目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 7
2.5.1.2　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する現在の治療法 9
2.5.1.3　薬理学的分類と作用機序 11
2.5.1.4　申請効能効果及び推奨用法用量 11
2.5.1.5　臨床開発計画の概要 12
2.5.1.6　規制当局による助言等の経緯 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1　エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態 13
2.5.3.2　エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用 14
2.5.3.3　用量設定 14
2.5.3.4　内因性要因 14
2.5.3.4.1　体重 15
2.5.3.4.2　年齢 15
2.5.3.4.3　出生時の性別 15
2.5.3.4.4　人種及び民族 15
2.5.3.4.5　腎機能障害 15
2.5.3.4.6　肝機能障害 15
2.5.3.5　薬物相互作用 16
2.5.3.5.1　前治療薬又は併用薬がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響 16
2.5.3.5.2　エフガルチギモドが併用薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響 16
2.5.3.6　日本人での薬物動態及び薬力学的作用 16
2.5.3.7　免疫原性 17
2.5.4　有効性の概括評価 17
2.5.4.1　ピボタル 1802 試験 18
2.5.4.1.1　試験デザイン 18
2.5.4.1.2　試験対象集団の選択 20
2.5.4.1.3　非盲検エフガルチギモド PH20 SC のステージ A 21
2.5.4.1.4　ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージ B 23
2.5.4.1.4.1　主要評価項目（ステージ B） 23
2.5.4.1.4.2　副次評価項目（ステージ B） 25
2.5.4.2　非盲検継続投与 1902 試験（中間解析 1） 26
2.5.4.2.1　有効性の結果 27
2.5.4.3　臨床的有効性の試験間の比較 27
2.5.4.4　日本人集団の結果 29
2.5.4.5　免疫グロブリン療法との比較 29
2.5.4.6　有効性のまとめ 33
2.5.5　安全性の概括評価 34

2.5.5.1　ヒトでの安全性に関連する非臨床データ 34
2.5.5.2　臨床開発プログラムでの曝露 35
2.5.5.3　エフガルチギモド PH20 SC の安全性情報 35
2.5.5.3.1　健康被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性 35
2.5.5.3.2　gMG 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性 35
2.5.5.4　CIDP 被験者での安全性 35
2.5.5.4.1　被験者集団 35
2.5.5.4.2　有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 36
2.5.5.5　特別な集団における安全性 40
2.5.5.5.1　内因性要因 40
2.5.5.5.2　外因性要因 41
2.5.5.5.3　薬物相互作用 41
2.5.5.5.4　日本人集団 42
2.5.5.6　エフガルチギモド PH20 SC 自己投与 42
2.5.5.7　妊娠及び授乳時の使用 43
2.5.5.8　離脱作用、乱用の可能性、過量投与 43
2.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 43
2.5.5.10　市販後の使用経験 43
2.5.5.11　副作用 43
2.5.5.12　安全性のまとめ 44
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.7　参考文献 48
2.5.8　付録 53

表目次

表 2.5-1　最も一般的な CIDP 治療法 10
表 2.5-2　CIDP 患者に使用されている治療法と日本及び米国での承認状況 11
表 2.5-3　調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力のステージ B ベースラインからステージ B 最終評価時点までの変化量（mITT 解析集団）（ステージ B の副次評価項目） 26
表 2.5-4　CIDP 患者を対象として過去に実施された免疫グロブリン療法の主な臨床試験の概要 32
表 2.5-5　ベネフィット・リスク評価 45
表 2.5-6　臨床データパッケージの概要 53

図目次

図 2.5-1　1802 試験の試験デザイン 19
図 2.5-2　1802 試験ステージ A：初めて ECI が確認されるまでの時間の Kaplan-Meier プロットースクリーニング時の CIDP 前治療別（SAF-A）（ステージ A の副次評価項目の部分集団解析） 22

図 2.5-3　1802 試験ステージ B：臨床的悪化が認められるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（mITT 解析集団）（ステージ B の主要評価項目）.....24

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
AE	adverse event	有害事象
AESI(s)	adverse event(s) of special interest	特に注目すべき有害事象
aINCAT	adjusted INCAT	調整 INCAT
AUC_{ss}	area under the curve at steady state	定常状態での血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	－
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CL	clearance	クリアランス
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C_{trough}	concentration at the end of a dosing interval	トラフ濃度
EAN	European Academy of Neurology	－
EC_{50}	half-maximal effective concentration (potency)	50%効果濃度
ECI	evidence of clinical improvement	臨床的改善のエビデンス
ECMD	evidence of clinically meaningful deterioration	臨床的に意味のある悪化のエビデンス
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
EFG	efgartigimod	エフガルチギモド
efgartigimod PH20 SC（エフガルチギモド PH20 SC）	efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
EFNS	European Federation of Neurological Societies	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EU	European Union	欧州連合
Fc	crystallizable fragment	－
FcRn	neonatal crystallizable fragment receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA	United States Food and Drug Administration	食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HR	hazard ratio	ハザード比
IA	interim analysis	中間解析

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin γ	免疫グロブリン G
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	－
I-RODS	Inflammatory-Rasch-built Overall Disability Scale	－
IRR	injection-related reaction	－
ISI	integrated summary of immunogenicity	－
ISR	injection site reaction	－
IV	intravenous(ly)	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRC	Medical Research Council	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NAb	neutralizing antibody(ies)	中和抗体
OLE	open-label extension	－
PB	pooling block	－
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLEX	plasma exchange	血漿交換
PNS	Peripheral Nerve Society	－
PT	Preferred Term	基本語
PYFU	participant years of follow-up	観察被験者・年
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
ROW	rest of world	その他の地域
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	経皮的免疫グロブリン療法
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TUG	Timed Up and Go	－
Vx	(apparent) volume of distribution (central or peripheral), PK parameter	（見かけ上の）（中心又は末梢）コンパートメントの分布容積（薬物動態パラメータ）

用語の定義

用語	定義
ECI （ARGX-113-1802 試験、ステージ A）	未治療以外の被験者： • run-in 期間に調整 INCAT スコアで悪化が認められた被験者 - ステージ A の期間中に調整 INCAT スコアでの改善を確認（ステージ A ベースラインと比較して 1 点以上の減少） • run-in 期間に調整 INCAT スコアの変化がなく、I-RODS スコア及び/又は平均握力での悪化が認められた被験者 - ステージ A の期間中に調整 INCAT スコアでの改善を確認（ステージ A ベースラインと比較して 1 点以上の減少） - ステージ A の期間中に調整 INCAT スコアの変化がない場合： · run-in 期間に I-RODS スコアのみ悪化（4 点以上の減少）した場合は、ステージ A で I-RODS スコアの改善を確認（ステージ A ベースラインと比較して 4 点以上の増加） · run-in 期間に平均握力のみ悪化（8 kPa 以上の減少）した場合は、ステージ A で平均握力の改善を確認（ステージ A ベースラインと比較して 8 kPa 以上の増加） · run-in 期間に I-RODS スコア及び平均握力の両方が悪化（4 点以上の減少及び 8 kPa 以上の減少）した場合は、ステージ A で I-RODS スコア及び/又は平均握力の改善を確認（ステージ A ベースラインと比較して 4 点以上の増加又は 8 kPa 以上の増加） 未治療の被験者： run-in 期間に入らなかった未治療の被験者はステージ A の期間中に調整 INCAT スコアでの改善を確認（ステージ A ベースラインと比較して 1 点以上の減少）
ECI の確認 （ARGX-113-1802 試験、ステージ A）	連続する 2 回の来院で ECI が示されること。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

本申請の対象は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）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」）にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）を配合した皮下投与用注射製剤である。本配合剤をエフガルチギモド PH20 SC と呼ぶ。

エフガルチギモド（ARGX-113）は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）の天然リガンドであるヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc フラグメントである。エフガルチギモドは、生理的 pH 下及び酸性 pH 下のいずれでも FcRn との親和性を増大させるように設計されており、内因性 IgG との結合を拮抗阻害し、FcRn を介した IgG のリサイクルを妨げることで IgG 分解を促進させる。エフガルチギモドは、病原性 IgG 自己抗体が介在する CIDP などの重度の自己免疫疾患に対する治療薬として評価されている。エフガルチギモドは、FcRn をブロックすることにより、循環血中の病原性 IgG 自己抗体を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018）。

CIDP は、末梢神経の脱髄による筋力低下と感覚障害を特徴とする、重度な消耗性進行性の末梢神経系の自己免疫疾患である（Bunschoten, 2019a）。CIDP の現行の治療選択肢には、経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）や副腎皮質ステロイドなどがあるが（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）、CIDP 患者の多くは消耗性の症状に苦しみ、疾患の変動と大きな治療負担を抱え、慢性的な治療が必要になることが多い（Van den Bergh, 2021; Bunschoten, 2019b）。現行の治療選択肢は、長時間の注入、血栓症及び急性腎機能障害などの重度の合併症、並びに体重増加及び骨粗鬆症などの他の望ましくない作用を伴うために長期投与には限界がある（Bunschoten, 2019a; Querol, 2021; Gorson, 2012; Nobile-Orazio, 2012）。

本疾患で IgG 自己抗体が重要な役割を果たしていることを示唆するエビデンスは増えつつある（Querol, 2017; Zinman, 2005; Hahn, 1996; Yan, 2000）。エフガルチギモド PH20 SC は、IgG 自己抗体を含む総 IgG を選択的に減少させる（Ulrichts, 2018）。また、忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを有するため、未治療の CIDP 患者及び治療歴のある CIDP 患者に対して、投与方法が簡便で有効な治療選択肢を提供できる可能性がある。

エフガルチギモドの静脈内投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）は、米国、欧州連合（EU）、日本を含む様々な地域で、全身型重症筋無力症（gMG）を適応とした承認を取得している。さらに、エフガルチギモド PH20 SC は、米国（販売名：Vyvgart Hytrulo）、EU（販売名：Vyvgart）及び日本（販売名：ヒフデュラ配合皮下注）で gMG 患者を対象とした承認を取得しており、様々な地域で審査中である。CIDP を適応とする本申請に関連するエフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC のデータは、提出及び承認済みの gMG を適応とする申請資料概要（以降、「gMG IV CTD」及び「gMG SC CTD」）をそれぞれ引用する。日本の詳細な情報については、モジュール 1 を参照のこと。

2.5.1.1 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

CIDP は、希少で重度な末梢神経の消耗性の免疫介在性疾患であり、筋力低下及び感覚障害により障害、疼痛、疲労を引き起こす（Lewis, 2017）。CIDP の推定有病率は 10 万人あたり 0.8～8.9 人である（Broers, 2019）。日本の有病率は 10 万人あたり 0.81～2.24 人と報告され

ており、欧州では 10 万人あたり 1.0～7.7 人、オーストラリアでは 10 万人あたり 1.9 人、米国では 10 万人あたり 8.9 人との報告がある（Rodríguez, 2019; 日本神経学会, 2013）。地域間で民族差を示唆するエビデンスは認められていない。CIDP の発症率及び有病率は年齢とともに増加し、55 歳以上の粗発症率は 10 万人年あたり 0.73 である（Broers, 2019）。

CIDP は神経線維の慢性的な炎症性脱髄及び運動を主体とした対称性の末梢神経障害を特徴とし、近位及び遠位の運動及び感覚障害を引き起こす（Dyck, 2018）。CIDP は多様な臨床像を示す疾患であり、多くの患者は上肢及び下肢の近位及び遠位に比較的左右対称性の運動及び感覚症状を発症する（典型的 CIDP）が、遠位優位型、非対称型、純粋運動型、純粋感覚型なども CIDP バリアントとして知られている（Bunschoten, 2019a; Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）。

CIDP の診断は難しく、誤診や診断の遅れがよく見られる。診断は、臨床所見及び末梢神経の脱髄化を示唆する電気生理学的検査結果に基づき、さらに磁気共鳴画像法（MRI）、超音波検査及び免疫療法への反応などの他の基準により裏づける。（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021; Dyck, 2018）。

電気生理学的検査で認められる CIDP の主要な特徴は、脱髄が確認されることである。ただし、様々な程度の二次的な軸索喪失も一般的であり、それは脱髄及び治療開始の遅れと相関している（Harbo, 2008）。軸索喪失の程度は、長期的な障害及び不可逆的な神経障害の主要な決定因子であり、現在使用可能な治療法にもかかわらず、疾患による大きな負担を引き起こす可能性がある（Bunschoten, 2019a; Al-Zuhairy, 2020; Allen, 2015; Allen, 2018; Broers, 2021）。

CIDP とそのバリアントの全てのスペクトラムを捉えるために、CIDP の診断基準がいくつか開発されている（Akilesh, 2007; American Academy of Neurology, 1991; Bromberg, 2011; Hughes, 2001）。EFNS/PNS ガイドライン 2010（Van den Bergh, 2010）［後に EAN/PNS ガイドライン 2021 に更新（Van den Bergh, 2021）］の診断基準は、臨床的及び電気診断的特性に基づき、補助的基準と組み合わせたものである。これは CIDP 診断を確定するために国内外で最も広く受け入れられている基準である。このガイドラインでは、CIDP を確実性の程度によって分類している。国内では、日本神経学会が 2013 年に CIDP 診療ガイドライン 2013 を発表しており（日本神経学会, 2013）、その中で EFNS/PNS ガイドライン（Van den Bergh, 2010）が頻回に参照されている。

CIDP の病態生理には、細胞性免疫機序と液性免疫機序の両者が関与していることを示すいくつかのエビデンスがある（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）。実験動物モデルに CIDP 患者の血清及び IgG を投与することで疾患が受動的に伝達されること（Yan, 2000; Manso, 2019）、CIDP 患者の治療法として血漿交換（PLEX）（Hahn, 1996; Filomena, 1992; Dyck, 1994; Mehndiratta, 2015）及び免疫吸着（Zinman, 2005）が有効であること、有髄神経の構成要素に対する IgG 抗体が存在すること（Kouton, 2020; Querol, 2014; Doppler, 2016）など、IgG 自己抗体が中心的役割を担っていることを示唆するエビデンスは増えつつある（Querol, 2017）。

2.5.1.2　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する現在の治療法

早期に効果的な治療を行うことは、CIDP の患者にとって重要である。その目的は、末梢神経の髄鞘に対する免疫攻撃を止め、不可逆的軸索変性を最小限に抑えることである（Muley, 2009）。これにより、症状の軽減、運動機能の改善、並びに長期に及ぶ障害の予防又は最小化が可能である。

CIDP に対する最も一般的な治療法は、広範な免疫抑制又は免疫調節の治療介入であり、高用量 IVIg、経皮的免疫グロブリン療法（SCIg）、副腎皮質ステロイド及び PLEX が含まれる（表 2.5-1）。アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、シクロスポリン、シクロホスファミドなど他の治療法も用いられるが、これらの治療法の有効性は臨床試験で示されていない（Mahdi-Rogers, 2017）。CIDP ガイドラインでは、IVIg 又は副腎皮質ステロイドをファーストラインの治療法として推奨している（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）。しかし、これらの治療法は、長時間の注入や重度の合併症を伴い、長期投与には限界がある（表 2.5-1）（Bunschoten, 2019a; Querol, 2021; Gorson, 2012; Nobile-Orazio, 2012）。

CIDP の治療選択肢は国内外で同様である。日本の CIDP ガイドライン（日本神経学会, 2013）では、副腎皮質ステロイド、IVIg 及び PLEX をファーストラインの治療法として推奨している。その他の免疫抑制剤は、有効性を裏づけるエビデンスの質が低いため補足的治療の位置付けであり（日本神経学会, 2013）、また、これらの免疫抑制剤は CIDP の治療薬としては日本で承認されていない（表 2.5-2）。SCIg は、日本の CIDP ガイドライン（日本神経学会, 2013）には記載されていないが、2019 年に CIDP の適応で承認され、日本で使用可能になっている。

使用可能な治療法があるにもかかわらず、CIDP 患者の多くは消耗性の症状や、疾患の変動と大きな治療負担を抱え続けており、慢性的な治療が必要になることが多い（Van den Bergh, 2021; Bunschoten, 2019b; Allen, 2021; Sarnes, 2011; Rice, 2017）。30%超の患者は、IVIg、副腎皮質ステロイド及び PLEX が無効な難治性である（Dalakas, 2019; Said, 2013; Dalakas, 2011; Cocito, 2010）。したがって、良好な安全性プロファイルと簡便な投与方法をもつ、より特異的な作用機序による有効な CIDP 治療薬に対する高いアンメットメディカルニーズが存在する。

IgG 自己抗体が CIDP で中心的役割を担っていることを示唆するエビデンスは増えており（2.5.1.1）、病原性 IgG を含む IgG を選択的に減少させることは CIDP の治療法として理にかなったアプローチである。

エフガルチギモドは、現在使用可能な治療選択肢の限界に対処できる可能性がある。エフガルチギモドは、病原性 IgG 自己抗体を含む循環血中の IgG を選択的に減少させる FcRn アンタゴニストであり、免疫系の他の部分に影響を与えたり、アルブミン濃度を低下させる作用はない（gMG IV CTD 2.5.1.3）。

エフガルチギモドの皮下投与用注射製剤には、rHuPH20 が配合されている（エフガルチギモド PH20 SC）。rHuPH20 はより多くの液量を皮下投与することを可能にする浸透促進剤である。

表 2.5-1 最も一般的な CIDP 治療法

治療	作用機序	安全性プロファイル	投与法及び患者の利便性
IVIg（ピリヴィジェン添付文書, 2021; グロベニン添付文書, 2023）	自己抗体、B 細胞及び T 細胞への作用など、複数のメカニズムが想定される	• 腎機能障害のリスクがある患者（IVIg）、高血圧の既往歴又は血栓性イベントのリスクのある患者（IVIg 及び SCIg）では使用が制限される（添付文書の警告注意）。 • 悪心（IVIg）、肺塞栓症（IVIg）、呼吸不全（IVIg）、CIDP 増悪（IVIg）、溶血（IVIg）、急性発疹（IVIg）、頭痛（SCIg/IVIg）、発熱（SCIg/IVIg）、皮膚炎（SCIg）、疼痛、高血圧（SCIg/IVIg）の重篤な副作用を伴う。 • ヒト血液を原料としているため、未知の感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない。	• 投与期間が数日にわたることがあり、負担が大きい • 血漿ドナーに依存し、供給不足の可能性がある
SCIg（ハイゼントラ添付文書, 2023）			
副腎皮質ステロイド（Bunschoten, 2019a; Gorson, 2012）	非特異的免疫抑制	• 感染症、骨粗鬆症、高血圧、皮膚萎縮、ざ瘡、筋力低下、成長遅延、治癒不良及び代謝障害（糖尿病を含む）など、短期及び長期の副作用が広く見られる。	• 経口自己投与。臨床反応に応じて 1 日量を調整
PLEX	自己抗体及び補体成分を含む液性因子の除去	• 静脈に太い管（カテーテル）を挿入することによる出血、感染症及び傷害のリスク。 • 低血圧、アルブミンに対するアレルギー反応、低カルシウム血症、貧血、血小板減少症及びクエン酸毒性を伴う。	• 侵襲的処置 • 入院が必要 • 専門医による処置の必要性と静脈アクセスの問題（Hahn, 1996; Filomena, 1992; Dyck, 1986; Ashworth, 2000）

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; IVIg=intravenous immunoglobulin; PLEX=plasma exchange; SCIg=subcutaneous immunoglobulin

表 2.5-2　CIDP 患者に使用されている治療法と日本及び米国での承認状況

	国内		米国
	国内ガイドライン [a]	CIDP を適応症とした承認状況	
IVIg	ファーストライン	承認	承認
副腎皮質ステロイド	ファーストライン	承認（ただし「末梢神経炎」として）	未承認
PLEX	ファーストライン	保険適用	使用可能
SCIg	-	承認	承認
シクロホスファミド	補足的治療	未承認（ただし、保険償還あり）	未承認
アザチオプリン	補足的治療	未承認	未承認
シクロスポリン	補足的治療	未承認	未承認
メトトレキサート	補足的治療	未承認	未承認
リツキシマブ	補足的治療	未承認	未承認
ミコフェノール酸モフェチル	-	未承認	未承認
インターフェロン α	補足的治療	未承認	未承認
インターフェロン β	補足的治療	未承認	未承認

a) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013（日本神経学会, 2013）

2.5.1.3　薬理学的分類と作用機序

エフガルチギモドは、FcRn アンタゴニストで、FcRn の天然リガンドであるヒト IgG1 の Fc フラグメントであり、FcRn との親和性を増大させるように設計された。エフガルチギモドは、FcRn を阻害することにより、循環血中の病原性 IgG 抗体濃度を減少させる（Vaccaro, 2005; Ulrichts, 2018; Akilesh, 2007; Ward, 2003; Latvala, 2017; Roopenian, 2007）。

作用機序の詳細については、gMG IV CTD 2.5.1.3.1 を参照のこと。

2.5.1.4　申請効能効果及び推奨用法用量

成人 CIDP 患者の治療を目的として、エフガルチギモド PH20 SC の開発を行った。

エフガルチギモド PH20 SC は注射液の製剤である。推奨用法用量は、エフガルチギモドとして 1000 mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 2000 U/mL を週 1 回皮下投与である。

用法用量設定の根拠については 2.5.3.3 を参照のこと。

添付文書での効能又は効果、用法及び用量の表記については 2.2 を参照のこと。

2.5.1.5　臨床開発計画の概要

本申請を支持するエフガルチギモド PH20 SC の臨床開発プログラムには、CIDP 患者、健康被験者及び gMG 患者を対象とした臨床試験データが含まれる（表 2.5-6）。

以下の CIDP 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の 2 試験の結果が得られている。

- 完了したピボタル試験である ARGX-113-1802 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）は、2 つの治療期からなる前向き国際共同試験であった。
  - 非盲検ステージ A（全被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg*を週 1 回投与）では、エフガルチギモド PH20 SC の臨床的な効果を評価した
  - ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg 又はプラセボ PH20 を週 1 回投与）では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の有効性を主要評価項目で示した

  1802 試験は、CIDP 患者でのエフガルチギモド PH20 SC の有効性を示し、主要評価項目は高い統計学的有意性と臨床的意義をもって達成された（2.5.4）。
- 現在実施中の非盲検 1902 試験は 1802 試験の継続投与試験であり、週 1 回投与のエフガルチギモド PH20 SC の長期安全性及び有効性を評価する。本申請には 1902 試験の最初の中間解析［中間解析 1（IA1）］のデータを含めた（臨床データのカットオフ日は 2023 年 6 月 15 日、生物学的分析データのカットオフ日は 2023 年 4 月 14 日）。

CIDP 患者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与する用法用量の設定根拠は、健康被験者を対象とした第 1 相 1901 試験及び 1907 試験に基づくものである（2.5.3.3）。

また、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、gMG 患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の 2001 試験及び 2002 試験の安全性データによっても裏づけられている（gMG SC CTD 2.5）。

なお、国際共同第 2 相試験である 1802 試験及び 1902 試験に日本人 CIDP 患者が参加した。日本人の被験者数は限られているものの、日本人でのエフガルチギモド PH20 SC の薬物動態、薬力学的作用及び臨床的有効性は、外国人の結果と一貫していた。この結果は、主要評価項目のアジア人部分集団解析（日本人、中国人及び台湾人）で非常に良好な結果が得られたことにより裏づけられた。また、安全性にも日本人で特段の懸念は認められなかった。したがって、エフガルチギモド PH20 SC の海外で実施した臨床試験及び国際共同試験の結果は日本人に適用可能と考えられた。

本申請の臨床データパッケージの概要を表 2.5-6 に示す。

---

* 1802 試験、1902 試験、1907 試験、2001 試験及び 2002 試験ではエフガルチギモド PH20 SC をエフガルチギモドとして 1000 mg 投与する試験計画であったが、1802 試験及び 1902 試験では 2 つの製剤が用いられ、エフガルチギモドとして 1006.5 mg（エフガルチギモド濃度が [redacted] mg/mL の製剤を用いて [redacted] mL）又は 1008 mg（エフガルチギモド濃度が 180 mg/mL の製剤を用いて 5.6 mL）のいずれかが投与された。また、1907 試験ではエフガルチギモドとして 1006.5 mg、2001 試験及び 2002 試験では 1008 mg が投与された。本項では試験計画及び報告書の記載に従って 1000 mg と記載した。

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

2.5.1.6　規制当局による助言等の経緯

1802 試験及び 1902 試験開始前、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した。

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

また、2024 年 3 月 21 日に、エフガルチギモド PH20 SC は CIDP に対する希少疾病用医薬品として指定を受けている。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

エフガルチギモド PH20 SC の生物学的分析データの概要を 2.7.1 に示した。

血清中エフガルチギモド濃度の分析法は、関連するガイドラインに従ってバリデーションし、ガイドラインに規定されている全ての基準を満たした（2.7.1.1.3.1）。

エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用を評価するために、総 IgG の変化をバリデーションされた方法を用いて評価した（2.7.1.1.3.2）。

エフガルチギモド及び rHuPH20 の免疫原性を、ベースライン及び投与後に採取したサンプルに基づき評価した。ADA 陽性が確認されたサンプルは、タイトレーションアッセイで評価し、さらに中和活性を分析した（中和抗体アッセイ）。

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体が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及ぼす影響を評価した（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI、ARGX-113-9303-ISI addendum-NAb）。免疫原性の分析法は関連するガイドラインに従ってバリデーションし、ガイドラインに規定されている全ての基準を満たした（2.7.1.1.3.3）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性を CIDP 被験者［1802 試験及び 1902 試験（生物学的分析データのカットオフ日である 2023 年 4 月 14 日まで）］を対象として評価した。さらに、エフガルチギモド PH20 SC の健康被験者を対象とした試験（1901 試験及び 1907 試験）及び gMG 患者を対象とした試験（2001 試験及び 2002 試験）から得られた薬物動態、薬力学的作用及び免疫原性の結果は、本申請を支持するものである。母集団薬物動態及び母集団 PK/PD モデルは、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の臨床開発の裏づけに用いた。

2.5.3.1　エフガルチギモド PH20 SC の薬物動態

エフガルチギモドの薬物動態は線形であり、用量や投与時間に依存せず、蓄積はごくわずかである。

CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したとき、C_{trough} は経時的に安定しており、蓄積性は限定的であることが確認された（2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.1.2）。

エフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与したときのエフガルチギモドの薬物動態プロファイルは、対象集団（健康被験者、gMG 被験者及び CIDP 被験者）間で類似している。さらに、健康被験者及び gMG 被験者での最終薬物動態モデルのパラメータ推定値と、CIDP 被験者での最終薬物動態モデルのパラメータ推定値を比較したところ、CL、V1 及び V2/V3 の値はモデル間で同様であった（パラメータ推定値の差は 5%未満）（2.7.2.3.5）。

2.5.3.2　エフガルチギモド PH20 SC の薬力学的作用

作用機序と一致して、エフガルチギモド PH20 SC は総 IgG を減少させた。

エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与により、総 IgG は最初の 4 週間で速やかに減少した。週 1 回の連続投与により、総 IgG の平均変化率（標準誤差）は治療期間を通して維持され、1802 試験のステージ A の Week 4 からステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群）の終わりまで−66.8%（1.90）～−71.6%（1.24）の範囲であった。1802 試験のステージ B でプラセボ群に割り付けられた被験者では、総 IgG は Week 8 までにベースライン（ベースラインと比較して約 10%の減少）に戻った（2.7.2.2.2.1.1）。

血清中総 IgG 減少の経時推移と大きさは、試験間及び対象集団間で一貫していた。また、健康被験者及び gMG 被験者での最終薬物動態／総 IgG モデルのパラメータ推定値と、CIDP 被験者での最終薬物動態／総 IgG モデルのパラメータ推定値を比較したところ、50%効果濃度（EC_{50}）及び分解速度（k_{out}）はモデル間で同様であった（2.7.2.3.5）。

2.5.3.3　用量設定

CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の推奨用量は、1000 mg の週 1 回投与である。

本疾患で IgG 自己抗体が重要な役割を果たしていることを示唆するエビデンスは増えつつある（2.5.1.1）。したがって、1802 試験のエフガルチギモド PH20 SC の用量及び投与レジメンは、最大に近い薬力学的作用（すなわち、病原性 IgG の減少）を達成し、維持することを目標に選択された。エフガルチギモド PH20 SC を 1000 mg の用量で週 1 回連続投与するレジメンは、病原性 IgG を一貫して減少させるために適用した。1802 試験の結果、健康被験者及び gMG 患者と同様な総 IgG 減少が CIDP 患者で認められ、目標とする最大に近い薬力学的作用が得られることが確認された（2.7.2.3.2）。総 IgG の速やかで一貫した持続的な減少は、CIDP 被験者に対する好ましい臨床的効果と、良好な安全性及び忍容性プロファイルと共に認められた（2.5.3.2、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR）。

したがって、CIDP 患者には、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回連続投与し、総 IgG の減少を最大にするレジメンが適切であると考えられる。

2.5.3.4　内因性要因

内因性要因（体重、年齢、性別、人種及び民族）、並びに腎機能検査値及び肝機能検査値は、CIDP を対象とした母集団薬物動態／総 IgG モデル解析の一部として評価した（5.3.3.5, Population PK/PD report 21 024.CIDPPKPD、2.7.2.3.7）。

2.5.3.4.1　体重

体重がエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす影響は小さく、臨床的に意味のあるものではないと考えられる（2.7.2.3.7.1）。

2.5.3.4.2　年齢

健康被験者及び gMG 被験者を対象とした母集団薬物動態／総 IgG 解析でエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす年齢の影響を評価した結果、いずれのモデルパラメータにも年齢の影響は認められなかった（gMG SC CTD 5.3.3.5, Population PK/PD report 20 058）。これにより、CIDP 患者についても薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす年齢の影響はないと想定された（2.7.2.3.7.2）。

2.5.3.4.3　出生時の性別

性別がエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす影響は限定的であり、臨床的に意味のあるものではなかった（2.7.2.3.7.3）。

2.5.3.4.4　人種及び民族

エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす人種及び民族の影響は、母集団 PK/PD 解析で評価した。人種及び民族は、最終母集団 PK/PD モデルのいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.7.4）。

2.5.3.4.5　腎機能障害

エフガルチギモドの分子量は約 54 kDa で、腎臓で濾過される境界線上に位置する。エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす腎機能マーカーとしての eGFR の影響を評価するため、母集団解析での共変量解析を行った。母集団薬物動態モデルでは、腎機能（eGFR）の低下に伴って、統計学的に有意な CL の減少が確認され、結果として薬物曝露が増加した（2.7.2.3.7.5）。

eGFR 値のカテゴリー別の評価では、1802 試験に参加した軽度の腎機能障害（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73m^2）を有する CIDP 被験者では、正常な腎機能（eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2）を有する被験者と比較して、定常状態での血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）が 21%（90%信頼区間：+13%, +30%）高かった（2.7.2.3.7.5）。ベースラインでの軽度腎機能障害は、エフガルチギモドの全般的な安全性プロファイルには影響を及ぼさなかった（2.7.4.5.1.5.2）。

中等度腎機能障害（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73m^2）がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響を CIDP 被験者で評価するための十分なデータは得られなかった（N=2）。高度腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73m^2）を有する被験者は 1802 試験には登録されなかった（2.7.2.3.7.5）。

2.5.5.5.1 腎機能障害も参照のこと。

2.5.3.4.6　肝機能障害

肝機能障害を有する CIDP 患者は、治験実施計画書の選択／除外基準では登録可能であったが、実際の登録はなかった。したがって、肝機能障害患者の臨床試験データは得られてい

ない。エフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす肝機能障害の影響は検討していないが、影響を及ぼす可能性は低い（2.7.2.3.7.6）。

2.5.5.5.1 肝機能障害も参照のこと。

2.5.3.5　薬物相互作用

2.5.3.5.1　前治療薬又は併用薬がエフガルチギモドの薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響

rHuPH20 がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響は限定的であり、総 IgG の減少に及ぼす rHuPH20 の影響は認められなかった（gMG SC CTD 2.7.2.3.9.1）。

抗体医薬品や免疫グロブリンがエフガルチギモドの薬物動態又は薬力学的作用に影響することはないと考えられる（2.7.2.3.8.1）。

IVIg がエフガルチギモドの薬物動態に及ぼす影響は、ヒト FcRn トランスジェニックマウスに同時投与した後及び時期をずらして投与した後に評価した。IVIg はエフガルチギモドの薬物動態プロファイルに影響を及ぼさなかった（gMG SC CTD 2.6.2.5）。

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

エフガルチギモドは、ヒト FcRn に結合する薬剤（免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体、IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼす可能性がある。エフガルチギモドはその作用機序を踏まえると、IVIg を含む治療用 IgG の消失に影響を及ぼすと考えられる（2.7.2.3.8.2）。

gMG IV CTD に記載したように、抗体医薬品をエフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 2 週間後以降に投与する場合には、抗体医薬品及び免疫グロブリンの薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に重要な影響は与えないと考えられる（2.7.2.3.8.2）。

2.5.5.5.3 も参照のこと。

2.5.3.6　日本人での薬物動態及び薬力学的作用

CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときの薬物動態及び薬力学的作用に、日本人と外国人とで臨床的に意味のある差はないことが確認された。定常状態でのエフガルチギモドの薬物曝露及び総 IgG 減少は外国人被験者に比べて日本人被験者でやや大きいことが示されたが、これは少なくとも部分的には、日本人の CIDP 被験者で体重が低かったことと、体重に依存した CL の低下により説明することができる。個々の日本人 CIDP 被験者の C_{trough} 値及び総 IgG 減少率は、外国人 CIDP 被験者の各パラメータの範囲内であった（2.7.2.3.9）。これらの結果は、母集団 PK/PD 解析で、CIDP 患者において人種及び民族に関連する有意な共変量効果が確認されなかったこと（2.7.2.3.7.4）と整合していた。したがって、用法用量の設定根拠を含め、国際共同 1802 試験及び 1902 試験で得られた結果は日本人に対しても適用可能と判断した。

2.5.3.7　免疫原性

利用可能なデータに基づくと、エフガルチギモドに対する ADA／中和抗体及び rHuPH20 に対する抗体／中和抗体は、エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与後の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

免疫原性の評価結果の概要を 2.7.2.4.1 に示した。エフガルチギモド PH20 SC の免疫学的データ全体を ISI（5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI、ARGX-113-9303-ISI addendum-NAb）に示した。

2.5.5.5.1 免疫原性も参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

エフガルチギモド PH20 SC は、標的を絞った新規の作用機序を有する新たな治療選択肢を CIDP 患者に提供する。CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の臨床的有効性は、2 つの臨床試験により裏づけられた。ピボタル試験である 1802 試験ではエフガルチギモド PH20 SC の有効性が示され、非盲検継続投与試験である 1902 試験では、1802 試験で認められた臨床的改善が、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与により維持されていることが示された。

- 1802 試験は、322 名の被験者を対象とした、これまでに実施された CIDP 患者の臨床試験の中で最大の前向き試験である。

  本試験では、エフガルチギモド PH20 SC がプラセボと比較して臨床的悪化（再発）の発現率を有意に減少させることが示され、ハザード比（HR）は 0.39、対応する両側 95%信頼区間は 0.253～0.614、両側 p 値は 0.000039 であった。HR 0.39 は、再発のリスクを 61%減少させることに相当する。この結果は CIDP に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を示す強固なエビデンスとなる。

  アンメットメディカルニーズの高いこの希少疾患では、良好にコントロールされた単一の国際共同試験で、統計学的に有意で臨床的に意義のある有効性の結果が得られたことは、幅広い CIDP 患者集団に対する有効性を裏づける十分なエビデンスの基準を満たし、エフガルチギモド PH20 SC が CIDP 患者の新たな治療選択肢となりうることを支持するものである（FDA, 2023）。
- 実施中の非盲検継続投与試験である 1902 試験は、1802 試験のステージ B からエフガルチギモド PH20 SC の投与を継続した被験者及びステージ B でプラセボ投与を受けた後にエフガルチギモド PH20 SC の投与を再開した被験者を対象に、エフガルチギモド PH20 SC の長期有効性を評価する。

主要評価項目及び副次評価項目を評価するために使用した有効性の評価指標及び閾値は、疾患の状態を評価するために確立され、受け入れられている指標である（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 9.5.3、5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 9.5.3）。特に、調整 INCAT スコアは他の臨床試験でも広く使用されており、CIDP 患者の障害の評価基準としてバリデーションされ、受け入れられている基準である（van Schaik, 2016; van Schaik, 2018; Hughes, 2008; Cornblath, 2018; Léger, 2013; Cornblath, 2022; Hughes, 2018; Nobile-Orazio, 2020）。1802 試験及び 1902 試験では、調整 INCAT スコアを主たる有効性評価項目とし、1 点の変化を臨床的に意味がある改善又は悪化の基準としているが、これは公表データ及び他の CIDP

の臨床試験と合致している（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021; van Schaik, 2018; Hughes, 2008; Cornblath, 2018; Léger, 2013）。

CIDP 患者を対象とした臨床試験で使用した他の臨床的有効性指標（I-RODS、平均握力など）の臨床的改善及び臨床的悪化の定義（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 5）は、CIDP 患者の診断と治療に関する EAN/PNS ガイドライン（Van den Bergh, 2010; Van den Bergh, 2021）の定義と合致している。

2.5.4.1　ピボタル 1802 試験

1802 試験は、世界中の CIDP 患者集団を反映可能な被験者集団を登録した。本試験のステージ A では高いレスポンダーの割合が認められ、エフガルチギモド PH20 SC が速やかに臨床的に意味のある改善をもたらすことが示された。本試験のステージ B においても反応は維持され、主要評価項目は高い統計学的有意性と臨床的意義をもって達成された。

2.5.4.1.1　試験デザイン

本試験は、非盲検のステージ A と、ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージ B の 2 つの治療期で実施した（図 2.5-1）。ステージ A ではエフガルチギモド PH20 SC の臨床的な効果を評価し、ステージ B ではエフガルチギモド PH20 SC の有効性を主要評価項目で示した。

CIDP の診断は困難であり、誤診も多いため（2.5.1.1）、参加被験者の CIDP の診断を確実にするために、独立した CIDP 確認委員会による診断のバリデーションを行った。

試験治療の期間中は、エフガルチギモド PH20 SC 以外に CIDP の治療薬を使用することは不可とした。IVIg、SCIg 又は副腎皮質ステロイドの投与を受けていた被験者は run-in 期間に入り、その治療を中止した。Run-in 期間中に ECMD が見られた被験者はステージ A に移行した。この run-in 期間の実施により、疾患活動性（臨床的悪化）が見られた被験者のみがステージ A に参加できることが確実となった。未治療の被験者［CIDP に対する治療歴がない、又はスクリーニングの 6 ヵ月以上前に CIDP 治療（副腎皮質ステロイド又は IVIg/SCIg）を中止した被験者と定義］は、臨床的悪化を示す最近のエビデンスがあれば、ステージ A に直接参加することができた。

被験者はステージ A に参加する時点で臨床症状が悪化しているため、全ての被験者がエフガルチギモド PH20 SC による実薬投与を受けた。ステージ A をプラセボ対照で行うことは倫理的ではないと考えられた（さらなる臨床的悪化を避けるため）。ステージ A では、非盲検でエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回、最長 12 週間投与した（ECI の確認のため、1 週間の延長を可とした。ECI の定義については 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 5 を参照）。最小の投与回数は 4 回とした。ステージ A の期間中に連続する 2 回の来院で ECI が確認された被験者は、直ちにランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージ B に移行した。12 週間のステージ A の期間中に ECI が確認されなかった被験者は、試験から脱落した。

ステージ B では、ランダム化治療中止のデザインが選択され、プラセボと比較して臨床的意義のある効果を検出するために十分なサンプルサイズを持つように設計された。プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC のイベント（再発：調整 INCAT スコアの 1 点以上の増加）の発現率を 0.50（すなわち HR が 0.50）とする仮説に基づき、事前に規定した片側

0.025 の有意水準で 90%の検出力を得るためには 88 件のイベントが必要であった（log-rank 検定を使用）。ステージ B の開始時、被験者はエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回投与する群とプラセボを週 1 回投与する群のいずれかに 1:1 の比率でランダム化された。

ステージ B でのランダム化は、ステージ A での調整 INCAT スコア（調整 INCAT スコアに変化なし、又は 1 点以上減少）及び CIDP 治療歴（未治療、スクリーニング前 6 ヵ月以内の副腎皮質ステロイド治療歴、スクリーニング前 6 ヵ月以内の IVIg 又は SCIg 治療歴）により層別化された。

試験期間は最長 80 週間であり、治験薬投与期間は最長 61 週間であった。

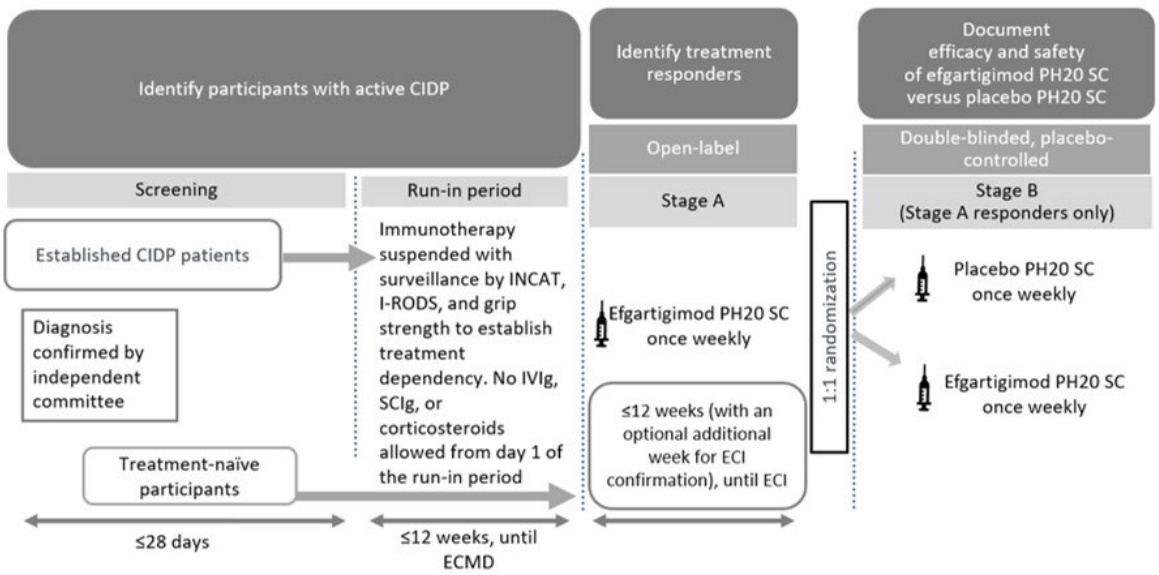
本試験の主要目的は、ステージ B で臨床的悪化（再発）のエビデンスが初めて認められるまでの時間に基づいて、プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の有効性を判定することであった（臨床的悪化の定義は 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 5 を参照）。

ステージ B で臨床的悪化（再発）が認められた被験者、及び臨床的悪化を認めることなく Week 48 を完了した被験者は試験を中止し、非盲検継続投与 1902 試験に移行してエフガルチギモド PH20 SC の投与を継続することができた。

本試験の主解析は、ステージ B で 88 件のイベント（再発）が認められた時点で行う計画であり、その時点で試験は中止された。この時点で run-in 期間、ステージ A 又はステージ B を実施中の適格な被験者は、非盲検継続投与 1902 試験に移行する機会が与えられた。1802 試験が完了した時点で、90 件のイベントが発現していた（2 件のイベントは、88 件目のイベントが発現した後、最後の被験者の最終来院までに発現した）。

試験デザインに関する更なる説明は 2.7.3.1.3 を参照のこと。

図 2.5-1　1802 試験の試験デザイン



CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ECI=evidence of clinical improvement; ECMD=evidence of clinically meaningful deterioration; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IMP=investigational medicinal product; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; IVIg=intravenous

immunoglobulin; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
Note: IMP administration in Stage B was up to 48 weeks.

2.5.4.1.2　試験対象集団の選択

1802 試験では、世界中の CIDP 患者を反映可能な被験者集団を世界各地［北米、アジア、欧州、及びその他の地域（ROW）］で広く登録し、確定診断された（独立した CIDP 確認委員会が各被験者の診断を確認）、幅広い重症度の疾患活動性を有する CIDP 患者を対象とした。

1802 試験には、未治療の被験者（CIDP の治療歴がない、又はスクリーニングの 6 ヵ月以上前に CIDP の治療を中止した被験者）と、免疫グロブリン（IVIg/SCIg）や副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者を登録した。被験者集団は、CIDP の他の臨床試験と同様であり、一般的な CIDP 患者集団と一致していた（2.7.3.2.1.1）。

1802 試験のステージ A には、計 322 名の被験者が登録され、治験薬の投与を受けた（36 名はステージ A に直接参加、286 名は run-in 期間を経て参加）。ステージ B には、221 名がランダム化され、治験薬の投与を受けた（エフガルチギモド PH20 SC：111 名、プラセボ：110 名）（2.7.3.2.1.1）。

ステージ A の被験者の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 56.0 歳（20, 82）であった。ステージ A の被験者の大半は男性（64.6%）で白人（65.5%）であり、89 名（27.6%）はアジア人であった。ステージ A の被験者の CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 2.8 年（0, 46）であった。ステージ A の被験者の約半数（51.2%）は、登録前直近の CIDP 前治療として IVIg 又は SCIg による治療を受けており、63 名（19.6%）は登録前直近の CIDP 前治療として副腎皮質ステロイドによる治療を受けており、94 名（29.2%）は登録前 6 ヵ月以上 CIDP の治療を受けていなかった。

ステージ B の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、2 投与群間で均衡が取れていた。ステージ B の被験者集団のベースラインの疾患特性は、ステージ A の被験者集団とほぼ同様であったが、以下の違いが認められた。

- CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は、ステージ A［2.8 年（0, 46）］に比べて、ステージ B［エフガルチギモド PH20 SC 群：2.1 年（0, 22）、プラセボ群：2.2 年（0, 29）］で短かった。
- IVIg 又は SCIg による CIDP 治療歴のある被験者の割合は、ステージ A（51.2%）に比べてステージ B（エフガルチギモド PH20 SC 群 44.1%、プラセボ群 42.7%）で低かった。これは、IVIg による治療歴のある被験者では中止した被験者の割合が比較的高かったことによる（2.5.4.1.3）。その結果、副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者及び未治療の被験者の割合は、ステージ A に比べてステージ B で高かった（2.7.3.2.1.1）。IVIg/SCIg による治療歴のある部分集団で治験薬の投与中止が多かったのは、この部分集団で CIDP の前治療への依存度がより高いこと、また、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC 投与を開始する前の run-in 期間中、治験実施計画書の規定により必須であった IVIg/SCIg 中止後の臨床症状の悪化がより急速であったことを反映している可能性がある（5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 12）。

ステージ B で 88 件目の臨床的悪化のイベントが発現した時点で、エフガルチギモド PH20 SC 群では 64 名（57.7%）が 48 週間の治験薬投与を完了、又はイベントを発現していて、35 名（31.5%）がステージ B を実施中で、12 名（10.8%）がステージ B の途中で試験から脱落していた。プラセボ群では、74 名（67.3%）が 48 週間の治験薬投与を完了、又はイベントを発現していて、26 名（23.6%）がステージ B を実施中で、10 名（9.1%）がステージ B の途中で試験から脱落していた。また、ステージ B で 88 件目の臨床的悪化のイベントが発現した時点で、7 名（2.3%）が run-in 期間、22 名（6.8%）がステージ A をそれぞれ実施中であり、これらの被験者は 1902 試験に移行した（2.7.3.2.1.1）。

1802 試験のステージ A 及びステージ B での治験薬のコンプライアンス率は高かった（治験薬の投与期間、投与回数及び治験薬コンプライアンスについては 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 10.6 参照）。

2.5.4.1.3　非盲検エフガルチギモド PH20 SC のステージ A

ステージ A では、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与に対する反応が多くの被験者で認められ、臨床的に意味のある改善が速やかに発現した（2.7.3.2.1.2.1）。

- エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与後に、214 名（66.5%、95%信頼区間：61.0, 71.6）の被験者で ECI が確認された（ECI レスポンダー）。
- 初めて ECI が確認されるまでの時間の中央値（95%信頼区間）は 43.0 日（31.0, 51.0）であり、最短の ECI 達成可能時点である Week 4 で、40%近い被験者で ECI が確認された（図 2.5-2、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 11.1.2.1）。いずれかの有効性パラメータ（調整 INCAT、I-RODS、又は平均握力）で臨床的に意味のある改善が初めて認められるまでの時間の推定値（95%信頼区間）は、25%の被験者で 9.0 日（8.0, 9.0）であった。

CIDP を対象とした試験間でのデータ比較は困難であるものの、本試験のステージ A における高いレスポンダーの割合は、新薬承認の裏づけとなった臨床試験を含む過去の IVIg 及び SCIg の試験と同様であった（van Schaik, 2018; Hughes, 2008; Cornblath, 2022; Léger, 2013）（2.5.4.5 参照）。

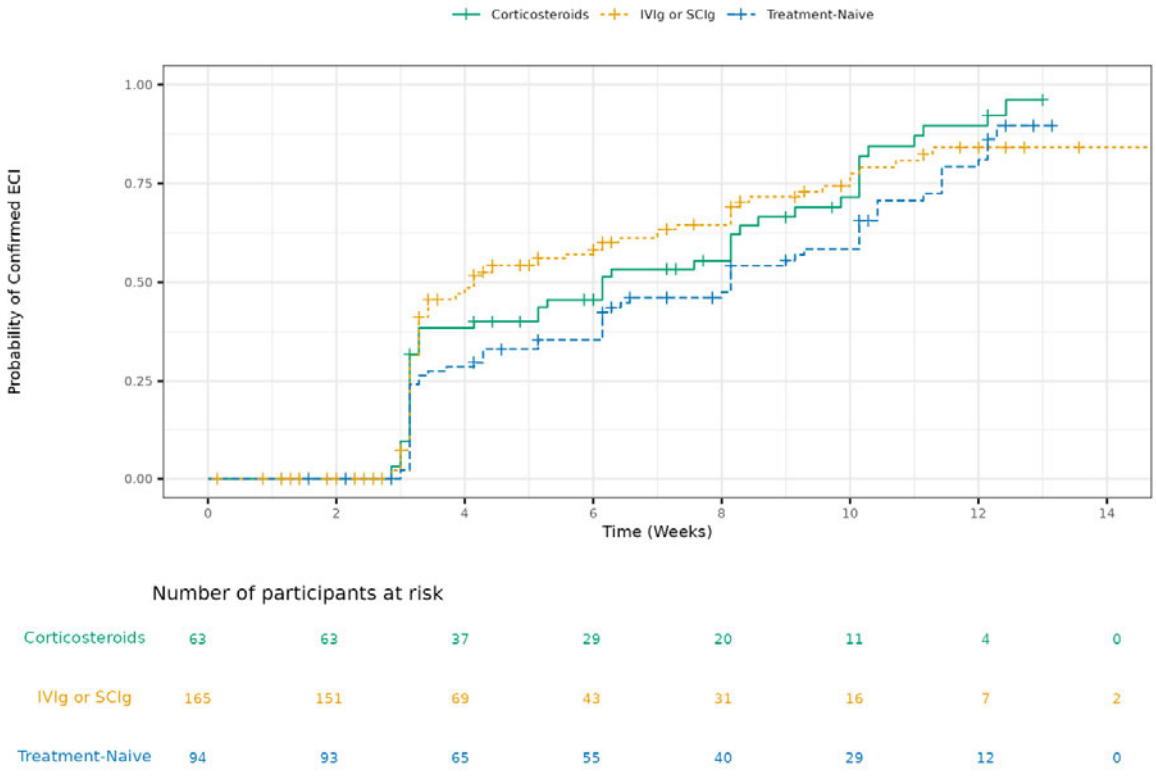
何らかの理由で早期に治験薬の投与を中止した被験者（ステージ B で 88 件目のイベントが発現して試験が中止されたために脱落した被験者を含む）は、ステージ A の主解析ではノンレスポンダーとみなした。ステージ B で 88 件目のイベントが発現して試験が中止された時点でステージ A を実施中であった（すなわちエフガルチギモド PH20 SC に反応を示すことができる前であった）被験者を全て除外する解析を、事前に規定した感度分析として実施したところ、エフガルチギモド PH20 SC に対する ECI レスポンダーの割合は高くなった（70.4%、95%信頼区間：64.9, 75.5）。

CIDP の治療歴に関わらず、大半の被験者でエフガルチギモド PH20 SC に対する反応が見られ、副腎皮質ステロイドによる治療歴のある部分集団、IVIg/SCIg による治療歴のある部分集団及び未治療の部分集団で、それぞれ 49 名（77.8%）、97 名（58.8%）及び 68 名（72.3%）の被験者で ECI が確認された。IVIg/SCIg による治療歴のある部分集団で ECI レスポンダーの割合が低かったのは、最短の ECI 達成可能時点である Week 4 までに治験薬の投与を中止した被験者が多かったためである［IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団では 66 名（40.0%）が

ステージ A の治験薬投与を中止した（run-in 期間中に IVIg 又は SCIg を中止し、臨床的に意味のある悪化のエビデンスを示した後）のに対し、副腎皮質ステロイド治療歴のある部分集団では 12 名（19.0%）、未治療の部分集団では 15 名（16.0%）がステージ A で治験薬投与を中止した]。IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団での治験薬の投与中止の主な理由（10%超）は、有効性の欠如［21 名（12.7%）］及び有害事象［18 名（10.9%）］であった。全体として、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止に至った有害事象で最も多かったのは、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［15 名（4.7%）］であった。IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団で治験薬の投与を中止した被験者が多かったのは、この部分集団で CIDP の前治療への依存度が高いこと、また、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC の投与を開始する前の run-in 期間中、治験実施計画書の規定により必須であった IVIg/SCIg 中止後の臨床症状の悪化がより急速であったことを反映している可能性がある。IVIg 又は SCIg による前治療を中止し、臨床症状が悪化した被験者は、ステージ A でエフガルチギモド PH20 SC による最大の総 IgG 減少及び有効性が得られる前に、エフガルチギモド PH20 SC の投与を早期に中止した（2.7.3.2.1.2.1、5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 9.1、10.1、12）。

ECI が確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 解析では、ECI を示す前に試験を中止した被験者は中止時にデータ打ち切りとなる。Kaplan-Meier 解析では、ECI の確率は CIDP 治療歴別の部分集団間で経時的に同様であった（図 2.5-2）。

図 2.5-2　1802 試験ステージ A：初めて ECI が確認されるまでの時間の Kaplan-Meier プロットースクリーニング時の CIDP 前治療別（SAF-A）（ステージ A の副次評価項目の部分集団解析）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.2.2

aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECI=evidence of clinical improvement; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; IVIg=intravenous immunoglobulin; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAF-A=Stage A safety analysis set; SC=subcutaneous(ly); SCIg=subcutaneous immunoglobulin
Notes: Week 4 was the earliest time point the ECI criteria could be met. Participants who completed Stage A without confirmed ECI or discontinued treatment in Stage A were censored at the date of the last available aINCAT, I-RODS, or mean grip strength assessment.

全ての副次評価項目の結果は、ステージAの主要評価項目を支持するものであり、評価された全てのパラメータで改善が認められた（2.7.3.2.1.2.1）。調整 INCAT、I-RODS、平均握力及び MRC 合計スコアの改善は、EAN/PNS 基準 2021（Van den Bergh, 2021）に基づき臨床的に意味があると考えられた。

2.5.4.1.4　ランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージ B

2.5.4.1.4.1　主要評価項目（ステージ B）

主要評価項目は高い統計学的有意性と臨床的意義をもって達成された（2.7.3.2.1.2.2）。エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者では治療反応が維持され、再発のない期間がプラセボ群の被験者より長かった。

試験終了時までに、90 名の被験者に臨床的悪化（再発）が認められ、その内訳はエフガルチギモド PH20 SC 群で 31 名（27.9%）、プラセボ群で 59 名（53.6%）であった。その結果、ステージ B でのプラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の HR は 0.394（95%信頼区間：0.253, 0.614）（p=0.000039）であり、エフガルチギモド PH20 SC は臨床的悪化（再発）の発現率を有意に 61%減少させた。この結果は、CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を示す強固なエビデンスとなる。また、エフガルチギモド PH20 SC の効果は臨床的にも意義が高いものである。

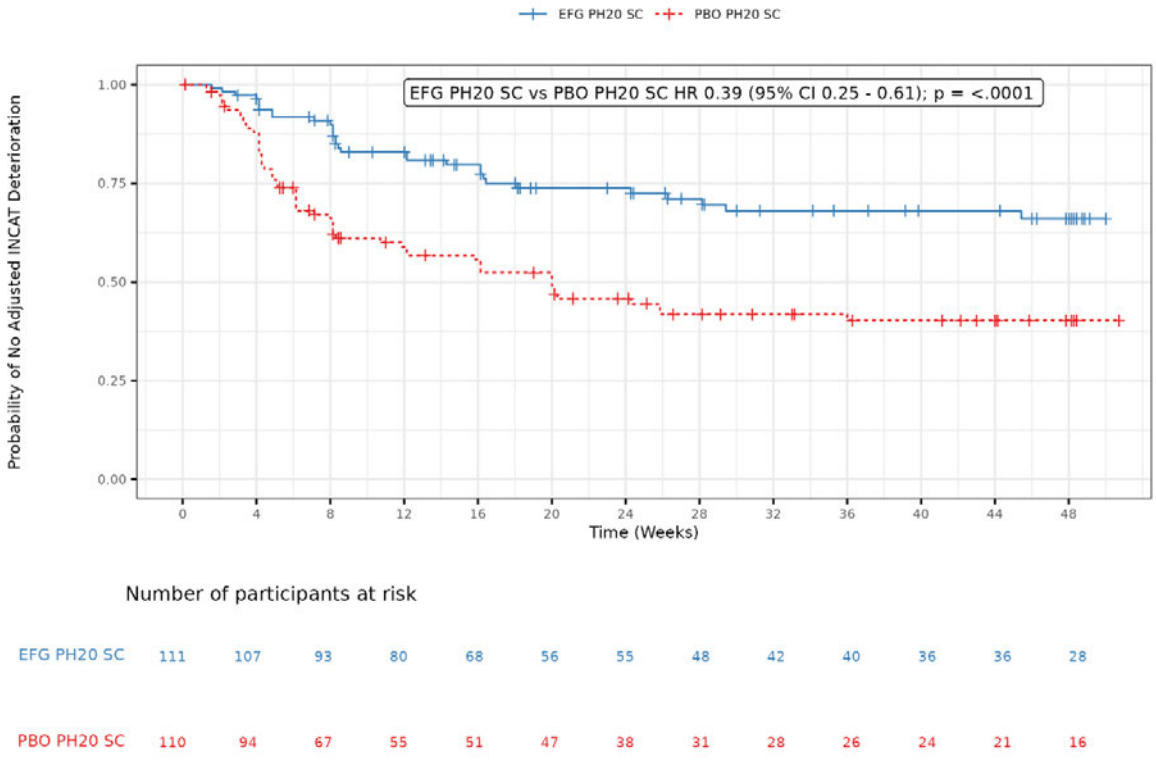
臨床的悪化までの時間の Kaplan-Meier 解析により、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者では、プラセボ群の被験者に比べて臨床的悪化の確率が低いことが示された（図 2.5-3）。Week 24 での臨床的悪化の割合の推定値（95%信頼区間）は、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ 26.2%（18.6, 36.2）及び 54.3%（44.8, 64.4）であり、Week 48 ではそれぞれ 34.0%（24.9, 45.2）及び 59.8%（50.0, 69.9）であった。

主要評価項目の定義は、FDA からのフィードバックに基づき、調整 INCAT スコアの臨床的悪化のみに基づくこととし、「理由を問わない治験薬投与の早期中止」を含める当初の計画を変更した。また、FDA の推奨により、ICH E9（R1）estimand のフレームワークを用いて、中間事象について様々な想定で主解析の頑健性を評価するための感度分析を含めた。その結果は、主要評価項目と一致し、主要評価項目の頑健性が支持された（2.7.3.1.3、2.7.3.2.1.2.2）。

エフガルチギモド PH20 SC は、被験者の CIDP 治療歴に関わらず有効であった。CIDP 治療歴別にみると、試験参加時に副腎皮質ステロイドによる治療を受けていた被験者の HR（95%信頼区間）は 0.29（0.11, 0.81）、IVIg/SCIg による治療を受けていた被験者の HR は 0.30（0.15, 0.57）、未治療の被験者の HR は 0.72（0.34, 1.53）であった。CIDP 治療歴別の全ての部分集団で、臨床的悪化の発現割合はプラセボ群に比べてエフガルチギモド PH20 SC 群で低かった。臨床的悪化の発現割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群の CIDP 治療歴別の全

ての部分集団で同様であったが、HR は未治療の部分集団で高かった。これは、未治療の部分集団では、プラセボ群の臨床的悪化の発現割合が他の部分集団と比べて低かったことによる（未治療の部分集団では、臨床的悪化の割合はエフガルチギモド PH20 SC 群で 30.8%、プラセボ群で 41.0%であった；2.7.3.2.1.2.2、2.7.3.3.3.1）。

図 2.5-3　1802 試験ステージ B：臨床的悪化が認められるまでの時間の Kaplan-Meier プロット（mITT 解析集団）（ステージ B の主要評価項目）



Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 14.2.5.4.1
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod coformulated with rHuPH20 for subcutaneous administration; IMP=investigational medicinal product; mITT=modified intent-to-treat; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20
Notes: The time to clinical deterioration is defined as the time in days from the first IMP administration in Stage B to the first occurrence of either を: an increase in aINCAT score of 1 point compared with Stage B baseline if confirmed at the next visit or an increase in aINCAT score of ≥2 points compared with Stage B baseline. Stage B baseline corresponds to the last available value before the first IMP administration in Stage B. Participants who completed Stage B or withdrew from the study during Stage B before the first onset of clinical deterioration were censored at the date of the last available aINCAT assessment.

ほとんどの部分集団で、エフガルチギモド PH20 SC の効果は一貫しており、全体集団と同様であった。地域別の北米及び ROW の部分集団では被験者数が少なかった（それぞれ N=31 及び N=47）ために、信頼区間が広く、明確な結果ではなかったが、他の地域と重なりが見られた。国際的な診療ガイドライン（Van den Bergh, 2021）に基づくと、地域間での相違は考えにくい。また、これらの地域に関連する人口統計学的因子（民族、体重及び BMI を含む）については点推定値に一貫性が見られた。さらに、ステージ A での高い ECI レスポンダーの割合は、全ての地域で見られた。したがって、この結果は被験者数が少ないこと

と統計的なばらつきによるもので、真の地域の要因によるものではないと考えられた（2.7.3.3.3.2）。

2.5.4.1.4.2　副次評価項目（ステージ B）

副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持するものであり、調整 INCAT、I-RODS 及び平均握力を含む CIDP で認知されている評価指標で一貫した臨床的ベネフィットを示した（2.7.3.2.1.2.2）。

CIDP の疾患進行（I-RODS）までの時間

CIDP の疾患進行までの時間［二重盲検治験薬の初回投与を起点として、I-RODS スコアがステージ B ベースラインと比べて初めて 4 点（パーセンタイル計算）以上減少するまでの時間と定義］について、プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC の HR は 0.537（95%信頼区間：0.354, 0.814、名目上の p 値=0.0034）であり、CIDP の疾患進行の発現率はエフガルチギモド PH20 SC 群でプラセボ群より低かった。CIDP の疾患進行のイベントは、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群でそれぞれ 40 名（36.0%）及び 57 名（51.8%）に報告された。

CIDP の疾患進行までの時間の Kaplan-Meier 解析により、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者は、プラセボ群の被験者に比べて臨床的悪化の確率がいずれの時点でも低いことが示された。

機能改善（I-RODS）

機能改善（ステージ B の期間中に少なくとも 1 回、I-RODS スコアがベースラインと比較して 4 点以上増加した被験者と定義）について、プラセボと比較したエフガルチギモド PH20 SC のオッズ比（95%信頼区間）は 1.441（0.814, 2.567）（名目上の p 値=0.2294）であった。エフガルチギモド PH20 SC 群では、機能改善が見られた被験者の割合がプラセボ群に比べて数値的に高かった［エフガルチギモド PH20 SC 群 50 名（45.0%）、プラセボ群 40 名（36.4%）］。

ステージ B 中の運動機能（調整 INCAT）、筋力（平均握力）及び疾患関連障害（I-RODS）

調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力のステージ B ベースラインからの変化量を表 2.5-3 に示す。これら全ての評価項目は、エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者ではステージ B ベースラインからステージ B 最終評価時点まで安定していたのに対し、プラセボ群の被験者では、ステージ B 最終評価時点でステージ B ベースラインより悪化していた。

表 2.5-3　調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力のステージ B ベースラインからステージ B 最終評価時点までの変化量（mITT 解析集団）（ステージ B の副次評価項目）

	Efgartigimod PH20 SC (N=111)	**Placebo (N=110)**
aINCAT score Mean (SD)	(n=111) 0.1 (1.08)	(n=109) 0.9 (1.98)
I-RODS score Mean (SD)	(n=111) 0.8 (12.33)	(n=108) −7.0 (19.10)
Mean grip strength – dominant hand (kPa) Mean (SD)	(n=111) 2.1 (13.29)	(n=109) −8.2 (20.69)
Mean grip strength – nondominant hand (kPa) Mean (SD)	(n=111) 2.0 (17.33)	(n=109) −6.9 (21.30)

Source: Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Table 32.
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; CSR=clinical study report; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; I-RODS=Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; N=number of participants per treatment arm in the mITT analysis set; n=number of participants with data; mITT=modified intent-to-treat; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)
Notes: Stage B baseline corresponds to the last available value before the first IMP administration in Stage B. The last assessment was defined as the last nonmissing postbaseline value in Stage B, including unscheduled assessments. Recommended minimal clinically important differences from the 2021 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline criteria are: aINCAT decrease of ≥1 point; I-RODS (centile) increase ≥4 points; grip strength increase ≥8 to 14 kPa.

2.5.4.2　非盲検継続投与 1902 試験（中間解析 1）

実施中の非盲検継続投与 1902 試験は、エフガルチギモド PH20 SC による長期投与の安全性及び有効性を評価する試験であり、エフガルチギモド PH20 SC の投与を継続した被験者［すなわち、1802 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群から移行した被験者（1802 Stage B EFG PH20 SC グループ）］と、1802 試験のステージ B でプラセボを投与された後にエフガルチギモド PH20 SC の投与を再開した被験者（1802 Stage B PBO グループ）が含まれる。

1802 試験に参加し、1902 試験の適格性を満たす 228 名の被験者のうち 226 名（99.1%）が 1902 試験に移行した。さらに、3 名の不適格な被験者（ステージ B で臨床的悪化を示さなかった）が登録され、計 229 名が 1902 試験に参加した。1902 試験では、これら 229 名の被験者のうち 228 名にエフガルチギモド PH20 SC が少なくとも 1 回投与された。

臨床データのカットオフ日（2023 年 6 月 15 日）の時点で試験を継続していた被験者の割合は高かった［196 名（86.0%）］。3 名（1.3%）の被験者は試験を完了し、29 名（12.7%）の被験者は試験から脱落していた（2.7.3.2.2.1）。

エフガルチギモド PH20 SC の投与レジメンに対する被験者のコンプライアンス率は高かった（治験薬の投与期間、投与回数及び治験薬コンプライアンスについては 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 10.6 参照）。

投与期間の平均値（標準偏差）は、1802 Stage B EFG PH20 SC グループ［29.07 週間（27.283）］に比べて 1802 Stage B PBO グループ［37.30 週間（33.844）］で長かった（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 10.6.1）。これは 1802 Stage B PBO グループの被験者が 1802 Stage B EFG PH20 SC グループの被験者に比べて早期に 1802 試験から脱落したためである［ステージ B での再発の発現率は、エフガルチギモド PH20 SC 群に比べてプラセボ群で高かった（2.5.4.1.4）］。1802 Stage B PBO グループ及び 1802 Stage B EFG PH20 SC グループの被験者には、先行試験のステージ B で再発した被験者と再発しなかった被験者が含まれる。

本中間解析の時点で、100 名が 24 週間以上、58 名が 48 週間以上、12 名が 96 週間以上、本試験に参加していた（5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR, Section 10.1）。本試験での追跡期間は、被験者が 1802 試験を中止して 1902 試験を開始した時期に依存する（すなわち、1802 試験に登録されたのが早かった被験者、又はステージ B で早く臨床的悪化を示した被験者は、1902 試験での追跡期間が長い）。このように、追跡期間にばらつきがあることにより、評価時点間で集団の不均質性が生じることになる。この不均質性の影響は、時間が経過して被験者数が少なくなるにつれて大きくなる可能性がある。

2.5.4.2.1　有効性の結果

1802 試験で観察された臨床的改善は、非盲検継続投与試験でのエフガルチギモド PH20 SC の長期投与により維持された（2.7.3.2.2.2）。

1802 Stage B EFG PH20 SC グループ及び 1802 Stage B PBO グループのいずれにおいても、OLE ベースラインと比較して、調整 INCAT スコアは平均して経時的に減少し、I-RODS スコア及び平均握力は平均して経時的に増加した（全て改善を示す）。最大の改善は 1802 Stage B PBO グループ（エフガルチギモド PH20 SC の投与を 1902 試験で再開した被験者）で観察された。

2.5.4.3　臨床的有効性の試験間の比較

1802 試験のステージ A 及びステージ B、並びに 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者では、調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力を含む全ての臨床的有効性指標で臨床的ベネフィットが認められた（2.7.3.3.2）。

1902 試験の IA1 には、1802 試験のステージ B で臨床的悪化が認められた被験者、臨床的悪化を認めることなくステージ B を完了した被験者、及び 1802 試験が中止された時点で試験を実施中であった被験者が含まれる。

全ての被験者を対象とした解析と、1802 試験のステージ B で臨床的悪化が認められた被験者又は臨床的悪化を認めることなく試験を完了した被験者の部分集団についての解析をそれぞれ行った。

1802 試験のステージ A 及びステージ B、並びに 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者では、評価した全ての臨床的有効性指標で臨床的ベネフィットが認められた。調整 INCAT スコア、I-RODS スコア、平均握力、MRC 合計スコア及び TUG スコアのベースラインからの平均変化量の推移から、エフガルチギモド PH20 SC 投与により、2 試験を通して一貫した臨床的改善が示された。

1802 試験のステージ B でプラセボ投与中に再発し、1902 試験に移行した被験者の臨床的改善は、1802 試験のステージ A の被験者で見られた臨床的改善と同様であった。

以下のセクションでは、1802 試験のステージ B での臨床的悪化の有無別に、調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力の試験間の結果を示す（2.7.3.3.2.1、2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.2.3）。

調整 INCAT スコアの 2 試験通しての結果

1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示さなかった被験者では、調整 INCAT スコアの平均値の改善は 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験のステージ B の期間中、臨床的悪化を示さなかった被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で調整 INCAT スコアの平均値がさらに改善した。全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示さなかった被験者は、調整 INCAT スコアの平均値の改善を維持した。

1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示した被験者では、調整 INCAT スコアの平均値の改善が 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験のステージ B の期間中、臨床的悪化を示した被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で調整 INCAT スコアの平均値が悪化した。全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、両グループ（1802 試験のステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者）で改善が認められた。最大の改善はステージ B の期間中プラセボ群で臨床的悪化を示した被験者で認められ、これらの被験者は、1802 試験のステージ A で観察された改善と同程度の調整 INCAT スコアの平均値の改善を回復した。

I-RODS スコアの 2 試験通しての結果

1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示さなかった被験者では、I-RODS スコアの平均値の改善は 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験ステージ B の期間中、臨床的悪化を示さなかった被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で I-RODS スコアの平均値がさらに改善した。全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示さなかった被験者は、I-RODS スコアの平均値の改善を維持した。

1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示した被験者では、I-RODS スコアの平均値の改善が 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験のステージ B の期間中、臨床的悪化を示した被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で I-RODS スコアの平均値が悪化した。全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、両グループ（1802 試験のステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者）で改善が認められた。最大の改善はステージ B の期間中プラセボ群で臨床的悪化を示した被験者で認められ、これらの被験者は、1802 試験のステージ A で観察された改善と同程度の I-RODS スコアの平均値の改善を回復した。

平均握力の 2 試験通しての結果

1802 試験ステージ B で臨床的悪化を示さなかった被験者では、平均握力の改善は 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験ステージ B の期間中、臨床的悪化を示さなかった被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で平均握力がさらに改善した。全ての被験者にエフガルチ

ギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示さなかった被験者は、平均握力の改善を維持した。

1802 試験ステージ B で臨床的悪化を示した被験者では、平均握力の改善が 1802 試験のステージ A（全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC が投与された）で観察された。1802 試験のステージ B の期間中、臨床的悪化を示した被験者では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群の双方で平均握力が悪化した。全ての被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した 1902 試験では、両グループ（1802 試験のステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者）で改善が認められた。最大の改善はステージ B の期間中プラセボ群で臨床的悪化を示した被験者で認められ、これらの被験者は、1802 試験のステージ A で観察された改善と同程度の平均握力の改善を回復した。

2.5.4.4　日本人集団の結果

1802 試験のステージ A では、日本人被験者の ECI レスポンダーの割合は 75.0%（18/24 名、95%信頼区間：53.3, 90.2）と高く、調整 INCAT スコア、I-ROD スコア及び平均握力を含む全ての臨床的有効性指標は、日本人被験者で臨床的に意味のある改善を示した（2.7.3.3.3.3.1.2.1）。

1802 試験のステージ B では、臨床的悪化のイベントは、エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者 10 名中 3 名（30.0%）、プラセボ群の日本人被験者 8 名中 3 名（37.5%）に認められた。日本人被験者の Kaplan-Meier 解析による臨床的悪化の割合の推定値は、Week 24 及び Week 48 の両時点でエフガルチギモド PH20 SC 群では 33.3%（11.9, 72.8）であったのに対して、プラセボ群では 45.3%（16.8, 86.3）であり、プラセボ群で数値的に高かった。この結果は、主要評価項目のアジア人部分集団解析（日本人、中国人及び台湾人）で非常に良好な結果（2.7.3.3.3.2）が得られたことにより裏づけられた。また、調整 INCAT スコア、I-ROD スコア及び平均握力を含む全ての臨床的有効性指標は、エフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者では臨床的に意味のある改善が維持されたのに対し、プラセボ群の日本人被験者では悪化した。提示したデータを総合すると、エフガルチギモド PH20 SC は各評価項目で一貫した好ましい効果の傾向を示し、日本人集団における有効性が推察された（2.7.3.3.3.3.1.2.2）。

さらに、1902 試験の日本人被験者において、全ての臨床的有効性指標でエフガルチギモド PH20 SC の長期投与による臨床的改善の維持が示唆された（2.7.3.3.3.3.2.2）。

以上を総合すると、日本人のデータは有効性を示唆するものであり、日本人 CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と考えられた。

2.5.4.5　免疫グロブリン療法との比較

免疫グロブリン療法の有効性は、多くのピボタル試験で評価されている。これらの試験では、試験期間、試験集団及びレスポンスの定義が異なるが、エフガルチギモド PH20 SC の 1802 試験のステージ A で ECI が確認された被験者の割合は、新薬承認の裏づけとなった試験を含む過去の IVIg 及び SCIg の試験で報告されたデータ（van Schaik, 2018; Hughes, 2008;

Cornblath, 2022; Léger, 2013）と同様であった。また、1802 試験のステージ B のデータは、報告されている免疫グロブリン療法の再発予防における有効性データと同様であった。

CIDP 患者を対象として過去に実施された比較可能な免疫グロブリン療法の主な臨床試験の概要を 1802 試験と比較する形で表 2.5-4 に示す。

ICE 試験は、3 ヵ月以上治療を行っていない CIDP 患者を対象に、寛解導入療法と維持療法の両方における IVIg の有効性を評価するプラセボ対照試験であった。PATH 試験は、IVIg による治療を受けていた CIDP 患者を対象として、IVIg を中止して疾患が悪化した後、再度安定化させる IVIg の効果を評価し、その後 SCIg によるプラセボ対照の維持期を実施した。また、PRIMA 試験では、寛解導入療法としての IVIg の有効性が評価された。ProCID 試験では、CIDP の寛解導入療法として、前治療のある患者（大多数が副腎皮質ステロイド）を対象に IVIg の有効性を評価した。

1802 試験との比較可能性について、試験期間に関しては、1802 試験の寛解導入期間（ステージ A）は 12 週間で PATH 試験と同様であった。寛解導入期間にプラセボ対照試験であったのは ICE 試験のみであった。試験対象集団に関しては、ICE 試験及び PRIMA 試験が 1802 試験に最も近く、IVIg による治療歴のある被験者（ICE 試験：27%、PRIMA 試験：46%、1802 試験：51.2%）及び未治療の被験者（ICE 試験：73%、PRIMA 試験：54%、1802 試験：29.2%）が相当数登録されていた。ICE 試験は、被験者が試験前に治験薬（ICE 試験では IVIg、1802 試験ではエフガルチギモド）に曝露されていない点で、対象集団が最も 1802 試験に類似していると考えられる。ProCID 試験は、1802 試験と同様、副腎皮質ステロイドによる治療歴のある被験者を登録した唯一の試験であるが、IVIg による治療歴のある被験者はごくわずかであり、ProCID 試験との比較の妥当性は低いと考えられる。被験者数に関しては、ステージ A で 322 名を登録した 1802 試験がこれまでに実施された CIDP の臨床試験で最大であった。

レスポンスの定義（表 2.5-4 参照）、試験デザイン及び対象集団に違いがあり、その比較には限界があるものの、1802 試験のステージ A でのレスポンダーの割合（66.5%）は、非盲検で実施された他の CIDP の試験と同様であり、唯一のプラセボ対照試験である ICE 試験の実薬群（54%）及びプラセボ群（21%）のいずれよりも高かった。ProCID 試験では、レスポンダーの割合は 1802 試験より高かったが（80%）、IVIg による治療歴のある被験者の割合は 1802 試験に比べてかなり低く（ProCID 試験：13%、1802 試験：51%）、副腎皮質ステロイドの治療歴がある被験者でのレスポンダーの割合が 83%であったのに対し、IVIg 治療歴のある被験者でのレスポンダーの割合は 56%であった。この結果は、1802 試験のステージ A の部分集団解析の結果とも合致しており、副腎皮質ステロイドの治療歴がある部分集団及び IVIg/SCIg 治療歴のある部分集団でのレスポンダーの割合はそれぞれ 77.8%及び 58.8%であった。

臨床的有効性指標の改善に関しても、1802 試験の結果は IVIg の試験のデータと同様であり、調整 INCAT スコアの改善は各試験で平均約 1 点であった。また、1802 試験での平均握力の改善（利き手 / 非利き手 12.3 kPa / 11.2 kPa）は IVIg の試験と同程度又はそれ以上であった。これらの結果は ICE 試験のプラセボ群で観察された臨床的有効性指標の改善が臨床的に意味のあるものではなく（ベースラインからの変化量は調整 INCAT スコア：−0.3 点、平

均握力：利き手 / 非利き手 1.5 kPa / 4.3 kPa）、臨床的意義のある閾値に達しなかったことと対照的であった。

なお、CIDP 患者を対象とした複数の臨床試験のプラセボのレスポンダーの割合のメタアナリシスの結果、改善を主要評価項目とした臨床試験でのプラセボ群のレスポンダーの割合の平均値（95%信頼区間）は 11.2%（4.1, 20.5）であった（Lewis, 2020）。試験間の相違を考慮しても、エフガルチギモド PH20 SC のレスポンダーの割合［66.5%（95%信頼区間：61.0, 71.6)］は、プラセボを上回っており、エフガルチギモド PH20 SC の信頼区間の下限は、プラセボの信頼区間の上限よりも大幅に高いことから、偶発的に生じる可能性のある効果を上回る治療効果を示している。

以上、免疫グロブリン療法の臨床試験との比較には、試験デザインの違いによる大きな制限があることを考慮しても、ステージ A で示されたとおり、エフガルチギモド PH20 SC は、臨床的に意味のある改善の点で免疫グロブリン療法と同様の有効性を示した。

表 2.5-4 CIDP 患者を対象として過去に実施された免疫グロブリン療法の主な臨床試験の概要

	ICE (2008) IVIg (Hughes, 2008)	**PRIMA (2013) IVIg (Léger, 2013; Merkies, 2019)**	**PATH (2018) IVIg/SCIg (van Schaik, 2018; Merkies, 2019)**	**ProCID (2022) IVIg (Cornblath, 2022)**	**ARGX-113-1802**
Duration (Induction Period)	24 weeks (placebo-controlled)	24 weeks (open label)	12 weeks (open label)	24 weeks (open label)	12 weeks (open label)
Number of patients by prior treatment status	Total: 117 IVIg: 32 (27%) Naïve: 85 (73%)	Total: 28 IVIg: 13 (46%) Naïve: 15 (54%)	Total: 207 (All IVIg)	Total: 69 IVIg: 9 (13%) CS: 60 (87%)	Total: 322 IVIg/SCIg: 165 (51%) CS: 63 (20%) Naive: 94 (29%)
Definition of response	Improved ≥ 1 point in adjusted INCAT score by week 6 and maintained improvement vs baseline until week 24, no worsening at any time until week 24 (vs baseline)	Improved ≥ 1 point in adjusted INCAT score by week 24 or at early discontinuation	Improvement on INCAT to at least screening level and maintained for last 3 weeks of week 12 period	Improved ≥ 1 point in adjusted INCAT score by week 6 and maintain improvement vs baseline until week 24, no worsening between week 3 and 21, no discontinuation	Confirmed ECI (ie. on two consecutive visits) between week 4 and 12
Response Percentage by Pre-treatment					
Total	IVIg: 32/59 (54%) *Pla: 12/58(21%)*	17/28 (61%)	151/207 (73%)	55/69 (80%)	214/322 (66%)
IVIg	IVIg: 12/20 (60%) *Pla: 0/12 (NC)*	10/13 (77%)	See above	5/9 (56%)	97/165 (59%)
Naïve	IVIg: 20/39 (51%) *Pla: 12/46 (26%)*	7/15 (47%)	NA	NA	68/94 (72%)
CS	NA	NA	NA	50/60 (83%)	49/63 (78%)
Change from baseline in efficacy measures					
Adjusted INCAT	IVIg: -1.1 *Pla: -0.3* (mean)	IVIg-pretreated: -2.0 (median) IVIg-naive: -1.0 (median)	-1.0 (median)	NR	-0.9 (mean) -1.0 (median)
Mean grip strength (kPa) **Dominant hand** **Non-dominant hand**	 IVIg: 13.2 *Pla: 1.5* (mean) IVIg: 13.3 *Pla: 4.3* (mean)	5.0 (median)	9.4 (median)	NR	 12.3 (mean) 11.2 (mean)

Sources: Hughes, 2008; Léger, 2013; Merkies, 2019; van Schaik, 2018; Cornblath, 2022.
CS=corticosteroids; IVIg=intravenous immunoglobulin; Pla=placebo; NA=not assessed; NR=not reported.

また、ステージ A で見られた臨床的に意味のある改善は、ステージ B でプラセボ群と比べて有意性をもってエフガルチギモド PH20 SC 群で維持されていた。1802 試験はランダム化治療中止試験デザインで実施されていることから、デザインが類似している PATH 試験の SCIg の結果が、1802 試験のステージ B の結果との比較に最も適していると考えられる。PATH 試験では Week 24 までに再発した被験者の割合はプラセボ群で 58.8%、高用量 SCIg 群で 22.4%であった。1802 試験では同程度の効果が認められており、Week 24 で再発した被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群及びエフガルチギモド PH20 SC 群でそれぞれ 54.3%及び 26.2%であった。

2.5.4.6 有効性のまとめ

エフガルチギモド PH20 SC による速やかで持続的な総 IgG の減少は、CIDP 患者に良好な臨床的有効性のアウトカムをもたらした。これらの結果は、他の適応症で観察された総 IgG 減少と臨床的ベネフィットとの関連と一致している（Howard, 2021; Broome, 2023）。

1802 試験及び 1902 試験のデータは、エフガルチギモド PH20 SC が CIDP 患者に治療効果をもたらし、その効果を維持することを示すものであった。

- 1802 試験のステージ A では、多くの被験者がエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与に反応し、臨床的効果が速やかに発現した。1802 試験のステージ A で得られた臨床的効果は、1802 試験のステージ B のエフガルチギモド PH20 SC 群では概ね維持されたのに対し、プラセボ群では失われた。
- 1802 試験のステージ B では、高い統計学的有意性と臨床的意義をもって調整 INCAT スコアに基づく主要評価項目を達成した。エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者は、プラセボ群の被験者に比べて治療に対する反応を長く維持し、再発のない期間が長かった。これらの結果は、CIDP 患者におけるエフガルチギモド PH20 SC の有効性を示すものである。
- エフガルチギモド PH20 SC の投与は、1802 試験のステージ B において、I-RODS で測定した機能悪化のリスクをプラセボと比較して大幅に減少させた。
- エフガルチギモド PH20 SC 投与後の臨床的ベネフィットは、CIDP 治療歴別の全ての部分集団（未治療、IVIg/SCIg による治療歴、又は副腎皮質テロイドによる治療歴）で、調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力を含む全ての臨床的有効性指標で観察された。世界的に認知されたガイドライン（Van den Bergh, 2021）に記載された基準に基づき、これらの改善は臨床的に意味のあるものであった。
- 非盲検継続投与試験（1902 試験）では、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与による臨床的有効性が引き続き観察された。1802 試験のステージ B でエフガルチギモド PH20 SC 又はプラセボ投与中に臨床的悪化を示した被験者は、1902 試験においてエフガルチギモド PH20 SC 投与により調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力が平均して改善した。
- 過去の免疫グロブリン療法の臨床試験との比較には、試験デザインの違いによる大きな制限があることを考慮しても、1802 試験のステージ A で示されたとおり、エフガルチギモド PH20 SC は、臨床的に意味のある改善の点で免疫グロブリン療法と同様の有効性を示した。また、1802 試験のステージ B のデータは、報告されている免疫グロブリン療法の再発予防における有効性データと同様であった。

結論として、過去の免疫グロブリン療法の試験と比較して、臨床的に意味のある改善がCIDP 患者全般で同様の割合で認められていること、またプラセボ対照パートを通して様々な評価項目でエフガルチギモド PH20 SC 群でプラセボ群に比べてより高い効果が維持されていることから、CIDP 患者全般においてエフガルチギモド PH20 SC の臨床的意義のある有効性が十分に示されたと考えられる。

2.5.5　安全性の概括評価

1802 試験及び／又は 1902 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受けた CIDP の全被験者の安全性データを、エフガルチギモドの pooled group としてグループ化し［以後、Pooling Block（PB）と記載］、統合解析を行った（2.7.4.1.1.3.2）。

統合解析を実施することで、CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC 投与の安全性データ量を最大化し、エフガルチギモド PH20 SC 投与開始以降の長期の試験縦断的な安全性データの評価及び投与開始から 6 週間隔（Week 1～6、7～12 等）の評価が可能となった。

1802 試験ステージ B のプラセボ群では、ステージ A のエフガルチギモド最終投与の 60 日後までに発現した有害事象を統合解析に含めた。エフガルチギモド PH20 SC の最終投与から IgG 濃度がベースラインに戻るまで約 7 週間かかるため、この方法によりエフガルチギモド PH20 SC の持ち越し効果が考慮でき、エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルを最も保守的に評価できる。

1802 試験でエフガルチギモド PH20 SC の初回投与日から、被験者との最後のコンタクト日、エフガルチギモド PH20 SC 最終投与の 60 日後、又はデータカットオフ日のうち、いずれか早い日までの全ての安全性データを PB に含める。1902 試験では 2023 年 6 月 15 日のデータカットオフ時点までのデータを含める。

特に記載のない限り、本概要の以降の項では PB の全体群の安全性データを示す。

CIDP 被験者のエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルは、gMG SC 承認申請時に資料の一部として提出した、健康被験者及び gMG 患者を対象としてエフガルチギモド PH20 SC を評価した試験の安全性データ（2.5.5.3 で要約）によってさらに裏づけられている。

2.5.5.1　ヒトでの安全性に関連する非臨床データ

既存の CIDP 動物モデルを用いた非臨床試験は橋渡し研究としての価値は低いと考えられたため、新たな非臨床薬理試験は実施されていない。gMG SC CTD の 2.6.2 及び 2.6.3 で提出された非臨床試験成績で本申請を支持することが可能と考える。

また、カニクイザルを用いた非臨床試験において、エフガルチギモドの皮下投与時の薬物動態が検討された。試験報告書は、gMG SC CTD の 2.6.4 及び 2.6.5 で提出された。

エフガルチギモド IV 投与後の非臨床薬理、薬物動態、一般毒性、生殖及び胚・胎児発生毒性試験のデータから毒性徴候は確認されておらず、エフガルチギモドと rHuPH20 を併用皮下投与した時の局所刺激性試験及び反復投与毒性試験のデータからも、毒性徴候は確認されていない（gMG SC CTD 2.6.6, 2.6.7）。ヒトへの使用が危惧されるような特記すべき安全性のシグナルは認められなかった。

エフガルチギモドの非臨床安全性データは gMG SC CTD 2.4 に示した。

2.5.5.2　臨床開発プログラムでの曝露

1802 試験及び／又は 1902 試験の PB の全体群（CIDP 試験でエフガルチギモド PH20 SC を 1 回以上投与された全ての被験者と定義）（2.7.4.1.2.2）の曝露量は、以下のとおりであった。

- 329 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受けた。
- 安全性解析対象集団に組み入れられた、データを有する被験者数は、0～3 ヵ月の期間では 329 名、10～12 ヵ月では 129 名、22～24 ヵ月では 33 名、27 ヵ月超では 14 名と経時的に減少した。
- 148 名（45.0%）の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 6 ヵ月以上受け、87 名（26.4%）の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 12 ヵ月以上受けた。

1802 試験のステージ B では、投与期間の平均値（標準偏差）はエフガルチギモド PH20 SC 群では 25.1 週（17.17）で、プラセボ群の 18.7 週（16.88）よりも長かった。被験者あたりの投与回数の中央値（最小値, 最大値）は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 22.0 回（2.0, 48.0）、プラセボ群では 12.0 回（2.0, 48.0）であった。投与群間／グループ間の比較では、曝露量の差を考慮して有害事象発現率（100 PYFU あたりの発現率）を算出した。

その他の曝露データについては、2.7.4.1.2 に示した。

エフガルチギモド PH20 SC の安全性を裏づけるデータは、健康被験者及び gMG 被験者からも得られている（2.5.5.3）。

2.5.5.3　エフガルチギモド PH20 SC の安全性情報

2.5.5.3.1　健康被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性

健康被験者を対象とした第 1 相試験である 1901 試験（単回投与）及び 1907 試験（反復投与）で、エフガルチギモド PH20 SC の忍容性は良好であった（gMG SC CTD 2.7.4.2.1.1.2）。

2.5.5.3.2　gMG 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性

gMG 被験者を対象とした第 3 相試験である 2001 試験及び 2002 試験で、エフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回 4 週間の治療サイクルで投与したときの忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった（gMG SC CTD 2.7.4）。

2.5.5.4　CIDP 被験者での安全性

CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg を週 1 回投与したときの忍容性は高く、安全性プロファイルは良好であった。これまでに確立されたエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルと比較して、1802 試験又は 1902 試験において新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

2.5.5.4.1　被験者集団

1802 試験には、CIDP の疾患活動性が確認された、広範な重症度と CIDP 治療歴の患者を世界各地で広く登録した（2.5.4.1.2）。被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、年齢、性別、疾患特性及び CIDP 治療歴に関して世界中の CIDP 患者集団を反映可能な被験者集団であった（2.7.3.2.1.1）。

1802 試験では、1902 試験への移行が可能な 228 名のうち 226 名（99.1%）が 1902 試験に移行した。1902 試験の IA1 のカットオフ日の時点で、被験者の 86.0%が試験を実施中で、1.3%が試験を完了し、12.7%が試験を中止した。

PB の全体群では、被験者の大半が男性（64.4%）、白人（67.9%）であり、非ヒスパニック系／非ラテン系（92.8%）であった。被験者の 28.6%がアジア人であった。年齢の平均値（標準偏差）は 54.0 歳（13.85）で、18 歳以上 65 歳未満（76.9%）の被験者は 65 歳以上（23.1%）の被験者より多かった。BMI の平均値（標準偏差）は 26.80 kg/m^2（5.340）であった（2.7.4.1.3.2）。

PB の全体群では、CIDP 診断からの期間の中央値（最小値, 最大値）は 2.93 年（0, 46.1）であった。被験者の約半数（51.1%）は 1802 試験に登録される前の直近の CIDP 治療歴として IVIg 又は SCIg の投与を、19.8%の被験者は副腎皮質ステロイドの投与を受けており、29.2%の被験者は未治療であった。

2.5.5.4.2　有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

CIDP 被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回長期投与（2.5.5.2）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軽度又は中等度であった（2.7.4.2）。CIDP 被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC 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 PH20 SC の安全性プロファイルと合致しており、新たな副作用は同定されなかった。

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	CIDP 被験者を対象としたエフガルチギモドの臨床プログラム（2023 年 6 月 15 日の臨床データカットオフ）で、エフガルチギモド PH20 SC を投与された被験者に 4 件の死亡に至った有害事象が発現した。 • 3 件の死亡に至った重篤な有害事象はエフガルチギモド PH20 SC の最終投与後 60 日以内に発現した。 – 1802 試験ステージ A：被験者はエフガルチギモド PH20 SC の 2 回目の投与（Day 14）から 13 日後に心停止となり、同日死亡した。死亡に至った重篤な有害事象は、治験担当医師及び治験依頼者により、エフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。 – 1802 試験ステージ A のフォローアップ：被験者はエフガルチギモド PH20 SC の 2 回目の投与（最終投与日）から 36 日後（Day 37）に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを発症し、最終投与から 116 日後（Day 117）に死亡した。死亡に至った重篤な有害事象は、治験担当医師及び治験依頼者によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係は否定された。 – 1902 試験 1802 Stage B PBO グループ：被験者は、43 回目の投与（1902 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の最終投与日）の 1 日後（Day 2）に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを発症し、最	2.7.4.2.1.2

	終投与から 25 日後（Day 26）に死亡した。死亡に至った重篤な有害事象は、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された。しかしながら、治験依頼者は CIDP の疾患進行による可能性が高く、エフガルチギモド PH20 SC との因果関係はないと判断した。 • 1 件の死亡に至った重篤な有害事象はエフガルチギモド PH20 SC の最終投与の 60 日超後に発現した。 – 1802 試験ステージ B のプラセボ群：被験者は、ステージ A の 4 回目の投与（最終投与日）から 281 日後（Day 282）に肺炎を発症し、最終投与から 283 日後（Day 284）に死亡した。死亡に至った重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。しかしながら、治験依頼者は被験者の年齢、肥満、基礎疾患である高血圧、2 型糖尿病、脂質異常症が交絡因子である可能性から、治験薬との因果関係はないと判断した。	
重篤な有害事象	1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群との間で、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び重篤な有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。	2.7.4.2.1.3.1
	PB の全体群で、重篤な有害事象は 51 名（15.5%、28.4 件/100 PYFU）の被験者に 71 件発現した。最も高頻度に報告された（全体群の 5%以上）PT 別の重篤な有害事象は、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（6.1%）であった。 被験者全体で、治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は 10 名（3.0%）に認められた。 エフガルチギモド PH20 SC への曝露期間がより長くなるに伴って、重篤な有害事象の発現頻度が高くなることはなかった。	2.7.4.2.1.3.2
有害事象	1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群の曝露期間がプラセボ群よりも長かったが、有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 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、投与中止又は休薬に至った有害事象、AESI の発現について、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。 Injection site reaction（ISR）及び injection-related reaction（IRR）は、エフガルチギモド PH20 SC 群でより高い頻度で発現した（5%以上の発現割合の差及び高い発現率）。	2.7.4.2.1
	PB の全体群の 329 名の被験者のうち 1 件以上の有害事象を発現した被験者は 268 名（81.5%、552.6 件/100 PYFU）であった。 PB の全体群（エフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者）では、ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2（軽度又は中等度）であった。Grade 3 以上の有害事象は全体	2.7.4.2.1、 2.7.4.2.1.1.2、 2.7.4.2.1.4.1、 2.7.4.2.1.4.4

	群で 59 名（17.9%、33.6 件/100 PYFU）の被験者に発現した。 PT 別で最も発現割合の多かった有害事象（被験者の 10%以上）は、COVID-19（17.3%）及び注射部位紅斑（12.5%）であった。COVID-19 を発現した被験者の割合が高かったのは、1802 試験と 1902 試験の実施時期が、世界的に進行中の COVID-19 パンデミックと重なっていたためである。さらに、被験者の 5%以上に発現した有害事象は、注射部位疼痛（5.2%）、上咽頭炎（5.2%）、上気道感染（9.4%）、関節痛（5.8%）、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（7.3%）、頭痛（7.0%）であった。 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー［20 名（6.1%）］は、5%以上の被験者に発現した唯一の Grade 3 以上の有害事象であった。 治験担当医師によりエフガルチギモド PH20 SC との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 148 名（45.0%、185.8 件/100 PYFU）の被験者に発現した。	
	PB の全体群で、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止及び休薬に至った有害事象は、それぞれ 34 名（10.3%、14.8 件/100 PYFU）及び 66 名（20.1%、37.2 件/100 PYFU）の被験者に発現した。	2.7.4.2.1.4.2、 2.7.4.2.1.4.3
	SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象は、PB の全体群の被験者の 5 名（1.5%）に認められた。	2.7.4.2.1.5.3
	エフガルチギモド PH20 SC への曝露期間がより長くなるに伴って、有害事象の発現頻度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。	2.7.4.2.1、 2.7.4.2.1.1.2
AESI（感染症）	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。したがって、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を AESI と定義した。 1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群とプラセボ群との間で、AESI の発現頻度及び種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。 PB の全体群で、AESI は 134 名（40.7%、88.3 件/100 PYFU）の被験者に発現した。PT 別で発現割合が高かった（被験者の 5%以上）AESI は、COVID-19（17.3%）、上気道感染（9.4%）、上咽頭炎（5.2%）であった。 世界的な COVID-19 パンデミックの期間中に 1802 試験及び 1902 試験を実施したことから、COVID-19 関連の有害事象を発現した被験者の割合が高いことが予想された。 CIDP 試験の開始時期は、2020 年の第一四半期から始まったパンデミックの時期及び高い COVID-19 感染率と合致している（World Health Organization, 2023）。 COVID-19 関連の有害事象の検討に基づき、エフガルチギモド PH20 SC 投与に伴う安全性上の懸念はなかった。 健康被験者よりも CIDP 患者では感染症の報告の頻度について感受性が高かった（Chakravarty, 2008; Fardet, 2016）。 ほとんどの感染症の重症度は Grade 1 又は 2（軽度又は中	2.7.4.2.1、 2.7.4.2.1.1、 2.7.4.2.1.4.4

	等度）であり、Grade 3 以上の AESI 及び重篤な AESI はそれぞれ 12 名（3.6%）の被験者に発現した。死亡に至った重篤な有害事象である肺炎は、1802 試験のステージ B のプラセボ群の被験者 1 名に認められた（本表の冒頭の死亡の項参照）。その他の死亡に至った AESI は発現しなかった。 日和見感染の報告はなかった［日和見感染の SMQ（狭域）を使用］。 エフガルチギモド PH20 SC の曝露期間がより長くなるに伴って、感染症の AESI の発現頻度が高くなったり、感染症の種類が異なったりすることはなかった。gMG 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回 4 週間のサイクルで投与したときと比較して、CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を週 1 回連続投与しても、感染症のリスクの増加は認められなかった。	
局所性 ISR 及び IRR	Injection site reaction（ISR）とは、MedDRA 高位語「注射部位反応（Injection Site Reactions）」に該当する、注射から発現までの時間を問わない有害事象と定義される。 局所性 ISR は、生物学的製剤の皮下投与に起因する、一般的な有害事象である（Grace, 2020; Thomaidou, 2019）。さらに、rHuPH20 は一過性の ISR を引き起こす可能性がある（Knowles, 2021）。 Injection-related reactions（IRR）は、MedDRA SMQ（広域検索）で「過敏症」、「アナフィラキシー反応」又は「血管外漏出（埋込み部位を除く）」に含まれる、注射後 48 時間以内、又は有害事象の発現時刻が不明な場合は 2 日以内に発現した事象と定義される。 1802 試験ステージ B では、注射部位紅斑はエフガルチギモド PH20 SC 群ではプラセボ群より高い頻度で発現した（5%以上の発現割合の差及び高い発現率）。 PB の全体群で、ISR は 84 名（25.5%）の被験者に発現した。最も高頻度に報告された ISR（被験者の 5%以上）は、注射部位紅斑［41 名（12.5%）］及び注射部位疼痛［17 名（5.2%）］であった。 ISR はいずれも Grade 1 又は 2（軽度又は中等度）であり、重篤な ISR はなかった。全体で、1 名の被験者が ISR である注射部位発疹のためエフガルチギモド PH20 SC の投与を中止した。 ISR は、主に投与開始から最初の 3 ヵ月間［73 名（22.2%）］に発現した。その後の 3 ヵ月間隔では、ISR を発現した被験者の割合は低かった（0～6.8%）。 1902 試験の結果から、（1802 Stage B でプラセボを投与された被験者で）エフガルチギモド PH20 SC の投与を再開した後に ISR を発現した被験者の割合は、（1802 試験ステージ A で）エフガルチギモド PH20 SC 初回投与後に ISR を発現した被験者の割合と同程度であり、その発現割合は同様のパターンで経時的に減少することが示された。 アナフィラキシー反応の有害事象は認められなかった。	2.7.4.2.1.1、 2.7.4.2.1.5.1、 2.7.4.2.1.5.2

臨床検査評価	1802 試験ステージ B では、エフガルチギモド PH20 SC 群及びプラセボ群のいずれも、血液生化学検査値及び血液学的検査値に変動は認められなかった。 安全性統合データセットにおいて、血液生化学検査値及び血液学的検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの平均値の変化は認められなかった。Grade 3 以上の臨床検査値異常はほとんどの被験者で認められず、Grade 3 以上の臨床検査値異常が認められたのは被験者の 2%未満であった。 他の FcRn ブロッカーで認められるアルブミン濃度の減少及び脂質パラメータの増加（Ward, 2022）は、エフガルチギモド PH20 SC では見られなかった。エフガルチギモド PH20 SC の投与に伴い、血清アルブミン濃度の平均値は Week 12 まで増加したが、これらは臨床的に意味のある増加ではなく、エフガルチギモド PH20 SC の投与を中止すると可逆的に減少した。 臨床検査で異常値を示した被験者について、個々の臨床検査値を医学的に検討した結果、Hy's law に該当する被験者は認められなかった。	2.7.4.3.1.1、2.7.4.3.2
心電図及びバイタルサイン	心電図及びバイタルサインパラメータにエフガルチギモド PH20 SC による臨床的に意味のある影響はなかった。	2.7.4.4
副作用	CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与の安全性プロファイルは、gMG 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC のサイクル投与で確立された安全性プロファイルと同様であった。 エフガルチギモド PH20 SC を投与された CIDP 被験者で、新たな副作用は同定されなかった。	2.5.5.11

AE=adverse event; ADR=adverse drug reaction; AESI=adverse event of special interest; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ECG=electrocardiogram; efgartigimod PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; gMG=generalized myasthenia gravis; IMP=investigational medicinal product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; PYFU=participant years of follow-up; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous(ly); SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class

全ての重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び重篤でない Grade 3 以上の AESI について、安全性の叙述を作成した。Grade 3 以上の ISR 及び IRR は認められず、妊娠も報告されなかった。安全性の叙述の一覧を被験者ごとにリンクとともに表 2.7.4-20 に示した。

2.5.5.5　特別な集団における安全性

2.5.5.5.1　内因性要因

内因性要因（年齢、性別、人種、スクリーニング時の体重及び BMI、肝機能及び腎機能障害、免疫原性）が安全性に及ぼす影響を 2.7.4.5.1 に示した。一部の部分集団の被験者数が少なかったことから、部分集団解析結果の解釈は限定的である。

人口統計学的特性

CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC 投与の安全性に、年齢、性別、人種、体重、BMI に関連する臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1.1、2.7.4.5.1.2、2.7.4.5.1.3、2.7.4.5.1.4）。

肝機能障害

肝機能障害を有する被験者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験は実施されていない。

各臨床試験の適格性基準では許容されていたものの、肝機能障害を有する CIDP 被験者は、いずれのエフガルチギモドの臨床試験にも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の安全性データは得られていない（2.7.4.5.1.5.1）。

腎機能障害

腎機能障害を有する被験者を対象としたエフガルチギモドの臨床試験は実施されていない。

CIDP 被験者で中等度の腎機能障害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、データが不十分（被験者数が 2 名）であった。重度の腎機能障害を有する被験者は 1802 試験には組み入れられなかった。

腎機能障害を有する被験者は、gMG を対象としたエフガルチギモドの臨床試験に組み入れられた（2.7.4.5.1.5.2）。エフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルについて、腎機能が正常な被験者と軽度の腎機能障害を有する被験者との間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。軽度の腎機能障害患者に対する投与量の調節は必要ない。中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者に関するデータは限られている。

免疫原性

本申請の生物学的分析データカットオフ日（1902 試験、2023 年 4 月 14 日）までの免疫原性データは、5.3.5.3, ARGX-113-9303-ISI 及び ARGX-113-9303-ISI addendum-NAb に示した。

得られたデータから、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体による安全性に対する影響は認められなかった（2.7.4.5.1.6）。

2.5.5.5.2　外因性要因

地理的地域

CIDP 被験者では、エフガルチギモド PH20 SC の安全性について地域間で解析した結果（北米 48 名、アジア 89 名、欧州 133 名、ROW59 名）、臨床的に意味のある安全性上の懸念は確認されなかった（2.7.4.5.2.1）。

2.5.5.5.3　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。

1802 試験及び 1902 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の投与中に CIDP 療法を併用することはできなかった。

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（2.7.4.5.3）。

ワクチン接種についてはエフガルチギモド PH20 SC 添付文書に示したとおりである。

2.5.5.5.4　日本人集団

日本人 CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の安全性は国際共同試験である 1802 試験（完了）及び 1902 試験（実施中）で評価した。日本人部分集団での安全性解析の結果は、2.7.4.5.9 に示した。

1802 試験及び 1902 試験（データカットオフ日時点まで）では、エフガルチギモド PH20 SC を投与された日本人被験者で死亡に至った有害事象は認められなかった。

1802 試験のステージ A の日本人集団では、1 件以上の有害事象は 24 名中 15 名（62.5%）の被験者に認められた。重篤な有害事象、エフガルチギモド PH20 SC の投与中止又は休薬に至った有害事象は、いずれも日本人被験者では認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は 1 名の日本人被験者に認められた（PT：肝機能異常）。

1802 試験のステージ B の日本人集団では、有害事象はエフガルチギモド PH20 SC 群で 10 名中 3 名（30.0%）、プラセボ群で 8 名中 4 名（50.0%）に認められた。重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象はエフガルチギモド PH20 SC 群の日本人被験者では認められず、プラセボ群の日本人被験者 1 名に重篤で Grade 3 で休薬に至った肺炎及び脱水が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、エフガルチギモド PH20 SC 群では 1 名（PT：COVID-19）、プラセボ群では 3 名［PT：COVID-19（2 名）、咽頭炎、肺炎、脱水（各 1 名）］の日本人被験者に認められた。

1902 試験の日本人集団では、1 件以上の有害事象は 16 名中 8 名（50.0%）に認められた。重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも日本人被験者では認められなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、2 名の日本人被験者に認められた［PT：上気道感染、上咽頭炎（各 1 名）］。

1802 試験及び 1902 試験で、エフガルチギモド PH20 SC は日本人被験者に対して忍容性が高く安全であった。また、日本人被験者に、全体集団の安全性の結果から予測できないと考えられる新たな特段の安全性上の懸念は観察されなかった。

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

2.5.5.6　エフガルチギモド PH20 SC 自己投与

1902 試験では、医療従事者による適切なトレーニングの後、被験者又は介護者による投与が許可されている。1902 試験では、エフガルチギモド PH20 SC は予定された来院時には施設で投与し、予定された来院時以外は、被験者（自己投与）、被験者の介護者、訪問看護師又は治験実施医療機関にてコンシェルジュサービスを介して投与可能である。

1902 試験では、計 166 名（72.8%）の被験者及び 12 名（5.3%）の介護者が自己投与のトレーニングを受けた。データカットオフ日の時点で、78 名（47.0%）の被験者及び 9 名（75.0%）の介護者は、十分なトレーニングを受け、エフガルチギモド PH20 SC の自己投与が可能であると判断された。そのうち大半の被験者［56 名（71.8%）］及び介護者［6 名（66.7%）］は、投与可能と判断されるまでに必要なトレーニング来院は 1 回であった。エフガルチギモド PH20 SC 投与のうち、37.1%は自己投与で、6.2%は介護者による投与であった（2.7.4.5.2.2）。

2.5.5.7　妊娠及び授乳時の使用

エフガルチギモド PH20 SC 添付文書に示した。

2.5.5.8　離脱作用、乱用の可能性、過量投与

エフガルチギモドの離脱又は反跳作用を示すデータはない。CIDP 被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床試験では、被験者に反跳作用や離脱の徴候は認められなかった（2.7.4.5.7）。

エフガルチギモドによる薬物乱用又は依存症のエビデンスは得られていない（2.7.4.5.6）。

1802 試験及び 1902 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 PH20 SC の投与と定義した。これは臨床試験を実施する上での指標として設定したものであり、10%を超える用量を、新たな有害事象に関連する可能性がある過量投与とみなすとするものではなかった。PB の全体群では、過量投与は報告されなかった（2.7.4.5.5）。

2.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作、並びに精神機能の障害に対するエフガルチギモドの影響の可能性については、gMG SC CTD 2.7.4.5.8 に記載した情報から、新たな情報は得られていない（2.7.4.5.8）。

2.5.5.10　市販後の使用経験

CIDP 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。

本申請時までに静脈内投与用注射製剤で収集した市販後の安全性情報では、gMG 患者に対するエフガルチギモド IV の新たな安全性上の懸念は特定されていない。

2.5.5.11　副作用

エフガルチギモドの副作用プロファイルは、gMG 被験者にエフガルチギモド IV 10 mg/kg 及びエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg をサイクル投与した試験の成績に基づいて、エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC でそれぞれ確立した。副作用の概要についてはエフガルチギモド PH20 SC 添付文書に示した。

CIDP 被験者にエフガルチギモド PH20 SC を投与した臨床試験の安全性データ及び 2.7.4.2.1.5.4 に記載した副作用同定方法に基づくと、gMG を効能効果とする現行のエフガル

チギモド PH20 SC 添付文書に記載されている副作用に加えて、CIDP 被験者で新たな副作用は確認されなかった。

2.5.5.12 安全性のまとめ

CIDP 被験者に対するエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与は忍容性が高く、安全性プロファイルは良好であった。エフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与は、1802 試験での最大 60 週間の曝露に加え 1902 試験での追加の曝露により、これまでに確立されたエフガルチギモド PH20 SC の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

CIDP 被験者でのエフガルチギモド PH20 SC の週 1 回投与により、曝露期間がより長くなるに伴って、感染症の AESI の発現頻度が高くなったり、感染症の種類が異なったりすることはなく、gMG 被験者でのサイクル投与で認められた安全性プロファイルと同様であった。新たな副作用は同定されなかった。

得られたデータから、エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体及び中和抗体による、エフガルチギモドの週 1 回連続投与の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 PH20 SC は、医療従事者による適切なトレーニングの後、被験者又は介護者による投与が可能である。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

成人 CIDP 患者におけるエフガルチギモド PH20 SC の週 1 回長期投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった（表 2.5-5）。

表 2.5-5　ベネフィット・リスク評価

項目 詳細情報へのリンク	エビデンス及び不確実な点	結論及びその理由
疾患の分析 2.5.1	• CIDP は、重度な末梢神経の消耗性進行性の自己免疫疾患であり、末梢神経の脱髄により、近位及び遠位の筋力低下、感覚障害及び神経障害性疼痛を引き起こす（Lewis, 2017; Dyck, 2018）。 • 疾患の進行に伴い、末梢神経軸索が障害され、永久的な軸索喪失、治療への反応不良、及び不可逆的な障害を引き起こす可能性がある（Bunschoten, 2019a; Harbo, 2008; Dyck, 2018）。	CIDP は日常活動、QOL、精神的健康状態に深刻な影響を及ぼす。早期診断と適切な治療により、多くの障害を回避できる（Bunschoten, 2019a; Harbo , 2008; Dyck, 2018）。
現行の治療法 2.5.1	• IVIg 及び副腎皮質ステロイド含む、現在使用可能な広範な免疫抑制治療にもかかわらず、CIDP 患者の多くは消耗性の症状や、疾患の変動と大きな治療負担を抱え続けており、慢性的な治療が必要になることが多い（Van den Bergh, 2021; Bunschoten, 2019b; Allen, 2021; Sarnes, 2011; Rice, 2017） • 30%超の患者は、IVIg、副腎皮質ステロイド及び PLEX が無効な難治性である（Dalakas, 2019; Said, 2013; Dalakas, 2011; Cocito, 2010） • 現行の治療選択肢は、血栓症及び急性腎機能障害などの重度の合併症、並びに体重増加及び骨粗鬆症などの他の望ましくない作用を伴うために長期投与には限界がある（Bunschoten, 2019a; Querol, 2017; Gorson, 2012, Nobile-Orazio, 2012） • 免疫グロブリンは高い治療負荷を伴う、すなわち、複数日にわたる長時間の投与が必要であり、また、血漿ドナーに依存するため連鎖的供給不足の可能性がある（ピリヴィジェン添付文書, 2021; グロベニン添付文書, 2023; ハイゼントラ添付文書, 2023; ASH, 2019; FDA, 2019; Shaw, 2019; 厚生労働省, 2023a; 厚生労働省, 2023b） • この数十年間、CIDP に対して新たに承認された革新的な治療法はない。	安全性プロファイルが良好で、投与方法が簡便な、より標的を絞った作用機序の有効な CIDP 治療に対するアンメットメディカルニーズが高い。

ベネフィット 2.5.4	• 疾患の希少性及び特性のため、単一のピボタル試験を実施した。 • 1802 試験の非盲検、単群のステージ A で、多くの被験者がエフガルチギモド PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与に反応し、臨床的効果が速やかに発現した。 • その効果は 1802 試験のステージ B の期間中維持され、高い統計学的有意性と臨床的意義をもって調整 INCAT スコアに基づく主要評価項目を達成した。エフガルチギモド PH20 SC 群の被験者は、プラセボ群の被験者に比べて治療に対する反応を長く維持し、再発のない期間が長かった。 • エフガルチギモド PH20 SC 投与後の臨床的効果は、CIDP 前治療（IVIg/SCIg 又は副腎皮質ステロイド）を中止した被験者及び未治療の被験者を含む、全ての被験者で認められた。 • エフガルチギモド PH20 SC 投与後の臨床的効果は、調整 INCAT スコア、I-RODS スコア及び平均握力を含む、全ての臨床的有効性指標で認められ、世界的に認知されたガイドライン（Van den Bergh, 2021）に記載された基準に基づき、これらの改善は臨床的に意味のあるものであった。 • 希少な疾患を対象としたこの単一の試験では、一部の部分集団解析では被験者数が限られており、その結果、信頼区間が広くなっている。データ全体は広範な CIDP 集団での有効性を支持するものである。 • 1902 試験では、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与により臨床的有効性が継続して認められ、1802 試験のステージ B で臨床的悪化を示した被験者で改善が認められた。 • 1802 試験及び 1902 試験の日本人のデータは、総合的に有効性を示唆するものであり、日本人 CIDP 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と考えられた。 • 過去の免疫グロブリンの臨床試験との比較には、試験デザインの違いによる大きな制限があることを考慮しても、1802 試験のステージ A で示されたとおり、エフガルチギモド PH20 SC は、臨床的に意味のある改善の点で免疫グロブリンと同様の有効性を示した。また、1802 試験のステージ B のデータは、報告されている免疫グロブリンの再発予防における有効性データと同様であった。 • 試験に残る被験者の割合及びコンプライアンス率が高いことや 1902 試験への移行率が高いことは、良好な忍容性、投与の利便性を患者が認識していること、及び強固な有効性のさらなるエビデンスである。	1802 試験はこれまでで最大規模の CIDP での臨床試験である。 本試験は適切であり、十分に管理されていた。その結果は統計学的に高い説得力があり、広範な CIDP 集団全体にわたって有効性の実質的なエビデンスの基準を満たしていた（FDA, 2023）。 ステージ A でのレスポンダーの割合は高く、エフガルチギモド PH20 SC は臨床的に意味のある改善を早期にもたらした。 その効果はステージ B 期間中維持され、高い統計学的有意性と臨床的意義をもって主要評価項目を達成した。 1902 試験で、エフガルチギモド PH20 SC の長期投与により臨床的改善は維持された。

リスク及びリスクマネジメント 2.5.5   <

2.5.7　参考文献

Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.

Allen JA, Gorson KC, Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain Behav. 2018;8(3):e00932.

Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. Neurology. 2015;85:498-504.

Allen JA, Pasnoor M, Dimachkie MM, et al. Quantifying treatment-related fluctuations in CIDP: results of the GRIPPER Study. Neurology. 2021;96(14):e1876-e1886.

Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, Jakobsen J. A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2020;61:316-324.

American Academy of Neurology. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an ad hoc subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS task force. Neurology. 1991;41(5):617-618.

American Society of Hematology. Nationwide shortage of immunoglobulin forces patients to find alternatives. ASH Clinical News. January 15, 2019. Accessed July 2023. https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/4593/Nationwide-Shortage-of-Immunoglobulin-Forces

Ashworth NL, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Impact of plasma exchange on indices of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 2000;23(2):206-210.

Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J, et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2021;28(6):2065-2073.

Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2019;52:161-172.

Bromberg MB. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradicoloneuropathy. Muscle Nerve. 2011;43(6):780-794.

Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10413):1648-1659.

Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol. 2019;18(8):784-794. [2019a]

Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A, et al. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2019;24:253-259. [2019b]

Chakravarty EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. Review. Arthritis Rheum. 2008;58(10):2949-2957.

Cocito D, Paolasso I, Antonini G, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol. 2010;17(2)289-294.

Cornblath DR, Hartung H-P, Katzberg HD, Merkies ISJ, van Doorn PA. A randomised, multi-centre phase III study of 3 different doses of intravenous immunoglobulin 10% in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ProCID trial): study design and protocol. J Peripher Nerv Syst. 2018;23(2):108-114.

Cornblath DR, van Doorn P, Hartung H-P, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain. 2022;145(3):887-896.

Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Nat Rev Neurol. 2011;7(9):507-517.

Dalakas MC. Autoimmune peripheral neuropathies. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, Frew AJ, Weyand CM, eds. Clinical Immunology: Principles and Practice. 5th ed. Elsevier; 2019:903e1-915.el.

Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. Brain. 2016;139:2617-2630.

Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Eng J Med. 1986;314(8):461-465.

Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 1994;36:838-845.

Dyck PJB, Tracy JA. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc. 2018;93:777-793.

Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common infections in patients prescribed systemic glucocorticoids in primary care: a population-based cohort study. PloS Med. 2016;13(5): e1002024.

FDA CDER/CBER. Draft guidance for industry. Demonstrating substantial evidence of effectiveness with one adequate and well-controlled clinical investigation and confirmatory evidence. September 2023. Accessed November 2023. FDA-2023-D-2318-0003_attachment_1_September 2023.pdf

FDA CDER/CBER. Information about immune globulin (human) product shortage. 12 Aug 2019. Accessed July 2023. https://public4.pagefreezer.com/browse/FDA/30-01-2023T10:37/https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-about-immune-globulin-human-product-shortage

Filomena CA, Filomena AP, Hudock J, Ballas SK. Evaluation of serum immunoglobulins by protein electrophoresis and rate nephelometry before and after therapeutic plasma exchange. Am J Clin Pathol. 1992;98:243-248.

Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2012;5:359-373.

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

Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain. 1996;119(Pt 4):1055-1066.

Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 2008;38(2):1036-1045.

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

Hughes R, Bensa S, Willison H, et al; INCAT group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 2001;50(2):195-201.

Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP trial): a double-blind, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2018;17(8):689-698.

Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al; ICE study group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7:136-144.

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

Kouton L, Boucraut J, Devaux J, et al. Electrophysiological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with IgG4 antibodies targeting neurofascin 155 or contactin 1 glycoproteins. Clin Neurophysiol. 2020;131:921-927.

Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.

Léger J-M, De Bleecker JL, Sommer C, et al. Efficacy and safety of Privigen(®) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst. 2013;18(2):130-140.

Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2017;30(5):508-512.

Lewis RA, Cornblath DR, Hartung H-P, et al. Placebo effect in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: The PATH study and a systematic review. J Peripher Nerv Syst. 2020;25(3):230-237.

Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD003280.

Manso C, Querol L, Lleixà C, et al. Anti–neurofascin-155 IgG4 antibodies prevent paranodal complex formation in vivo. J Clin Invest. 2019;129:2222-2236.

Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;8:CD003906.

Merkies ISJ, van Schaik IN, Léger JM, et al. Efficacy and safety of IVIG in CIDP: Combined data of the PRIMA and PATH studies. J Peripher Nerv Syst. 2019; 24(1):48-55.

Muley SA, Parry GJ. Inflammatory demyelinating neuropathies. Curr Treat Options Neurol. 2009;11(3):221-227.

Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11:493-502.

Nobile-Orazio E, Pujol S, Kasiborski F, et al. An international multicenter efficacy and safety study of IqYmune in initial and maintenance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. J Peripher Nerv Syst. 2020;25(4):356-365.

Querol L, Crabtree M, Herepath M, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). J Neurol. 2021;268(10):3706-3716.

Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. Nat Rev Neurol. 2017;13(9):533-547.

Querol L, Nogales-Gadeo G, Rojas-Garci R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. Neurology. 2014;82:879-886.

Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. Clin Ther. 2017;39(11):2216-2229.

Rodríguez Y, Vatti N, Ramírez-Santana C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. J Autoimmun. 2019;102:8-37.

Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.

Said G, Krarup C. Peripheral Nerve Disorders: Chapter 22. Chronic inflammatory demyelinative polyneuropathy. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, eds. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2013:403-413.

Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. Clin Ther. 2011;33(10):1413-1432.

Shaw G. Nationwide, the shortage of immunoglobulin is impacting practice: how neurologists are managing it. NeurologyToday. 17 Oct 2019. Accessed July 2023. https://journals.lww.com/neurotodayonline/Fulltext/2019/10170/Nationwide,_the_Shortage_of_Immunoglobulin_Is.11.aspx

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

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

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.

Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. Eur J Neurol. 2010;17:356-363.

Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force—second revision. Eur J Neurol. 2021;28:3556-3583.

van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2018;17(1):35-46.

van Schaik IN, van Geloven N, Bril V, et al; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (the PATH study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2016;17:345.

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

Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.

World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed November 2023. https://covid19.who.int

Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. Ann Neurol. 2000;47(6):765-775.

Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIg in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Transfus Apher Sci. 2005;33(3):317-324.

グロベニン添付文書. 2023 Mar. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256_6343402X1075_3_02. Accessed Jan 2024.

ハイゼントラ添付文書. 2023 Jun. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100806_6343439A1024_1_08. Accessed Jan 2024.

ピリヴィジェン添付文書. 2021 Oct. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100806_6343427H1020_1_02. Accessed Jan 2024.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100806_6343427A7020_1_06. Accessed Jan 2024.

厚生労働省. 人免疫グロブリン製剤の限定出荷と今後の見込みについて（事務連絡、令和 5 年 4 月 19 日）. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001163343.pdf. Accessed Jan 2024. [2023a]

厚生労働省. 人免疫グロブリン製剤の安定供給に向けた周知について（事務連絡、令和 5 年 10 月 20 日）. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001163069.pdf. Accessed Jan 2024. [2023b]

日本神経学会. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 2013. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp.html. Accessed Jan 2024.

2.5.8 付録

表 2.5-6 臨床データパッケージの概要

試験番号 状況 （実施地域）	試験デザイン	投与群（被験者数）	主要目的	資料区分
CIDP 患者				
ARGX-113-1802[a] 完了 （国際共同）	非盲検のステージ A とランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照のステージ B の 2 つの治療期を含む第 2 相試験	ステージ A： EFG PH20 SC（322、日本人 24） ステージ B： EFG PH20 SC （111、日本人 10） プラセボ PH20（110、日本人 8） EFG PH20 SC 1000 mg 又はプラセボ PH20 の週 1 回投与	有効性： ステージ A： 臨床的改善のエビデンス（ECI）が確認された被験者（ECI レスポンダー）の割合 ステージ B： ステージ B ベースラインと比べて、初めての臨床的悪化[b]までの時間	評価
ARGX-113-1902-IA1[a] 実施中 （中間解析 1：臨床データカットオフ：2023 年 6 月 15 日） （国際共同）	第 2 相、非盲検、ARGX-113-1802 試験からの継続投与試験	EFG PH20 SC （228、日本人 16） EFG PH20 SC 1000 mg の週 1 回投与[c]	安全性	評価
健康被験者				
ARGX-113-1901[a] 完了 （海外）	rHuPH20 と混合したエフガルチギモドの第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験	EFG SC 750 mg + PH20 2000 U/mL （8） EFG SC 1250 mg + PH20 2000 U/mL （9） EFG SC 1750 mg + PH20 2000 U/mL （8） EFG SC at 10 mg/kg bw + PH20 2000 U/mL （8） 単回皮下投与	薬力学的作用	参考
ARGX-113-1907[a] 完了 （海外）	エフガルチギモド IV 及びエフガルチギモド PH20 SC の第 1 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験	EFG PH20 SC 1000 mg （27） EFG IV 10 mg/kg （27） 週 1 回計 4 回投与	薬力学的作用	参考

gMG 患者				
ARGX-113-2001[a] 完了 （国際共同）	抗 AChR 抗体陽性及び陰性の被験者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC をエフガルチギモド IV と比較する第 3 相、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験	EFG PH20 SC 1000 mg（55、日本人 4） EFG IV 10 mg/kg（55、日本人 4） 週 1 回計 4 回投与と 7 週間のフォローアップの 1 サイクル	薬力学的作用	参考
ARGX-113-2002[a, d] 実施中 （中間解析 1：臨床データカットオフ：2022 年 3 月 2 日、生物学的分析データカットオフ：2022 年 1 月 12 日、中間解析 2：臨床データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） （国際共同）	第 3 相、非盲検、継続投与試験（ARGX-113-2001 試験からの継続投与及び ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモド IV 10 mg/kg を投与された被験者の継続投与）	EFG PH20 SC 1000 mg（中間解析 1：178 名登録、164 名投与、日本人 14、中間解析 2：184 名登録、179 名投与、日本人 16） サイクルごとに週 1 回計 4 回投与 臨床評価に基づき再投与	安全性	参考

AChR=acetylcholine receptor; aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; bw=body weight; CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSR=clinical study report; ECI=evidence of clinical improvement; EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; EFG=efgartigimod; gMG=generalized myasthenia gravis; IA1=interim analysis 1; IA2=interim analysis 2; IV=intravenous(ly); rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; SC=subcutaneous(ly)

a) Complete study results are provided in the individual CSRs (5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-1902-IA1 CSR; gMG SC CTD 5.3.3.1, ARGX-113-1901 CSR; 5.3.3.1, ARGX-113-1907 CSR; 5.3.5.1, ARGX-113-2001 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-2002-IA1 CSR; 5.3.5.2, ARGX-113-2002-IA2 Topline Results).

b) Clinical deterioration (ie, event) is defined as an increase of ≥1 point compared to baseline in aINCAT score (Module 5.3.5.1, ARGX-113-1802 CSR, Section 5).

c) In an optional substudy of ARGX-113-1902, a dosing frequency of once every 2 weeks is explored in participants who have completed at least 48 weeks of once-weekly dosing and have a stable clinical condition for ≥12 weeks with weekly dosing. Additionally, participants may receive dosing once every 3 weeks if they are stable for at least 24 weeks while receiving doses once every 2 weeks. As of the clinical data cutoff date, the available data from participants in this substudy were insufficient (clinical data are available from 5 participants who received efgartigimod PH20 SC every 2 weeks in the substudy for a limited follow-up period) to perform separate analyses and the data were combined with those from participants receiving once-weekly dosing.

d) ARGX-113-2002 is an open-label extension of ARGX-113-2001. Participants who received efgartigimod IV 10 mg/kg administered in 4-week cycles in ARGX-113-1705, which was an open-label extension of the randomized, double-blinded study ARGX-113-1704, could roll over to ARGX-113-2002. ARGX-113-1704 and ARGX-113-1705 evaluated efgartigimod IV in participants with gMG.