
低γグロブリン血症	1 (1.2)	0
感染症および寄生虫症	**2 (2.3)**	**1 (2.2)**
口腔ヘルペス	1 (1.2)	0
上気道感染	1 (1.2)	0
尿路感染	1 (1.2)	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.2)**	**1 (2.2)**
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
処置によるめまい	0	1 (2.2)
臨床検査	**0**	**1 (2.2)**
血中尿酸増加	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	**1 (1.2)**	**0**
高尿酸血症	1 (1.2)	0
低カリウム血症	1 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**2 (2.3)**	**1 (2.2)**
関節痛	1 (1.2)	0
側腹部痛	1 (1.2)	0
四肢痛	0	1 (2.2)
神経系障害	**3 (3.5)**	**4 (8.9)**
頭痛	3 (3.5)	3 (6.7)
錯感覚	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.2)**	**0**
咳嗽	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**3 (3.5)**	**2 (4.4)**
そう痒症	2 (2.3)	1 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)
蕁麻疹	1 (1.2)	0
血管障害	**0**	**1 (2.2)**
ほてり	0	1 (2.2)

Source: 5.3.5.1-2, ARGX-113-1801 CRS, Table 14.3.1.7
n=number of patients with event; N=total number of patients in the treatment group; AE= adverse event
Notes: Patients with multiple events within the same system organ class or preferred term are counted only once under those categories.
The denominator for the percentage calculations is N.
Treatment relatedness was dichotomized as follows:
・Treatment related: related, probably related, possibly related or missing
・Not treatment related: not related, unlikely related
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021).

2.7.6.4　第 3 相試験　ARGX-113-1803 試験（中間解析 1）

5.3.5.2, ARGX-113-1803-IA1 CSR

2.7.6.4.1　試験の概要

2.7.6.4.1.1　試験タイトル

成人の一次性免疫性血小板減少症患者を対象としてエフガルチギモド（ARGX-113）10 mg/kg 静脈内投与の安全性及び有効性を評価する第 3 相多施設共同非盲検長期投与試験

2.7.6.4.1.2　開発相

第 3 相

2.7.6.4.1.3　治験実施施設

本中間解析で被験者を組み入れた施設として 59 施設（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、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、スペイン、トルコ、ウクライナ、英国及び米国）

2.7.6.4.1.4　試験期間

2020 年 6 月 2 日（最初の被験者の最初の来院日）～試験実施中

中間解析 1 のデータカットオフ日：2022 年 9 月 28 日（生物学的分析データのカットオフ日：2022 年 8 月 10 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	
● 成人一次性 ITP 被験者でのエフガルチギモドの長期投与時の安全性を評価する	● 有害事象の発現割合と重症度、バイタルサイン、臨床検査値の評価
副次	
最初の 52 週間の治験薬投与期のみ: ● 全体的な血小板数反応を指標としてエフガルチギモドの長期投与時の有効性を評価する	最初の 52 週間の治験薬投与期のみ: ● エフガルチギモドを初めて投与された被験者を対象とした、持続的血小板数反応（定義：Week 19～24 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成）が認められた被験者の割合 ● エフガルチギモドを初めて投与された被験者を対象とした、Week 17～24 の

目的	評価項目
	8 回の来院のうち 6 回以上で血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合 ● 病勢コントロール期間（定義：試験期間中に血小板数 50×10^9/L 以上となった週の割合） ● 試験期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週の割合 ● 1803 試験のベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であった被験者を対象とした、試験期間中に血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースラインから 20×10^9/L 超増加した週の割合 ● 全般的血小板数反応（定義：52 週間の治験薬投与期中のいずれかの時点で血小板数 50×10^9/L 以上を 4 回以上達成）が認められた被験者の割合 ● 各来院時の血小板数のベースラインからの平均変化量 ● 1801 試験から移行時の血小板数が 30×10^9/L 未満の被験者を対象とした、効果発現までの期間（定義：2 回連続で血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間）
● エフガルチギモド投与中の出血性イベントの発現及び重症度を評価する	● WHO スケールによる出血性イベントの発現及び重症度。
● エフガルチギモド投与中のレスキュー療法の実施を評価する。	● レスキュー療法実施率（回数／被験者／月）
● 併用 ITP 治療の減少の可能性を検討する	● 併用 ITP 治療の減少
● QOL 評価及び患者報告アウトカム（PRO）に対するエフガルチギモド投与の効果を評価する	● 規定来院時の PRO（FACIT-Fatigue、FACT-Th6）及び QOL（SF-36）のベースラインからの変化量
● エフガルチギモドの薬物動態を評価する	● エフガルチギモドの薬物動態パラメータ：投与前の血清中濃度（C_{trough}）
● エフガルチギモドの薬力学的作用を評価する	● PD マーカー：総 IgG
最初の 52 週間の治験薬投与期及び追加の 52 週間の治験薬投与期： ● エフガルチギモドの免疫原性を評価する	最初の 52 週間の治験薬投与期及び追加の 52 週間の治験薬投与期： ● エフガルチギモドに対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合。

2.7.6.4.1.7　統計手法

主要及び副次評価項目は、1801 試験での投与群別（エフガルチギモド群及びプラセボ群）、並びに試験全体として記述的に要約した。エフガルチギモドーエフガルチギモド群（EFG-

EFG 群）は、1801 試験でエフガルチギモドを投与され、本試験でエフガルチギモドを投与されている被験者が含まれる。プラセボーエフガルチギモド群（PBO-EFG 群）は、1801 試験でプラセボを投与され、本試験でエフガルチギモドを投与されている被験者が含まれる。全エフガルチギモド群（Total 群）は、EFG-EFG 群と PBO-EFG 群の両方の被験者が含まれる。

全てのカテゴリーの評価項目（有害事象、エフガルチギモドに対する ADA、血小板数反応、併用 ITP 治療の評価項目、出血性イベント数及び発現割合、レスキュー療法の実施）及び追加解析である 6 週間間隔で様々な閾値を用いた持続的血小板数反応について、頻度表を作成した。

血小板数 50×10^9/L 以上が認められるまでの期間及び血小板数反応が認められるまでの期間を Kaplan-Meier 推定値を用いて解析した。特に記載のない限り、有害事象及び臨床検査値異常はいずれも治験薬による治療下で発現したものとした。

2.7.6.4.1.8　試験方法

1803 試験は、成人の一次性 ITP 被験者を対象として長期安全性及び有効性を評価する実施中の第 3 相、多施設共同、非盲検試験である。被験者は 1801 試験から本試験に移行した。

エフガルチギモド IV 10 mg/kg の投与頻度は、1801 試験での投与頻度（週 1 回又は 2 週に 1 回）を継続した。血小板数に基づく投与頻度の変更は Visit 1（ベースライン）から許容されていたため、被験者は 52 週間の治験薬投与期中のいつでも、週 1 回又は 2 週に 1 回のいずれかの頻度で投与を受けることが可能であった。

2.7.6.4.1.9　被験者数（計画時及び解析時）

2022 年 9 月 28 日の臨床データカットオフ日時点で、106 名中 101 名の被験者が 1801 試験から移行した。

2.7.6.4.1.10　診断及び主な選択基準

1801 試験で 24 週間の試験期間を完了した成人一次性 ITP 被験者は、本試験に移行可能とした。

2.7.6.4.1.11　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 を週 1 回又は 2 週に 1 回、静脈内投与した。

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

2.7.6.4.1.12　試験期間及び投与期間

投与期間は被験者あたり最長 4 年までとする。

2.7.6.4.2　試験の結果

2.7.6.4.2.1　被験者集団

被験者の内訳：

2022 年 9 月 28 日の臨床データカットオフ日時点の被験者数は、EFG-EFG 群 63 名、PBO-EFG 群 38 名であった。本試験に参加した被験者 101 名のうち、4 名（4.0%）が試験を完了し、51 名（50.5%）が試験を中止し、46 名（45.5%）が継続中であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 50.0（19, 87）歳、年齢カテゴリーが 18 歳以上 65 歳未満の被験者は 81 名（80.2%）で、内訳は EFG-EFG 群 54 名（85.7%）、PBO-EFG 群 27 名（71.1%）であった。

被験者の大多数である 96 名（95.0%）は白人であった。男性 52 名（51.5%）と女性 49 名（48.5%）の割合は均衡がとれていた。

Total 群で 1801 試験のベースラインの血小板数の中央値（最小値, 最大値）は 17.00（0.0, 51.0）$\times 10^9$/L であった。被験者の大多数である 89 名（88.1%）は慢性 ITP で、最初の診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 4.00（0.3, 54.1）年であった。

38 名（37.6%）に脾臓摘出術の施行歴があった。全ての被験者は 1 種類以上の ITP 治療歴を有し、大多数の被験者（70.3%）は過去に 3 種類以上の ITP 治療を受けていた。ベースライン時の WHO の出血スケール Grade 1 以上の被験者は 53 名（52.5%）であった。

治験薬への曝露：

臨床データカットオフ日時点で、全ての被験者がエフガルチギモドの投与を 1 回以上受けた。エフガルチギモド投与回数の中央値（最小値, 最大値）は 23.0（3, 71）回で、31 名（30.7%）の被験者は 2 週に 1 回の投与頻度に 1 回以上変更した。治験薬投与の遵守割合の平均値（標準偏差）は 92.11（14.310）%であった。

2.7.6.4.2.2　有効性の結果

有効性の解析は最初の 52 週間の治験薬投与期のデータで実施した。臨床データカットオフ日の時点で、101 名の被験者のうち、最初の 52 週間の治験薬投与期を完了した又は最初の 52 週間の治験薬投与期の Week 51 以前に試験を中止した被験者は 77 名であった。治験薬投与期を完了／中止した被験者を対象とした有効性解析については、これらの被験者のみを評価対象とした。

血小板数反応が認められた被験者では、長期投与により血小板数反応が維持された。PBO-EFG 群の 38 名のうち持続的血小板数反応が認められた被験者は、Week 19～24 では 10 名（26.3%）、Week 17～24 では 8 名（21.1%）であった。Total 群の 101 名のうち、最初の 6 週間で持続的血小板数反応が認められた被験者は 30 名（29.7%）で、この割合は治験薬投与期の大部分を通じて維持された。

Total 群 101 名の病勢コントロール期間の中央値（Q1, Q3）は 21.6（0.0, 80.4）%、平均値（標準誤差）は 39.2（3.86）%であった。PBO-EFG 群で 1803 試験のベースラインの血小板数が 15×10^9/L 未満であった 16 名で、血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつベースライン値より 20×10^9/L 超増加した週の割合の平均値（標準誤差）は 14.8（8.20）%であった。PBO-EFG 群の 38 名で、血小板数が 30×10^9/L 以上となり、かつ 1803 試験のベースライン値より 20×10^9/L 超増加した週の割合の平均値（標準誤差）は 27.4（5.37）%であった。

全般的血小板数反応の評価対象となった Total 群 77 名中、全般的血小板数反応が認められた被験者は 32 名（41.6%）であった。

血小板数の 1801 試験のベースライン値からの平均変化量（標準誤差）は、EFG-EFG 群では最初の 52 週間の治験薬投与期を通して 38.83（7.761）$\times10^9$/L から 107.69（17.025）$\times10^9$/L の間で維持された。PBO-EFG 群では、平均血小板数は Week 1 時点で 1801 試験のベースラインから増加し、平均変化量（標準誤差）は 33.31（18.579）$\times10^9$/L であった。Week 2 以降の平均血小板数（標準誤差）は、最初の 52 週間の治験薬投与期を通して 23.06（7.301）$\times10^9$/L から 80.64（27.939）$\times10^9$/L の間で推移した。

血小板数反応までの期間の評価対象となった Total 群 53 名の、血小板数反応までの期間の中央値（Q1, Q3）は 122.0（50, 213）日であった。

WHO スケールによる出血性イベントの評価対象となった Total 群の被験者 77 名中、62 名（80.5%）では出血性イベントが 1 件以上発生した。報告された出血性イベントはいずれも WHO Grade 1 又は 2 であった。Total 群の 15 名（19.5%）では WHO スケールによる出血性イベントが見られなかった。

レスキュー療法の評価対象となった Total 群の被験者 101 名中、75 名（74.3%）ではレスキュー療法の実施はなかった。内訳は、EFG-EFG 群 49 名（77.8%）、PBO-EFG 群 26 名（68.4%）であった。

併用 ITP 治療の評価対象となった Total 群の被験者 77 名中、41 名（53.2%）は最初の 52 週間の治験薬投与期中に併用 ITP 治療を受けていた。治療を受けていた 41 名中 4 名（9.8%）で併用 ITP 治療の減少が認められ、内訳は EFG-EFG 群 1 名（2.4%）、PBO-EFG 群 3 名（7.3%）であった。他の 37 名（90.2%）では併用 ITP 治療の減少は認められなかった。

PRO 及び QOL の評価対象となった Total 群の被験者 101 名中、1801 試験のベースラインから 52 週間の治験薬投与期終了時までの PRO 及び QOL スコアの平均変化量（標準誤差）は、FACIT-Fatigue スコアでは 1.44（1.731）、FACT-Th6 スコアでは 3.5（1.35）、SF-36 身体的側面のスコアでは 2.90（1.558）、SF-36 精神的側面のスコアでは 4.42（2.277）であった。

2.7.6.4.2.3　安全性の結果

1 件以上の有害事象が 93 名（92.1%）の被験者で報告された。大多数の有害事象は NCI CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は Total 群の 16 名（15.8%）で報告された。最も多く報告された（Total 群の 10%以上）有害事象は、尿中血陽性、COVID-19 及び点状出血であった。

重篤な有害事象は Total 群の 12 名（11.9%）の被験者に報告された。重篤な有害事象のうち、2 名以上に発現したのは嘔吐［Total 群 2 名（2.0%）：EFG-EFG 群及び PBO-EFG 群各 1

名］のみであった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。試験中に 3 名の死亡が報告された。これらの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。

1 名に重篤な有害事象である慢性腎臓病が発現し、エフガルチギモドの投与中止に至った。この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は否定された。試験中止に至った有害事象は報告されなかった。エフガルチギモドの休薬に至った有害事象は 21 名（20.8%）の被験者に報告された。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が、Total 群の 11 名（10.9%）の被験者で報告された。最も多く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頭痛で、Total 群の 3 名（3.0%）で報告された。その他の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 1 名で報告された。

1 件以上の治験手順に関連する有害事象が、Total 群の 3 名（3.0%）の被験者で報告された。治験手順に関連する有害事象のうち、貧血、処置後挫傷、表在性静脈血栓症はそれぞれ 1 名（1.0%）で報告され、挫傷は 2 名（2.0%）で報告された。

特に注目すべき有害事象（AESI）の出血性事象は、Total 群の 76 名（75.2%）の被験者で報告され、内訳は EFG-EFG 群 43 名（68.3%）、PBO-EFG 群 33 名（86.8%）であった。感染は Total 群の 34 名（33.7%）で報告され、内訳は EFG-EFG 群 22 名（34.9%）、PBO-EFG 群 12 名（31.6%）であった。

Infusion-related reaction（IRR）は 7 名（6.9%）の被験者で報告され、いずれも EFG-EFG 群であった。2 名以上の被験者で報告された IRR はなかった。IRR はいずれも非重篤で、投与中止や試験の中止に至ったものはなかった。

いずれの投与群でも、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のあるものは認められなかった。

心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温のバイタルサインパラメータに、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

有害事象として報告された心電図パラメータの変化はなかった。EFG-EFG 群の 10 名（16.9%）及び PBO-EFG 群の 5 名（14.7%）でベースラインから 30～60 ms を超える QTcF 間隔の延長が報告された。1 名（1.0%）で 480～500 ms の QTcF 間隔が報告された。1 名（1.1%）でベースラインから 60 ms を超える QTcF 間隔の延長が報告された。

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を SOC 及び PT 別にそれぞれ表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示す。重篤な有害事象の叙述は 5.3.5.2, ARGX-113-1803 CSR, 14.3, Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events に記載した。

2.7.6.4.2.4　薬力学的作用の結果

総 IgG の減少は Week 4 から 52 週間の治験薬投与期中にわたって PBO-EFG 群及び EFG-EFG 群で同様に維持された。

EFG-EFG 群では、総 IgG の 1801 試験のベースラインからの平均減少率は、Week 51 までの期間を通して 55.2%から 64.4%の範囲であった。

PBO-EFG 群では、本試験のベースラインから Week 4 までの総 IgG の平均減少率は 67.1%であり、Week 4 以降では 59.4%から 69.1%の範囲であった。

2.7.6.4.2.5　免疫原性の結果

エフガルチギモド長期連続投与後の ADA の発現割合及び保有割合は低く、安全性、有効性、薬力学的作用への影響は認められなかった。概して、ADA 評価対象となった Total 群 97 名のうち、3 名（3.1%）はエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性が認められ、内訳は EFG-EFG 群 2 名（3.3%）、PBO-EFG 群 1 名（2.8%）であった。エフガルチギモド投与後の抗体価の上昇を伴う ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

中和抗体の評価が可能な 97 名のいずれの被験者も中和抗体陽性となった者はいなかった。

2.7.6.4.3　結論

- 一次性 ITP 被験者でのエフガルチギモドの長期連続投与時の忍容性は良好であり、良好な安全性プロファイルが持続していた。
- エフガルチギモドの長期連続投与は、曝露期間で調整した感染リスクを増加させなかった。
- PBO-EFG 群の被験者で血小板数反応及び血小板数の速やかな増加が認められ、1801 試験の結果と一致していた。
- 概して、エフガルチギモドの長期投与期間中、血小板数反応は維持された。
- エフガルチギモドの作用機序と一致して、エフガルチギモドの長期連続投与により総 IgG 濃度の減少が維持された。
- エフガルチギモドの長期連続投与後の ADA の発現割合及び保有割合は低かった。本試験のいずれの被験者も、エフガルチギモドに対する中和抗体は検出されず、薬力学的作用、有効性及び安全性への影響は認められなかった。
- エフガルチギモド IV の長期連続投与を受けた一次性 ITP 被験者のベネフィットーリスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.4.4　治験総括報告書の報告日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.5　付録

表 2.7.6.4-1　全ての有害事象（1803 試験）（SAF）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFG-EFG (N=63) n (%)	PBO-EFG (N=38) n (%)	Total (N=101) n (%)
Number of participants with at least 1 AE	57 (90.5)	36 (94.7)	93 (92.1)
血液およびリンパ系障害	10 (15.9)	12 (31.6)	22 (21.8)
貧血	4 (6.3)	6 (15.8)	10 (9.9)
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
好酸球増加症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
低色素性貧血	0	1 (2.6)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	4 (6.3)	4 (10.5)	8 (7.9)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFG-EFG (N=63) n (%)	PBO-EFG (N=38) n (%)	Total (N=101) n (%)
白血球減少症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
リンパ節症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
リンパ球増加症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
好中球減少症	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
特発性血腫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
心臓障害	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
心房細動	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心筋梗塞	1 (1.6)	0	1 (1.0)
洞性頻脈	0	1 (2.6)	1 (1.0)
眼障害	1 (1.6)	3 (7.9)	4 (4.0)
白内障	1 (1.6)	0	1 (1.0)
結膜出血	0	2 (5.3)	2 (2.0)
眼血腫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胃腸障害	15 (23.8)	10 (26.3)	25 (24.8)
腹部不快感	0	1 (2.6)	1 (1.0)
腹部膨満	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腹痛	3 (4.8)	1 (2.6)	4 (4.0)
上腹部痛	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肛門出血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
便秘	3 (4.8)	1 (2.6)	4 (4.0)
齲歯	1 (1.6)	0	1 (1.0)
下痢	3 (4.8)	3 (7.9)	6 (5.9)
消化不良	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
歯肉出血	5 (7.9)	3 (7.9)	8 (7.9)
メレナ	0	1 (2.6)	1 (1.0)
口腔内出血	4 (6.3)	3 (7.9)	7 (6.9)
悪心	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
口腔血性水疱	0	1 (2.6)	1 (1.0)
直腸出血	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
嘔吐	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (11.1)	8 (21.1)	15 (14.9)
無力症	2 (3.2)	0	2 (2.0)
胸部不快感	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胸痛	2 (3.2)	0	2 (2.0)
疲労	1 (1.6)	0	1 (1.0)
全身健康状態悪化	0	1 (2.6)	1 (1.0)
インフルエンザ様疾患	2 (3.2)	2 (5.3)	4 (4.0)
注入部位異常感覚	0	1 (2.6)	1 (1.0)
倦怠感	1 (1.6)	0	1 (1.0)
疼痛	0	1 (2.6)	1 (1.0)
穿刺部位血腫	1 (1.6)	0	1 (1.0)
発熱	0	2 (5.3)	2 (2.0)
全身性炎症反応症候群	0	1 (2.6)	1 (1.0)
ワクチン接種部位内出血	1 (1.6)	0	1 (1.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFG-EFG (N=63) n (%)	PBO-EFG (N=38) n (%)	Total (N=101) n (%)
ワクチン接種部位血腫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
ワクチン接種部位反応	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肝胆道系障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胆道仙痛	1 (1.6)	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	22 (34.9)	12 (31.6)	34 (33.7)
ダニ皮膚炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気管支炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	14 (22.2)	6 (15.8)	20 (19.8)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃腸炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
インフルエンザ	3 (4.8)	1 (2.6)	4 (4.0)
上咽頭炎	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
急性中耳炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (1.6)	0	1 (1.0)
歯髄炎	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
気道感染	1 (1.6)	0	1 (1.0)
鼻炎	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
上気道感染	4 (6.3)	0	4 (4.0)
尿路感染	2 (3.2)	0	2 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	9 (14.3)	6 (15.8)	15 (14.9)
第２度熱傷	0	1 (2.6)	1 (1.0)
挫傷	7 (11.1)	3 (7.9)	10 (9.9)
大腿骨骨折	1 (1.6)	0	1 (1.0)
靭帯捻挫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肉離れ	0	1 (2.6)	1 (1.0)
処置後挫傷	1 (1.6)	0	1 (1.0)
皮下血腫	1 (1.6)	0	1 (1.0)
臨床検査	28 (44.4)	20 (52.6)	48 (47.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
血中ビリルビン増加	2 (3.2)	0	2 (2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血中尿酸増加	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
尿中血陽性	24 (38.1)	18 (47.4)	42 (41.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血小板数減少	1 (1.6)	0	1 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.6)	1 (1.0)
尿潜血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
尿潜血陽性	1 (1.6)	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	3 (4.8)	2 (5.3)	5 (5.0)
食欲減退	0	1 (2.6)	1 (1.0)
痛風	1 (1.6)	0	1 (1.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFG-EFG (N=63) n (%)	PBO-EFG (N=38) n (%)	Total (N=101) n (%)
高コレステロール血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
高尿酸血症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
低カリウム血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (12.7)	7 (18.4)	15 (14.9)
関節痛	5 (7.9)	0	5 (5.0)
背部痛	1 (1.6)	2 (5.3)	3 (3.0)
筋痙縮	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
筋肉痛	0	2 (5.3)	2 (2.0)
変形性関節症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
骨壊死	0	1 (2.6)	1 (1.0)
骨粗鬆症	0	2 (5.3)	2 (2.0)
四肢痛	1 (1.6)	0	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (5.3)	2 (2.0)
基底細胞癌	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺の悪性新生物	0	1 (2.6)	1 (1.0)
神経系障害	8 (12.7)	4 (10.5)	12 (11.9)
平衡障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)
脳出血	0	1 (2.6)	1 (1.0)
浮動性めまい	1 (1.6)	0	1 (1.0)
頭痛	7 (11.1)	3 (7.9)	10 (9.9)
痙攣発作	1 (1.6)	0	1 (1.0)
傾眠	2 (3.2)	0	2 (2.0)
精神障害	2 (3.2)	2 (5.3)	4 (4.0)
不安	0	1 (2.6)	1 (1.0)
錯乱状態	1 (1.6)	0	1 (1.0)
うつ病	0	1 (2.6)	1 (1.0)
不眠症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	6 (9.5)	4 (10.5)	10 (9.9)
膀胱機能障害	0	1 (2.6)	1 (1.0)
慢性腎臓病	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血尿	4 (6.3)	3 (7.9)	7 (6.9)
腎結石症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
乳汁漏出症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
月経中間期出血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腟出血	0	1 (2.6)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (12.7)	11 (28.9)	19 (18.8)
急性呼吸不全	0	1 (2.6)	1 (1.0)
咳嗽	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
呼吸困難	2 (3.2)	0	2 (2.0)
鼻出血	3 (4.8)	7 (18.4)	10 (9.9)
鼻閉	1 (1.6)	0	1 (1.0)
口腔咽頭痛	0	1 (2.6)	1 (1.0)
咽頭出血	0	1 (2.6)	1 (1.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFG-EFG (N=63) n (%)	PBO-EFG (N=38) n (%)	Total (N=101) n (%)
胸膜障害	0	1 (2.6)	1 (1.0)
湿性咳嗽	1 (1.6)	0	1 (1.0)
肺線維症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
扁桃の炎症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
喘鳴	1 (1.6)	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	18 (28.6)	13 (34.2)	31 (30.7)
ざ瘡	0	1 (2.6)	1 (1.0)
接触皮膚炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
斑状出血	3 (4.8)	5 (13.2)	8 (7.9)
点状出血	11 (17.5)	6 (15.8)	17 (16.8)
そう痒症	3 (4.8)	0	3 (3.0)
紫斑	3 (4.8)	3 (7.9)	6 (5.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.0)
そう痒性皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.0)
皮膚出血	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
皮膚病変	1 (1.6)	0	1 (1.0)
蕁麻疹	1 (1.6)	0	1 (1.0)
外科および内科処置	0	1 (2.6)	1 (1.0)
抜歯	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血管障害	7 (11.1)	7 (18.4)	14 (13.9)
血腫	5 (7.9)	5 (13.2)	10 (9.9)
高血圧	2 (3.2)	2 (5.3)	4 (4.0)
低血圧	1 (1.6)	0	1 (1.0)
表在性静脈血栓症	1 (1.6)	0	1 (1.0)

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803 CSR, Table 14.3.1.2
n=number of participants with event; N=total number of participants in the treatment group; AE= adverse event; PBO=placebo; EFG=efgartigimod IV.
Notes: Participants with multiple events within the same system organ class or preferred term were counted only once under those categories.
The denominator for the percentage calculations was N.
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021).

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（1803 試験）（SAF）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	EFG-EFG (N=63) n (%)	PBO-EFG (N=38) n (%)	Total (N=101) n (%)
At least 1 treatment-related AE	7 (11.1)	4 (10.5)	11 (10.9)
血液およびリンパ系障害	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
貧血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
好酸球増加症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
白血球減少症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
リンパ球増加症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胃腸障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腹痛	1 (1.6)	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.6)	1 (1.0)
注入部位異常感覚	0	1 (2.6)	1 (1.0)
臨床検査	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.6)	0	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
背部痛	0	1 (2.6)	1 (1.0)
筋痙縮	1 (1.6)	0	1 (1.0)
神経系障害	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
頭痛	2 (3.2)	1 (2.6)	3 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)	0	1 (1.0)

Source: 5.3.5.2, ARGX-113-1803 CSR, Table 14.3.1.7
n=number of participants with event; N=total number of participants in the treatment group; AE= adverse event; PBO=placebo; EFG=efgartigimod IV.
Notes: Participants with multiple events within the same System Organ Class or Preferred Term were counted only once under those categories.
The denominator for the percentage calculations was N.
Treatment relatedness was dichotomized as follows:
・Treatment-related: related, probably related, possibly related or missing
・Not treatment-related: not related, unlikely related
Coding is based on MedDRA version 24.1 (SEP2021).

2.7.6.5　その他の試験 ARGX-113-1705 試験（中間解析 4）

5.3.5.4, 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：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（生物学的分析データのカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]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 2020 年 8 月 7 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 2020 年 11 月 16 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 2021 年 7 月 7 日）は 2021 年 2 月 1 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]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、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（SAS；SAS Institute, Cary, NC, USA）version 9.4 以降、及び該当する場合はソフトウェアパッケージ R version 4.0.0 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

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%）の被験者に有害事象が認められ、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有害事象は全体群の 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有害事象は、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 以上の有害事象は 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。
- 重篤な有害事象は、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有害事象は、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」の有害事象は、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

2.7.6.6　その他の試験　ARGX-113-2001 試験

5.3.5.4, ARGX-113-2001 CSR

2.7.6.6.1　試験の概要

2.7.6.6.1.1　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

2.7.6.6.1.2　開発相

第 3 相

2.7.6.6.1.3　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。

2.7.6.6.1.4　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）

2.7.6.6.1.5　公表文献（参考文献）

なし

2.7.6.6.1.6　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
- 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

2.7.6.6.1.7　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。

2.7.6.6.1.8　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。

2.7.6.6.1.9　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

2.7.6.6.1.10　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]

2.7.6.6.1.11　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

2.7.6.6.1.12　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ー時間曲線下面積（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

2.7.6.6.1.13　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。

2.7.6.6.2　試験の結果

2.7.6.6.2.1　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。

2.7.6.6.2.2　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（2.7.6.6.2.5）。

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%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、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。

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点であった。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。

2.7.6.6.2.3　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。

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。

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。

2.7.6.6.2.4　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。

2.7.6.6.2.5　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。

2.7.6.6.2.6　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。

2.7.6.6.2.7　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。

2.7.6.6.2.8　治験総括報告書の報告日

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日